



MECANISMOS ENVOLVIDOS NO POTENCIAL EFEITO ANTIDEPRESSIVO E NEUROPROTECTOR DA ESPÉCIE *Solidago chilensis*¹

AMANDA GOLLO BERTOLLO^{2,3*}, MAIQUELI EDUARDA DAMA MIGNOTI^{3,4}, ARTHUR DELLAZERI CORTEZ^{3,4}, SILVIO JOSÉ BATISTA SOARES^{3,5}, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO^{3,6}

1 Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um sério transtorno que causa enormes danos à qualidade de vida das pessoas e é uma das formas mais prevalentes de doença mental. Além de fatores psicossociais, o TDM está envolvido com alterações em mecanismos biológicos, como a função do eixo endócrino de resposta ao estresse, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), estresse oxidativo, aumento da inflamação e neuroinflamação, bem como em fatores de neuroproteção, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (VERDUIJIN et al., 2015).

Um dos potentes vilões envolvidos em sintomas mais graves no TDM, bem como na falta de resposta terapêutica às estratégias de tratamento disponíveis é o estresse na infância. O TDM a partir de traumas no início da vida vem acompanhado em grande parte dos indivíduos de elevado estresse oxidativo, alterações no eixo HPA, com resistência aos glicocorticóides e aumentados marcadores pró-inflamatórios (VERDUIJIN et al., 2015).

Adicionalmente ao estresse oxidativo, o aumento excessivo de glutamato ativa receptores responsáveis por estimular ações enzimáticas que geram óxido nítrico (NO), podendo causar o estresse nitrosativo, além de ser um neurotransmissor que contribui com a fisiopatologia de alguns transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TDM e a ansiedade (SOUSA, 2019), situações comuns e altamente associadas ao estresse (COSTA et al., 2020). As enzimas responsáveis pela síntese do NO podem ser encontradas no hipocampo, uma das regiões associadas ao estresse ao TDM (SOUSA, 2019). No TDM a neurogênese hipocampal está comprometida em vários indivíduos. Os prejuízos

1 Título do subprojeto aprovado: Potencial Efeito Antidepressivo e Neuroprotector de Extratos da Espécie *Solidago chilensis* e do Composto Ativo Quercitrina em Ratos Submetidos a Estresse na Infância e na Vida Adulta. Obs: O experimento ainda não foi realizado por causa da pandemia, portanto só temos a revisão bibliográfica

2 Estudante de graduação em Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: amandagollo@gmail.com

3 Grupo de Pesquisa: Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas

34 Estudante de graduação em Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

45 Estudante de graduação em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

56 Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, **Orientador**.



na neurogênese e na plasticidade hipocampal são alvos que podem ser revertidos ou amenizados a partir do tratamento crônico com alguns antidepressivos (COSTA et al., 2020).

A heterogeneidade de fatores biopsicossociais envolvidos no TDM parece ser um fenômeno envolvido, tanto na gravidade dos sintomas, quanto na refratariedade de respostas terapêuticas aos tratamentos disponíveis. Nesse cenário, as plantas medicinais estão incluídas em estudos pré clínicos e clínicos como possíveis estratégias de tratamento aos transtornos depressivo e ansioso (COSTA et al., 2020).

Um exemplo de planta medicinal que parece ter efeitos em alguns mecanismos relacionados ao estresse e ao TDM é a espécie *Solidago chilensis*. A espécie é conhecida popularmente como arnica, arnica-brasileira e erva-lanceta e utilizada na medicina tradicional como diurético e contra úlceras e outras doenças inflamatórias e reumáticas. Assim como diversas outras plantas medicinais, a espécie apresenta compostos antioxidantes naturais e menor potencial para causar efeitos adversos (RUSSO; GARBARINO, 2018).

Considerando que esses marcadores biológicos envolvidos no efeito protetor da espécie *Solidago chilensis* são parâmetros envolvidos em prejuízos comportamentais e na plasticidade neuronal, existe potencial possibilidade de que a espécie apresente efeito antidepressivo, antioxidante e antiinflamatório, com possibilidade de neuroproteção em animais submetidos a estresse, como também em indivíduos TDM.

2 Objetivos

Abordar e discutir o potencial efeito antidepressivo e neuroprotetor da *S. chilensis* considerando os mecanismos biológicos envolvidos no TDM e os efeitos da espécie nesses mecanismos.

3 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica de cunho qualitativo nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. Foram analisados trabalhos publicados a partir do ano de 2008 e escolhidos os que mais se relacionaram com a temática abordada.

4 Resultados e Discussão

A depressão é um transtorno incapacitante no qual há diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Um deles é o aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), entre outras, e da Proteína C Reativa (PCR), liberadas em situações de estresse. A liberação dessas moléculas inflamatórias está envolvida com alteração na síntese de monoaminas como a serotonina, e de forma inversamente proporcional, há aumento da produção de metabólitos do triptofano, tóxicos ao cérebro por estimular a liberação de hormônios e outras substâncias



potencialmente neurotóxicas pelos macrófagos e microglia (VERDUIJIN et al., 2015).

Níveis aumentados de cortisol, glicocorticoide liberado em situações de estresse, também podem ser encontrados em indivíduos TDM. Em muitos indivíduos com TDM a função do eixo HPA está alterada com prejuízo do sistema de retroalimentação negativa, resultando em maiores níveis de cortisol circulantes e à hiperatividade do eixo HPA. Com a circulação contínua de cortisol, as células do hipocampo são negativamente afetadas, causando a diminuição da neurogênese no local e, com isso, há redução de seu volume, situação potencialmente negativa para o funcionamento normal do sistema nervoso (VERDUIJIN et al., 2015).

O BDNF está envolvido na neurogênese e, na depressão, os níveis cerebral e circulante estão reduzidos em muitos indivíduos. Como consequência, os níveis séricos de BDNF são biomarcadores da eficácia do tratamento antidepressivo (VERDUIJIN et al., 2015). Os níveis e função do BDNF são estimulados por flavonoides, substâncias presentes na maioria das plantas medicinais, como a *S. chilensis*, e modulam positivamente concentrações de diversas moléculas no sistema nervoso contribuindo com a neuroproteção (AYAZ, 2019).

De acordo com Russo e Garbarino (2018) os flavonoides presentes em diversas plantas medicinais, como a *S. chilensis*, apresentam ação altamente antioxidante. Ayaz et al. (2019) apontam que os flavonoides possuem baixo peso molecular, característica que possibilita a interação deles com múltiplos alvos celulares simultaneamente. Além disso, essas substâncias podem ser potenciais estratégias de ação neuroprotetora, pois atuam na regulação positiva de sistemas antioxidantes do corpo e na expressão de proteínas relacionadas à plasticidade sináptica e reparo neuronal.

Além de propriedades antioxidantes, pesquisadores também evidenciaram efeito gastroprotetor, paralelamente a potente ação inibitória em marcadores pró-inflamatórios, a partir de flavonóides da espécie *Solidago chilensis* (RUSSO; GARBARINO, 2018).

Tendo em vista que o estresse oxidativo e a inflamação são mecanismos envolvidos na neurodegeneração (COSTA et al., 2020), os potentes efeitos antioxidantes e antiinflamatórios da *S. chilensis* podem contribuir para a neuroproteção, atuando na neutralização dos impactos causados pelo estresse crônico e o TDM. Portanto, pesquisas pré clínicas e clínicas sobre os extratos e compostos ativos da espécie são relevantes para ampliar os resultados biológicos e investigar possível efeito terapêutico para a depressão.

5 Conclusão

A espécie medicinal *S. chilensis* parece ser uma potencial estratégia terapêutica no



tratamento do TDM pela capacidade antioxidante, antiinflamatória e neuroprotetora descrita na literatura científica.

Referências

- AYAZ, Muhammad; SADIQ, Abdul; JUNAID, Muhammad; ULLAH, Farhat; OVAIS, Muhammad; ULLAH, Ikram; AHMED, Jawad; SHAHID, Muhammad. Flavonoids as Prospective Neuroprotectants and Their Therapeutic Propensity in Aging Associated Neurological Disorders. **Front aging neurosc**, [S.l.], v. 11, n. 155, p. 1-20, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffnagi.2019.00155>. Acesso em: 30 jul. 2020.
- COSTA, Ianara M.; PEDROSA, Elaine C.G.A.; BEZERRA, Ana P.C.; CAVALCANTI, Rodolfo L.P.; FREIRE, Marco A.M.; ARAÚJO, Dayane P.; REGO, Amália C.M.; ARAÚJO FILHO, Irami; PINHEIRO, Francisco I.; GUZEN, Fausto P. Extracts and Essential Oils from Medicinal Plants and Their Neuroprotective Effect. *In*: OTERO-LOSADA, Matilde; CAPANI, Francisco; LLORET, Santiago P. **Neuroprotection - New Approaches and Prospects**. [S.l.]: IntechOpen, 2020. p. 1-20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90903>. Acesso em: 30 jul. 2020.
- RUSSO, Alessandra; GARBARINO, Juan. *Solidago chilensis* Meyen e *Kageneckia oblonga* Ruiz & Pav.: pequena revisão do seu perfil de antioxidante. **Phytothérapie**, [Alemanha], v. 6, p. 333-341, 2008, Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10298-008-0345-8>. Acesso em: 25 jul. 2020.
- SOUSA, Caren N. S. Envolvimento de vias oxidativas, inflamatórias e neurotróficas no efeito antidepressivo do Carvedilol em modelo de depressão induzido por estresse crônico imprevisível. 2019. 153 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/45320/1/2019_tese_cnssousa.pdf. Acesso em: 30 jul. 2020.
- VERDUIJIN, Judith; MILANESCHI, Yuri; SCHOEVER, Robert A.; VAN HEMERT, Albert M.; BEEKMAN, Aartjan T.F.; PENNINX, Brenda W.J.H. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. **Transl Psychiatry**, [S.l.] v. 5, p. e649, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.137>. Acesso em: 30 jul. 2020.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior; *Solidago chilensis*; Neuroproteção.

Financiamento

Edital nº 459/GR/UFFS/2019