

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CENTELLA ASIATICA* NO EFEITO INTERGERACIONAL DO ESTRESSE NA INFÂNCIA SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS

Kelli Maria Kreuz^{1,2}, Amanda Gollo Bertollo^{2,3}, Maiqueli Eduarda Dama Mingoti^{2,3}, Brunna Varela Da Silva^{2,4}, Nicolý Glembotzky^{1,2}, Laysa Anacleto Schuh^{1,2}, Marina Kipper^{1,2}, Beatriz Isabela Whately Santos^{1,2}, Rafael Antonio Narzetti^{2,5}, Zuleide Maria Ignácio^{2,6}

1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno grave e causa enorme perda da qualidade de vida das pessoas, sendo uma das formas mais prevalentes de doença mental. O estresse na infância, mimetizado pela privação maternal (PM), (IGNÁCIO *et al.*, 2017), e a falta de suporte social na vida adulta, mimetizado pelo isolamento social (IS) em animais (DJORDJEVIC *et al.*, 2010), contribuem para desencadear e aumentar a gravidade do TDM.

Evidências crescentes sugerem que o TDM decorrente de eventos traumáticos na infância pode estar relacionado a alterações epigenéticas. Essas mudanças afetam a função do DNA, desviando a expressão gênica, resultando em mudanças fenotípicas, inclusive relacionadas à saúde mental. Ademais, estudos indicam que essas alterações epigenéticas podem ser transmitidas para as gerações futuras a partir da epigenética intergeracional (IGNÁCIO *et al.*, 2014).

A espécie *Centella asiatica* e um de seus compostos ativos, o ácido madecássico, vem sendo estudados no âmbito do TDM por apresentar efeito anti-inflamatório, antioxidante e antidepressivo, além de efeitos de neuroproteção (WANG *et al.*, 2020). Considerando que muitos pacientes não respondem aos antidepressivos disponíveis no mercado, é necessária a procura por novas terapêuticas mais efetivas.

2 Objetivo

1 Acadêmica de enfermagem. UFFS, *Campus* Chapecó, contato: kellikreuz@gmail.com

2 Grupo de Pesquisa Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica - NeuroTCE

3 Enfermeira. Mestranda em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

4 Biomédica. Mestre em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

5 Enfermeiro. Mestre em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

6 Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, **Orientadora**

Título do subprojeto: Potencial Terapêutico da *Centella asiatica* no Efeito Intergeracional do Estresse na Infância sobre Comportamentos Depressivos e Mecanismos Epigenéticos

Avaliar o efeito do tratamento com extrato hidroalcoólico de *C. asiatica* e seu composto ativo ácido madecássico sobre comportamentos tipo depressivos em ratos submetidos a PM e IS, bem como em descendentes de ratas que sofreram estresse antes da gravidez.

3 Metodologia

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFFS, sob o protocolo CEUA/UFFS nº 1912270922 (ID 000435). Na fase I, os animais foram divididos em cinco grupos de machos e fêmeas, ambos com 10 animais: controle sem estresse + salina; PM + Salina; PM + Escitalopram 10 mg/kg; PM + extrato de *C. asiatica* 30 mg/kg; PM + ácido madecássico 10 mg/kg. Os animais foram submetidos à PM por 10 dias após o nascimento e IS do dia 50 ao dia 80 de idade. Um grupo de fêmeas foi separado para o acasalamento e obtenção dos descendentes. Na fase II, os descendentes foram divididos em cinco grupos com 10 animais: controle + salina; descendente + salina; descendente + Escitalopram; descendente + extrato de *C. asiatica*; descendente + ácido madecássico. Depois de 80 dias de vida, os animais foram submetidos ao tratamento crônico por 14 dias e, ao final, foram submetidos ao teste de campo aberto para avaliar a atividade locomotora e ao teste de nado forçado para avaliar o comportamento tipo depressivo.

Os dados foram analisados através da ANOVA de uma via e teste Pós hoc de Tukey. O $p < 0,05$ foi considerado como significativo. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média, e significância estatística está expressa pelos valores de p de $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ e $****p < 0,0001$.

4 Resultados e Discussão

No protocolo de natação forçada em machos (Figura 1) a ANOVA revelou uma interação significativa no tempo de imobilidade entre os grupos controle e os grupos PM e IS e entre os tratamentos. A PM elevou significativamente o tempo de imobilidade e os tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico e escitalopram reverteram o efeito da PM e IS. De forma similar para as fêmeas (Figura 2), os protocolos de PM e IS também aumentaram o tempo de imobilidade e todos os tratamentos conseguiram reverter esse efeito.

Quanto à escalada e nado forçado não houve diferença estatística significativa entre os grupos tanto em machos quanto em fêmeas. A imobilidade avaliada neste teste é indicativo de comportamento tipo depressivo (FERNANDES; GUPTA, 2019).

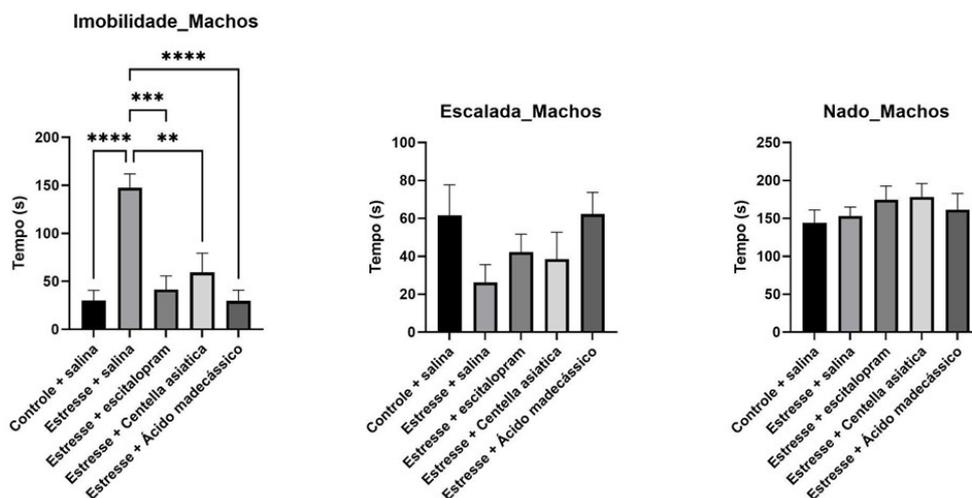


Figura 1 - Efeitos do estresse de PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico escitalopram sobre a os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada em machos.

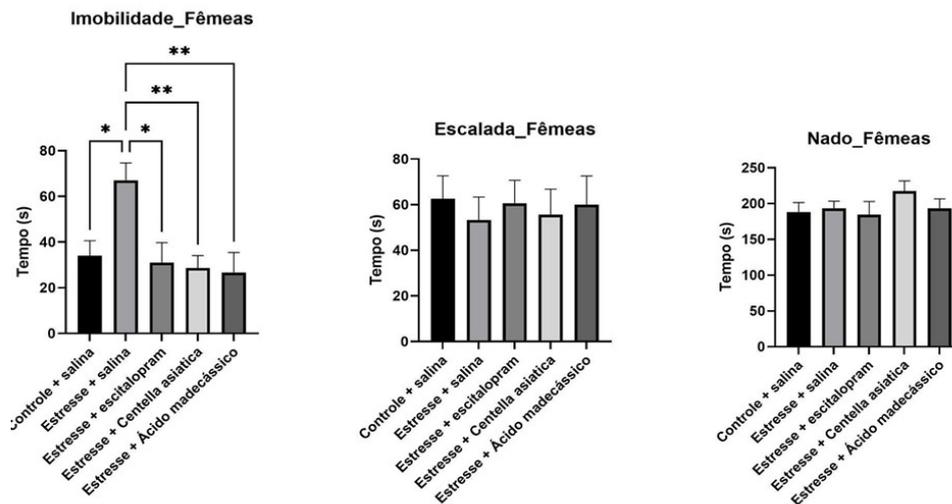


Figura 2 - Efeitos do estresse de PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico escitalopram sobre a os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada em fêmeas.

Em relação ao teste de nado forçado em descendentes de mães estressadas, a ANOVA identificou diferenças estatísticas significativas em machos (Figura 3) e em fêmeas (Figura 4). Em machos ocorreu aumento do tempo de imobilidade no grupo descendente em relação a animais controles, e o tratamento com *C. asiatica* reverteu este efeito. Quanto à escalada e nado, não houve diferença significativa entre os grupos, em relação ao nado o grupo descendente reduziu o tempo do nado em relação ao controle. Em relação às fêmeas, houve aumento significativo do tempo de imobilidade no grupo descendente em relação a animais

controles, e o tratamento com *C. asiatica* e ácido madecássico reverteram este efeito.

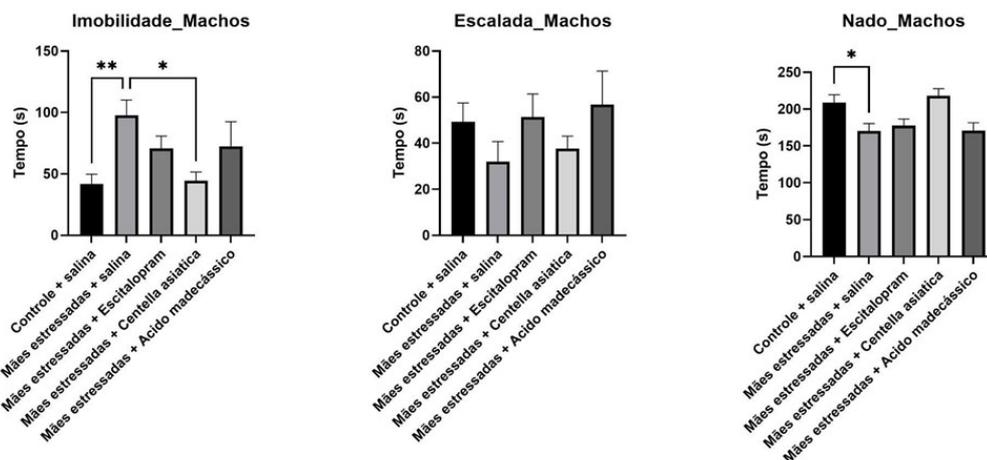


Figura 3 - Efeitos intergeracionais dos protocolos de PM e IS nas mães e dos tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico e escitalopram nos parâmetros avaliados no teste de natação forçada em descendentes machos.

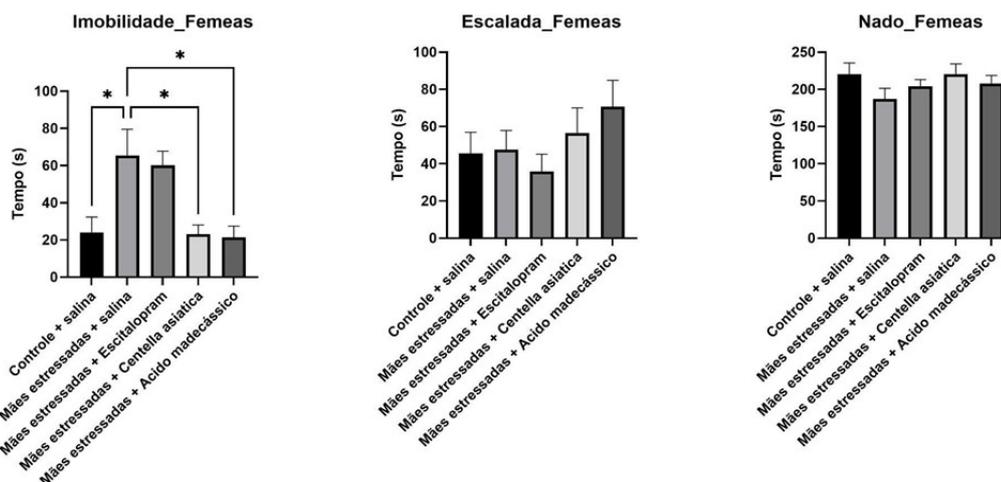


Figura 4 - Efeitos intergeracionais dos protocolos de PM e IS nas mães e dos tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico e escitalopram nos parâmetros avaliados no teste de natação forçada em descendentes fêmeas.

No teste de campo aberto em ambos os grupos não houve diferença significativa entre os grupos das fases I e II. Este resultado indica que tanto o estresse quanto os fármacos não induziram efeito depressor ou estimulante que pudessem influenciar nos comportamentos de mobilidade dos animais (GOULD; DAO; KOVACSICS, 2009).

5 Conclusão

Os resultados sugerem que a espécie medicinal *C. asiatica* e ácido madecássico apresentam um potencial como estratégia terapêutica para o TDM, corroborando dados da literatura científica, ademais os resultados obtidos poderão contribuir significativamente para

o entendimento da fisiopatologia do TDM e para o desenvolvimento de tratamentos mais efetivos destinados aos pacientes com transtornos depressivos graves e resistentes aos tratamentos convencionais disponíveis.

Referências Bibliográficas

DJORDJEVIC, Jelena; DJORDJEVIC, Ana; ADZIC, Miroslav; *et al.* Chronic Social Isolation Compromises the Activity of Both Glutathione Peroxidase and Catalase in Hippocampus of Male Wistar Rats. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 30, n. 5, p. 693–700, 2010.

FERNANDES, J.; GUPTA, G. L. N-acetylcysteine attenuates neuroinflammation associated depressive behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rat. **Behavioural Brain Research**, v. 364, p. 356–365, 2019.

GOULD, T. D.; DAO, D. T.; KOVACSICS, C. E. The Open Field Test. In T. D. Gould (Ed.), *Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests*. **Humana Press**. p. 1–20, 2009.

IGNÁCIO Z.M, Réus GZ, Abelaira HM, Maciel AL, de Moura AB, Matos D, Demo JP, da Silva JB, Gava FF, Valvassori SS, Carvalho AF, Quevedo J. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. **Behav Brain Res**. 2017; 320:225-232.

IGNÁCIO, Z.M.; RÉUS, G.Z.; ABELAIRA, H.M.; *et al.* Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: Insights in depression. **Neuroscience**, v. 275, p. 455–468, 2014.

WANG, L. *et al.* Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway. **Molecular Medicine Reports**, v. 22, n. 3, p. 2364–2372, 2020.

Grande área do conhecimento: Ciências da Saúde

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior; Privação materna; Isolamento social; Efeito intergeracional; *C. asiática*.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2023-0485

Financiamento: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)