

EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO E ANTIOXIDANTE DO EXTRATO DE AMORA-PRETA (*Rubus sp.*) EM CÉREBRO DE CAMUNDONGOS FÊMEAS SUBMETIDOS A UM MODELO EXPERIMENTAL DE COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO

**SOLANGE VEGA CUSTÓDIO¹; KELEN CRISTIANE MACHADO GOULART²;
RAPHAELA CASSOL PICCOLI³; WILLIAM SANABRIA SIMÕES⁴; MAYARA
SOARES DE AGUIAR⁵; ROSELIA SPANEVELLO⁶**

¹*Universidade Federal de Pelotas – solangevegacustodio@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – kelenqf@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – raphaelacassol@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – williamsimoest@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – mspereirasoares@gmail.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno neuropsiquiátrico sistêmico, crônico e recorrente que atinge cerca de 300 milhões de indivíduos, sendo que o número de mulheres afetadas pelo transtorno é 30% mais elevado que o dos homens (OMS, 2017). O TDM é caracterizado por humor depressivo, que envolve, principalmente a falta de prazer pelas atividades cotidianas e, em casos mais graves, ideações suicidas (APA, 2014). O tratamento medicamentoso visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, entretanto apresentam eficácia limitada e podem causar diversos efeitos colaterais (DAVID e GOURION, 2016).

Inúmeras pesquisas científicas evidenciam que o estresse oxidativo (EO) é um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TDM. Denomina-se EO o desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes, como as espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade de defesas antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos (BHATT et al., 2020). O sistema antioxidante endógeno é representado por enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) que dismuta o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), a catalase (CAT) e glutationa peroxidase, responsável por detoxificar o H_2O_2 (BHATT et al., 2020).

Frente ao exposto, à busca por alternativas terapêuticas com capacidade de modular o EO é fundamental. Nesse contexto, destaca-se a *Rubus sp.*, popularmente conhecida como amora-preta, excelente fonte de compostos bioativos como as antocianinas, com função antioxidant e neuroprotetora descrita na literatura (SOARES et al., 2021; SPEER et al., 2020).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do extrato de amora-preta frente ao comportamento tipo-depressivo, assim como mensurar os níveis de ERO e a atividade da CAT em córtex cerebral e hipocampo de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por lipopolissacarídeo (LPS).

2. METODOLOGIA

2.1. Preparação do extrato metanólico de *Rubus sp.*

Os frutos de *Rubus sp.* foram obtidos na Embrapa Clima Temperado, Pelotas/RS. Os extratos metanólicos foram preparados de acordo com a metodologia descrita por CHAVES et al. (2018).

2.2. Animais

Foram utilizados camundongos Swiss fêmeas (2-3 meses) fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas e mantidos em condições experimentais controladas. Todos os procedimentos envolvendo os animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEA 023259/2021-10)

2.3. Modelo experimental de comportamento tipo-depressivo e protocolo de prevenção com extrato de *Rubus* sp.

Os animais foram divididos em cinco grupos: I - controle, II - LPS (0,83 mg/kg), III -LPS + fluoxetina (20 mg/kg), IV - LPS + extrato de *Rubus* sp. (100 mg/kg) e V - LPS + extrato de *Rubus* sp. (200 mg/kg). Durante sete dias, os animais foram tratados com água, fluoxetina ou extrato de *Rubus* sp. por via oral. No 7º dia, os animais receberam também solução salina 0,9% ou LPS por via intraperitoneal para induzir o comportamento tipo-depressivo. Após 24 horas, os animais foram submetidos ao teste de suspensão da cauda (TSC) e, em seguida, à eutanásia, e o córtex cerebral e o hipocampo foram coletados para mensurar os níveis de ERO (ALI et al., 1992) e atividade da CAT (AEBI, 1984).

2.4. Análise estatística

Os resultados obtidos foram avaliados através de ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey. A diferença entre os grupos foi considerada significativa quando $P<0,05$. Todos os dados foram expressos como média \pm erro padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado do TSC, teste preditivo de comportamento tipo-depressivo, muito útil na triagem de potenciais compostos antidepressivos, está demonstrado na Figura 1. Pode-se observar que a administração de LPS aumentou significativamente o tempo de imobilidade dos animais ($P<0,0001$) em comparação ao grupo controle. Entretanto, a administração de fluoxetina ($P<0,05$) e extrato de amora-preta nas concentrações de 100 e 200 mg/kg ($P<0,05$ e $P<0,01$) foram capazes de prevenir tal aumento.

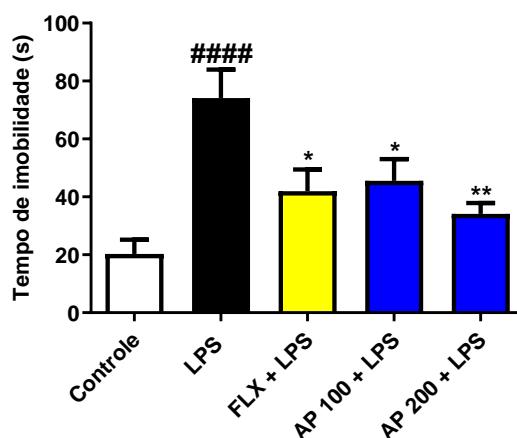


Figura 1: Efeito do pré-tratamento com extrato de amora-preta (AP) ou fluoxetina (FLX) no tempo de imobilidade no TSC em camundongos submetidos ao modelo de comportamento tipo-depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS). (####) $P<0,0001$ comparado com o grupo controle e (*) $P<0,05$, (**) $P<0,01$ comparado com o grupo LPS.

Na figura 2, pode-se observar que houve um aumento dos níveis de ERO em córtex e hipocampo ($P<0,001$). Entretanto, a administração de fluoxetina ($P<0,001$ e $P<0,0001$) e ambas as doses de extrato de amora-preta ($P<0,001$ e $P<0,0001$) foram capazes de prevenir as alterações nos níveis de ERO. O cérebro é muito vulnerável à ação nociva de ERO, em face do alto teor de lipídeos e alto consumo de oxigênio. A superprodução de ERO é responsável por causar degeneração celular, dano oxidativo e disfunções fisiológicas em regiões cerebrais que estão envolvidas no desenvolvimento de episódios depressivos (BHATT et al., 2020).

Na figura 2 também estão demonstrados os resultados obtidos referentes à atividade da CAT em córtex cerebral e hipocampo. A administração de LPS diminuiu a atividade da CAT em ambas as estruturas ($P<0,001$ e $P<0,05$ respectivamente). Todavia, a administração de fluoxetina ($P<0,0001$) e extrato de amora-preta na concentração de 200 mg/kg ($P<0,0001$) foram capazes de prevenir a redução da atividade da CAT em córtex, enquanto que no hipocampo apenas o pré-tratamento com extrato de amora-preta, na concentração de 200 mg/kg ($P<0,01$), foi capaz de prevenir tal alteração. Corroborando com nossos achados SOARES et al. (2021) também demonstraram que o extrato de amora-preta foi capaz de exercer um efeito antioxidante em modelo animal de neuroinflamação induzido com LPS ao prevenir a redução da atividade da CAT em córtex e hipocampo.

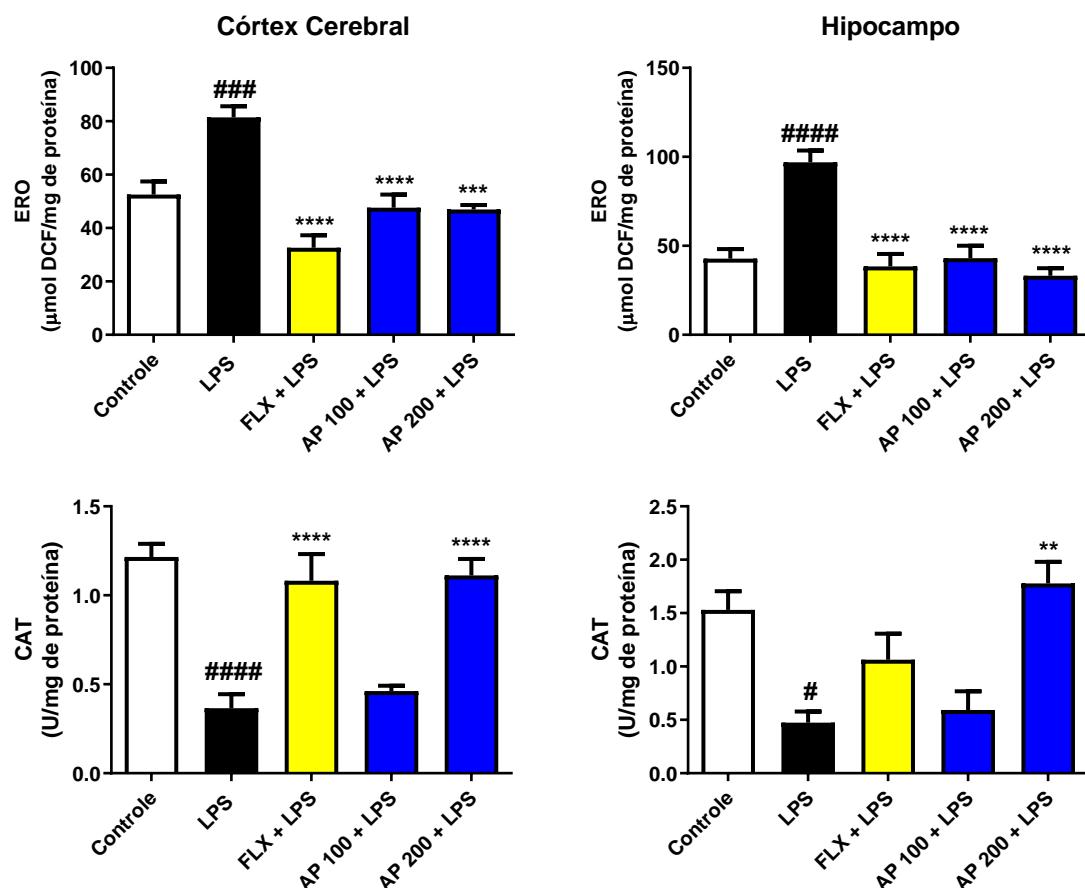


Figura 2: Efeito do pré-tratamento com extrato de amora-preta (AP) ou fluoxetina (FLX) sobre os níveis de ERO e sobre a atividade da CAT em córtex cerebral e hipocampo de camundongos submetidos ao modelo de comportamento tipo-

depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS). (#) $P<0,05$, (###) $P<0,001$ e (####) $P<0,0001$ comparado com o grupo controle e (**) $P<0,01$, (***) $P<0,001$ e (****) $P<0,0001$ comparado com o grupo LPS.

As ações antidepressiva e antioxidante do extrato de amora-preta deve-se, em parte, à elevada concentração de antocianinas. Trabalhos anteriores do grupo já demonstraram que outro extrato rico em antocianinas, por exemplo, o de mirtilo também apresenta efeitos semelhantes aos encontrados neste estudo (SPOHR et al., 2022).

4. CONCLUSÕES

O extrato de *Rubus* sp. apresentou efeito do tipo-antidepressivo no TSC em ambas as doses testadas, como também modulou os níveis de ERO e a atividade da CAT em estruturas cerebrais de camundongos submetidos ao protocolo experimental de depressão induzido por lipopolissacarídeo. Assim, o extrato de amora-preta demonstrou ser um alvo terapêutico promissor no tratamento de episódios depressivos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organização Mundial da Saúde. **Depressão e outros transtornos mentais comuns: estimativas de saúde global**. Genebra, Suíça: Serviços de Produção de Documentos da OMS; 2017. Acessado em: 10 ago. 2022. Online. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**. v.105, p.121–126, 1984.
- ALI, S. F.; LEBEL, C.P.; BONDY, S. C. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology**. v.13, p.637-648, 1992.
- CHAVES, V.C.; BOFF, L.; VIZZOTTO, M.; CALVETE, E.; REGINATTO, F.H.; SIMÕES, C.M.O. Berries grown in Brazil: Anthocyanins profiles and biological properties. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. v.11, p. 4331-4338, 2018.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.
- BHATT, S.; NAGAPPA, A.N.; PATIL, C.R. Role of oxidative stress in depression. **Drug Discovery Today**. v. 25, p. 1270-1276, 2020.
- SOARES, M.S.P.; LUDUVICO, K.P.; CHAVES, V.C.; SPOHR, L.; DE MORAES MEINE, B.; LENCINA, C.L.; REGINATTO, F.H.; SPANEVELLO, R.M.; SIMÕES, C.M.O.; STEFANELLO, F.M. The Protective Action of *Rubus* sp. Fruit Extract Against Oxidative Damage in Mice Exposed to Lipopolysaccharide. **Neurochemical Research**. v. 46, p. 1129-1140, 2021.
- DAVID, D.J.; GOURION, D. Antidépresseurs et tolérance: déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. **L'Encéphale**. v. 42, p. 553-561, 2016.
- SPOHR, L.; LUDUVICO, K.P.; SOARES, M.S.P., BONA, N.P.; OLIVEIRA, P.S.; DE MELLO, J.E.; ALVEZ, F.L.; TEIXEIRA, F.C.; DE OLIVEIRA CAMPELLO FELIX, A.; STEFANELLO, F.M.; SPANEVELLO, R.M. Blueberry extract as a potential pharmacological tool for preventing depressive-like behavior and neurochemical dysfunctions in mice exposed to lipopolysaccharide. **Nutritional Neuroscience**. v. 25 (4), p. 857-870, 2022.