

EXTRATO DE ARAÇÁ-VERMELHO MODULA VIAS INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS EM CAMUNDONGOS FÊMEAS COM COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO

SOLANGE VEGA CUSTÓDIO¹; RAPHAELA CASSOL PICCOLI²; WILLIAM BORGES DOMINGUES³; VINICIUS FARIAS CAMPOS⁴; MAYARA SOARES DE AGUIAR⁵; ROSELIA MARIA SPANEVELLO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – solangevegacustodio@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – raphaelacassol@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – williamwwe@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – fariascampos@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – mspereirasoaes@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma desordem psiquiátrica multifatorial, caracterizada por interações complexas entre disfunções nos sistemas neurotransmissores, processos inflamatórios e estresse oxidativo. Evidências crescentes indicam que a ativação do sistema imune e a disfunção das respostas antioxidantes desempenham um papel central na fisiopatologia do TDM (LINDQVIST et al., 2017). Nesse cenário, o modelo animal induzido por lipopolissacarídeo (LPS) tem se consolidado como uma abordagem experimental robusta para a indução de neuroinflamação e de comportamentos tipo-depressivos em roedores (LUDUVICO et al., 2025).

Entre os principais alvos moleculares ativados pelo LPS destacam-se o *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), regulador da resposta antioxidante; o *Nuclear factor kappa B* (NF-κB), fator de transcrição chave na resposta imune; e o *NOD-like receptor protein 3* (NLRP3), responsável pela ativação do inflamassoma (LI et al., 2021). A modulação desses marcadores no sistema nervoso central, especialmente no hipocampo, região altamente suscetível ao estresse e à inflamação, está diretamente relacionada à etiologia e ao controle dos sintomas depressivos (BELLEAU et al., 2019).

Apesar da ampla utilização de antidepressivos convencionais, sua eficácia é limitada em subgrupos inflamatórios de pacientes e frequentemente associada a efeitos adversos (LINDQVIST et al., 2017). Nesse contexto, cresce o interesse por terapias adjuvantes à base de compostos bioativos naturais. O araçá-vermelho (*Psidium cattleianum* Sabine), uma espécie rica em compostos fenólicos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, destaca-se como um agente neuroprotetor promissor, ainda pouco investigado (DOS SANTOS PEREIRA et al., 2018).

Diante disso, o presente estudo avaliou os efeitos do extrato de araçá-vermelho, isoladamente ou em associação à desvenlafaxina, sobre parâmetros comportamentais tipo-depressivos e a expressão hipocampal de Nrf2, NF-κB e NLRP3 em camundongos fêmeas submetidos ao modelo inflamatório induzido por LPS.

2. METODOLOGIA

Os frutos de araçá-vermelho foram obtidos da Embrapa Clima Temperado (Pelotas/RS), e o extrato hidroetanólico foi preparado conforme descrito por BORDIGNON et al. (2009), com pequenas adaptações. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da UFPel, sob o número 23110.027181/2023-74.

Camundongos *Swiss* fêmeas (60 dias) foram alocados em cinco grupos experimentais ($n = 14$ por grupo): I – controle; II – LPS (0,83 mg/kg); III – LPS + desvenlafaxina (20 mg/kg); IV – LPS + desvenlafaxina (20 mg/kg) + extrato de araçá-vermelho (200 mg/kg); e V – LPS + extrato de araçá-vermelho (200 mg/kg). Os tratamentos foram administrados por via oral durante sete dias consecutivos. No sétimo dia, os animais receberam injeção intraperitoneal de LPS ou solução salina (controle), conforme o grupo. Após 24 horas, foi realizado o teste de campo aberto (TCA) para avaliação da atividade locomotora e o teste de suspensão pela cauda (TSC) para avaliação do comportamento tipo-depressivo. Em seguida, os animais foram eutanasiados e os hipocampus coletados para análise da expressão de Nrf2, NF- κ B e NLRP3 por qPCR (LIVAK; SCHMITTGEN, 2001).

A análise estatística foi realizada por ANOVA unidirecional, seguida do teste de Tukey. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação inicial dos parâmetros locomotores, realizada por meio do TCA, não revelou diferenças estatisticamente significativas na distância total percorrida entre os grupos experimentais (Figura 1A, $p > 0,05$). Tal resultado indica que os pré-tratamentos não promoveram alterações no desempenho locomotor dos animais, o que exclui possíveis vieses interpretativos no TSC. Conforme apresentado na Figura 1B, a administração de LPS aumentou significativamente o tempo de imobilidade no TSC em relação ao grupo controle ($p < 0,01$), confirmando a indução de comportamento tipo-depressivo. O pré-tratamento com a combinação de desvenlafaxina e extrato de araçá-vermelho preveniu esse efeito de forma significativa ($p < 0,0001$), sugerindo uma ação tipo-antidepressiva sinérgica frente ao modelo induzido por LPS.

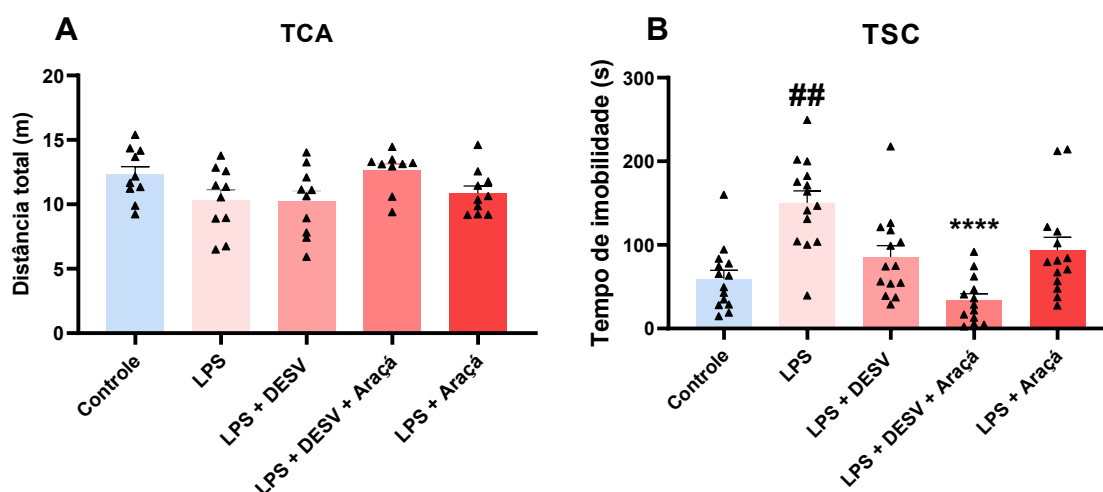


Figura 1. Efeito do pré-tratamento com desvenlafaxina e/ou extrato de araçá-vermelho sobre (A) distância total percorrida no teste de campo aberto (TCA) e

(B) tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda (TSC) em camundongos fêmeas submetidos ao modelo de comportamento tipo-depressivo induzido por LPS. ## $p < 0,01$ vs. grupo controle; **** $p < 0,0001$ vs. grupo LPS. ($n = 10$).

A análise da expressão gênica no hipocampo revelou que a administração de LPS promoveu um aumento estatisticamente significativo nos níveis de mRNA de Nrf2 ($p < 0,0001$), NF- κ B ($p < 0,0001$) e NLRP3 ($p < 0,05$), quando comparado ao grupo controle (Figuras 2A–C). Os pré-tratamentos com desvenlafaxina ($p < 0,001$), extrato de araquá-vermelho ($p < 0,001$) ou sua associação ($p < 0,0001$) preveniram tais alterações, promovendo a restauração dos níveis de expressão para valores comparáveis aos basais, sugerindo efeito modulador sobre vias inflamatórias e oxidativas no modelo neuroinflamatório induzido por LPS.

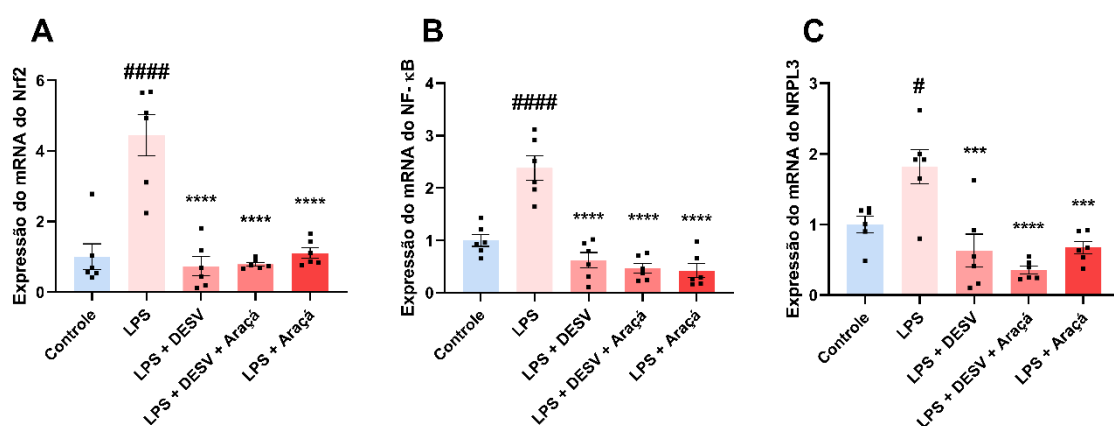


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com desvenlafaxina e/ou extrato de araquá-vermelho na expressão relativa de mRNA de (A) Nrf2, (B) NF- κ B e (C) NLRP3 no hipocampo de camundongos fêmeas submetidos ao modelo de comportamento tipo-depressivo induzido por LPS. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ vs. grupo controle; *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ vs. grupo LPS. ($n = 6$).

O NF- κ B é um fator de transcrição chave na regulação de genes pró-inflamatórios, enquanto o NLRP3 integra o inflamassoma responsável pela ativação de citocinas como a IL-1 β (LI et al., 2021). A reversão dessas alterações pelos tratamentos testados indica um efeito modulador eficiente sobre essas vias, o que se correlaciona com a atenuação do fenótipo comportamental tipo-depressivo. Esses achados estão em concordância com a literatura recente, que aponta a supressão da sinalização pró-inflamatória mediada por NF- κ B e NLRP3 como um dos principais mecanismos envolvidos na ação antidepressiva tanto de fármacos convencionais quanto de compostos naturais com propriedades neuroprotetoras. (LUDUVICO et al., 2025; SUN et al., 2021; TROJAN et al., 2019).

O aumento da expressão de Nrf2 no grupo LPS parece refletir uma resposta adaptativa ao estresse oxidativo decorrente da ativação inflamatória exacerbada. A prevenção dessa elevação pelos pré-tratamentos indica uma ação em fases iniciais da cascata inflamatória, com eficácia no controle do insulto primário, reduzindo a necessidade de ativação compensatória do sistema antioxidante endógeno. Adicionalmente, os compostos fenólicos presentes no extrato de araquá-vermelho podem exercer efeito antioxidante direto, independente da ativação de Nrf2, potencializando os efeitos terapêuticos da associação com a desvenlafaxina.

4. CONCLUSÕES

Os resultados demonstram que a associação de desvenlafaxina com extrato de araquá-vermelho exerce efeito tipo-antidepressivo, prevenindo alterações comportamentais e moleculares induzidas pelo LPS. Essa ação está associada à modulação de vias inflamatórias e oxidativas envolvidas na fisiopatologia do TDM, destacando o possível potencial terapêutico da combinação como estratégia adjuvante no manejo de condições com componente neuroinflamatório.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLEAU, E.L.; TREADWAY, M.T.; PIZZAGALLI, D.A. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. **Biological psychiatry**, v. 85, n. 6, p. 443-453, 2019.
- BORDIGNON, C.L.; FRANCESCATTO, V.; NIENOW, A.A.; CALVETE, E.; REGINATTO, F.H. Influência do pH da solução extrativa no teor de antocianinas em frutos de morango. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 29, p. 183-188, 2009.
- DOS SANTOS PEREIRA, E.; VINHOLES, J.; C FRANZON, R.; DALMAZO, G.; VIZZOTTO, M.; NORA, L. *Psidium cattleianum* fruits: A review on its composition and bioactivity. **Food chemistry**, v. 258, p. 95–103, 2018.
- LI, W.; ALI, T.; HE, K.; LIU, Z.; SHAH, F.A.; REN, Q.; LIU, Y.; JIANG, A.; LI, S. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression. **Brain, behavior and immunity**, v. 92, p. 10-24, 2021.
- LINDQVIST, D.; DHABHAR, F. S.; JAMES, S. J.; HOUGH, C. M.; JAIN, F. A.; BERSANI, F. S.; REUS, V. I.; VERHOEVEN, J. E.; EPEL, E. S.; MAHAN, L.; ROSSER, R.; WOLKOWITZ, O. M.; MELLON, S. H. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 76, p. 197–205, 2017.
- LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-408, 2001.
- LUDUVICO, K. P.; DE MELLO, J. E.; CUSTÓDIO, S. V.; BESCKOW, E. M.; BRÜNING, C. A.; BORTOLATTO, C. F.; DE SOUZA, L. P.; DOMINGUES, W. B.; CAMPOS, V. F.; SPANEVELLO, R. M.; STEFANELLO, F. M. Elucidating the Antidepressant-Like Effect of Tannic Acid in Mice: Modulation of Serotonergic System and Pro-Inflammatory Mediators. **Molecular neurobiology**, 2025.
- SUN, Y.; ZHANG, H.; WU, Z.; YU, X.; YIN, Y.; QIAN, S.; WANG, Z.; HUANG, J.; WANG, W.; LIU, T.; XUE, W.; CHEN, G. Quercitrin Rapidly Alleviated Depression-like Behaviors in Lipopolysaccharide-Treated Mice: The Involvement of PI3K/AKT/NF- κ B Signaling Suppression and CREB/BDNF Signaling Restoration in the Hippocampus. **ACS chemical neuroscience**, v. 12, n. 18, p. 3387-3396, 2021.
- TROJAN, E.; CHAMERA, K.; BRYNIARSKA, N.; KOTARSKA, K.; LEŚKIEWICZ, M.; REGULSKA, M.; BASTA-KAIM, A. Role of Chronic Administration of Antidepressant Drugs in the Prenatal Stress-Evoked Inflammatory Response in the Brain of Adult Offspring Rats: Involvement of the NLRP3 Inflammasome-Related Pathway. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 8, p. 5365-5380, 2019.