



## EXTRATO DE MIRTILO PREVINE COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO E ALTERAÇÕES METABÓLICAS INDUZIDAS POR LIPOPOLISSACARÍDEO

SOLANGE VEGA CUSTÓDIO<sup>1,2</sup>; NATÁLIA PONTES BONA<sup>2</sup>; KARINA PEREIRA LUDUVICO<sup>2</sup>; ROSELIA MARIA SPANEVELLO<sup>2</sup>; LUIZA SPOHR<sup>2</sup>; MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SOARES<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas – [solangevegacustodio@gmail.com](mailto:solangevegacustodio@gmail.com)

<sup>2</sup>Laboratório de Neuroquímica, Inflamação e Câncer, Universidade Federal de Pelotas – [nataliapbona@gmail.com](mailto:nataliapbona@gmail.com), [karina\\_luduvico@outlook.com](mailto:karina_luduvico@outlook.com), [rspanevello@gmail.com](mailto:rspanevello@gmail.com), [luizaspoehr@hotmail.com](mailto:luizaspoehr@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [mspereirasoares@gmail.com](mailto:mspereirasoares@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma desordem neuropsicológica grave e crônica caracterizada por alterações de humor, da função neurovegetativa, da percepção, bem como ansiedade e comportamento suicida (OMS, 2017). Ademais, estudos têm demonstrado que os sintomas do TDM se relacionam com alterações metabólicas como as alterações glicêmicas e lipídicas e podem favorecer a obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (TALLBOT; NOUWEN, 2000).

O tratamento para o TDM é baseado na combinação de farmacoterapia com a psicoterapia (CUIJPERS et al. 2010). Entretanto, sintomas adversos como constipação, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, náusea, vômito, disfunções sexuais e sonolência são frequentemente relatados colaborando para a diminuição de adesão ao tratamento (BRATS, 2012). Diante do exposto, a busca por novas alternativas terapêuticas que visem a melhora do quadro depressivo associado com melhora dos efeitos metabólicos e que não apresentem efeitos adversos é de extrema importância. Nesse contexto, os produtos de origem natural ricos em compostos bioativos se tornam relevantes alvos de estudo.

O mirtilo (*Vaccinium virgatum*) é um fruto rico em compostos fenólicos como antocianinas, têm apresentado diversos benefícios à saúde devido propriedades preventivas e terapêuticas como ações antioxidante, anti-inflamatória, neuroprotetora e tipo-antidepressiva (PACHECO et al. 2018). Estudos indicam que uma dieta equilibrada associada à um consumo frequente de polifenóis tem sido eficaz na prevenção de inúmeras patologias, incluindo a prevenção ou tratamento de doenças neuropsiquiátricas (DEBOM et al. 2016; SPOHR et al. 2019).

Assim, considerando que o TDM é a mais prevalente e uma das mais debilitantes desordens neuropsicológicas, além de sua terapia causar muitos efeitos adversos, este estudo tem como objetivo investigar o efeito protetor do extrato de mirtilo sobre alterações comportamentais e metabólicas séricas em camundongos submetidos a um modelo experimental do tipo-depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS).

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1 Protocolo experimental

Após a aprovação pelo Comitê de Ética e Experimental Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (CEEA 32979-2019), camundongos Swiss machos adultos (60 dias, 40 – 50 g) foram obtidos e mantidos no Biotério Central de

Animais da UFPEL. Durante sete dias, os animais foram pré-tratados com veículo (n=10), fluoxetina (20 mg/kg n=10) ou extrato de mirtilo (100 e 200 mg/kg n=10) por via oral uma vez ao dia. No 7º dia de tratamento, eles receberam veículo ou LPS (830 µg/kg) via intraperitoneal de maneira a induzir o episódio tipo-depressivo. Após o protocolo foi registrada a temperatura, consumo alimentar e peso corporal antes da administração de LPS e 24 h após esse momento, subsequente os animais foram submetidos ao teste do campo aberto e ao nado forçado para avaliar o comportamento tipo-depressivo, e em seguida à eutanásia.

## 2.2 Determinações bioquímicas

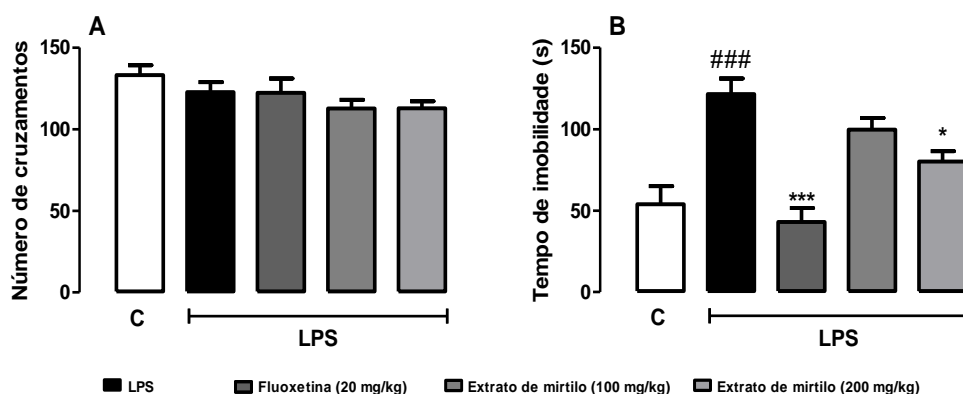
As determinações bioquímicas de glicose e colesterol total foram realizadas com amostras de soro usando kits comercialmente disponíveis (Labtest® e Bioclin).

## 2.3 Análise estatística

Os dados foram analisados por ANOVA de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Um valor de  $P \leq 0,05$  foi considerado como diferença estatisticamente significante. Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média.

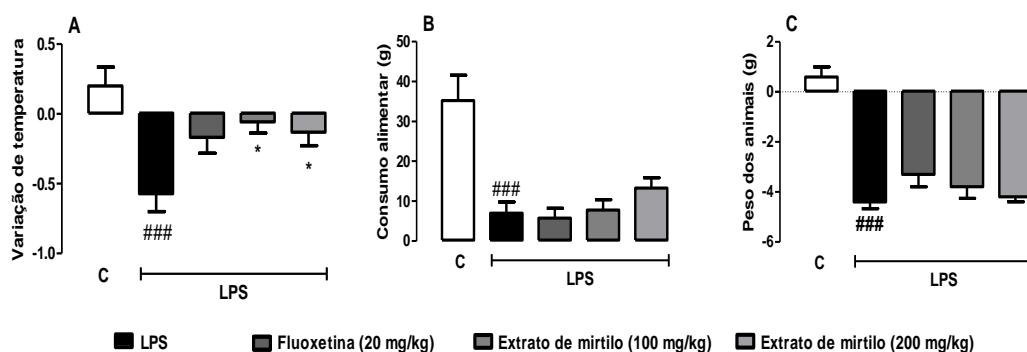
## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1A é possível observar que o tratamento com extrato de mirtilo foi capaz de prevenir o aumento do tempo de imobilidade no teste do nado forçado induzido pelo LPS, demonstrando o seu potencial efeito do tipo-antidepressivo aparentemente associado as antocianinas presentes no extrato. Esses resultados estão de acordo com os reportados por OLIVEIRA et al. (2017). Além disso, não houve alteração na atividade locomotora em nenhum grupo experimental (Fig. 1B).



**Figura 1:** Atividade locomotora (A) e comportamento tipo-depressivo (B) de camundongos induzidos com LPS e tratados com fluoxetina e extrato de mirtilo. ###  $P < 0,001$  diferente do grupo controle e \*  $P < 0,05$  e \*\*\*  $P < 0,001$  diferente do grupo LPS.

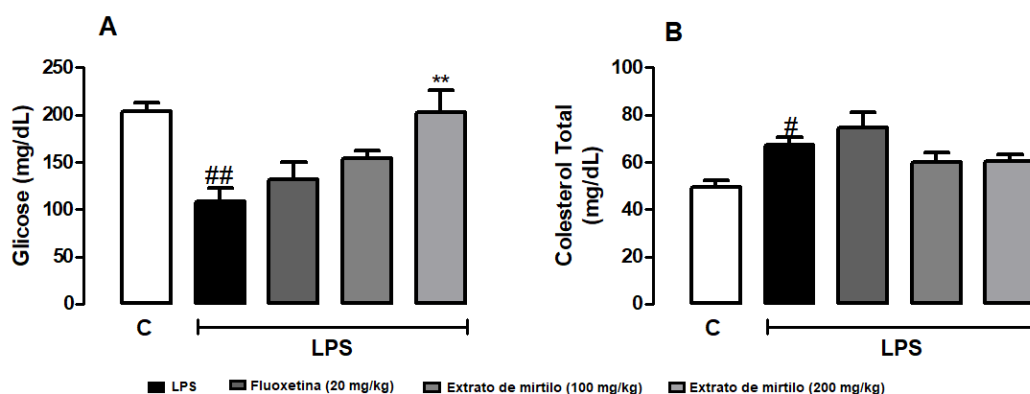
Em relação a variação de temperatura observou-se uma redução significativa no grupo LPS comparado com o grupo controle. Entretanto, a administração de extrato de mirtilo (100 e 200 mg/kg) foram capazes de atenuar a diminuição da temperatura corporal (Fig. 2A). Quanto ao consumo alimentar e ao peso, pode-se observar que a administração de LPS reduziu tanto a ingestão de ração (Fig. 1B), quanto o peso dos animais (Fig. 1C) e tanto o tratamento com extrato de mirtilo quanto fluoxetina não preveniram estas alterações (Fig. 2B e C).



**Figura 2:** Temperatura corporal (A), consumo alimentar (B) e ganho de peso corporal (C) de camundongos induzidos com LPS e tratados com fluoxetina e extrato de mirtilo. ###  $P < 0,001$  diferente do grupo controle; \*  $P < 0,05$  diferente do grupo LPS.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, como demonstrado na figura 3, o LPS causou uma diminuição nos níveis de glicose comparado com o grupo controle (Fig. 3A). Entretanto, o pré-tratamento com extrato de mirtilo (200 mg/kg) foi capaz de prevenir a diminuição da glicose sérica. Tal redução pode ser explicada devido a diminuição do consumo alimentar pelos animais do grupo LPS nas últimas 24h com consequente redução da glicemia. Além disso, a endotoxina bacteriana também é responsável por aumentar a glicólise em muitos tipos de células, sendo capaz de causar hipoglicemia (BROOKS et al. 2014).

Por outro lado, o pré-tratamento com fluoxetina ou extrato de mirtilo não foram capazes de reduzir o aumento dos níveis séricos de colesterol total (Fig. 3B). Cabe ressaltar que o aumento de colesterol está diretamente relacionado a doenças cardiovasculares como aterosclerose, acúmulo de placas de gorduras nas paredes das artérias, o que causa obstrução do fluxo sanguíneo, além de poder causar problemas cardíacos, como acidente vascular cerebral, e infarto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).



**Figura 3:** Níveis de glicose (A) e colesterol total (B) em soro de camundongos induzidos com LPS e tratados com fluoxetina e extrato de mirtilo. #  $P < 0,05$ , ##  $P < 0,01$  diferente do controle, \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$  diferente do LPS

#### 4. CONCLUSÕES

Os achados do trabalho permitem demonstrar o efeito tipo-antidepressivo do extrato de mirtilo, além do seu efeito protetor contra alterações glicêmicas similares as encontradas em pacientes com depressão. Além disso, esses dados incentivam a



possibilidade da utilização do extrato de mirtilo em pacientes com TDM, além de fomentar a pesquisa para a utilização deste extrato em outros modelos comportamentais a fim de elucidar os seus exatos mecanismos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BROOKS, G.F.; CARROLL K.C.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A.; MIETZNER, T.A. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. Porto Alegre: AMGH, 2014. 25v.
- TALBOT, F.; NOUWEN, A. A Review of the Relationship Between Depression and Diabetes in Adults: Is there a link? **Diabetes Care**, v. 23, n. 10, p. 1556- 1562, 2000.
- CUIJPERS, P., VAN STRATEN, A., HOLLON, S. D. ANDERSSON, G. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.121, n. 6, p. 415–423, 2009.
- DEBOM, G.; GAZAL, M.; SOARES, M.S.P.; COUTO, C.A.T.; MATTOS, B.; LENCINA, C.; KASTER, M.P.; GHISLENI, G.C.; TAVARES, R.; BRAGANHOL, E.; CHAVES, V.C.; REGINATTO, F.H.; STEFANELLO, F.; SPANEVELLO, R.M. Preventive effects of blueberry extract on behavioral and biochemical dysfunctions in rats submitted to a model of manic behavior induced by ketamine. **Brain Research Bulletin**, n. 127, p. 260-269, 2016.
- SPOHR, L.; SOARES, M.S.P.; OLIVEIRA, P.S.; MATTOS, B.S.; BONA, N.P.; PEDRA, N.S.; TEIXEIRA, F.C.; COUTO, C.A.T.; CHAVES, V.C.; REGINATTO, F.H.; LISBOA, M.T.; RIBEIRO, A.S.; LENCINA, C.L.; STEFANELLO, F.M.; SPANEVELLO, R.M. Combined actions of blueberry extract and lithium on neurochemical changes observed in an experimental model of mania: exploiting possible synergistic effects. **Metabolic Brain Disease**, v. 34, p. 605-619, 2019.
- OLIVEIRA, P.S., GAZAL, M., FLORES, N.P., ZIMMER, A.R., CHAVES, V.C., REGINATTO, F.H., KASTER, M.P., TAVARES, R.G., SPANEVELLO, R.M., LENCINA, C.L. & STEFANELLO, F.M. Vaccinium virgatum fruit extract as an important adjuvant in biochemical and behavioral alterations observed in animal model of metabolic syndrome. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 939-947, 2017.
- PACHECO, S.M.; SOARES, M.S.P.; GUTIERRES, J.M.; GERZSON, M.F.B.; CARVALHO, F.B.; AZAMBUJA, J.H.; SCHETINGER, M.R.C.; STEFANELLO, F.M. & SPANEVELLO, R.M. Anthocyanins as a potential pharmacological agent to manage memory deficit, oxidative stress and alterations in ion pump activity induced by experimental sporadic dementia of Alzheimer's type. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 56, p. 193-204, 2018.
- WHO — World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, 2017.
- BRATS — Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. Ano VI, n. 18, 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dia Nacional de Combate ao Colesterol**. Blog da Saúde. 08 Ago. 2018. Online. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/53465-dia-nacional-de-combate-ao-colesterol-2>