

EFEITO DE EXTRATO E COMPOSTO ATIVO DA *CENTELLA ASIATICA* EM ANÁLISES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS SUBMETIDOS A ESTRESSE DE PRIVAÇÃO MATERNAL

NICOLY GLEMBOTZKY ^{1,2*}, AMANDA GOLLO BERTOLLO ^{3,2}, LAYSA ANACLETO SCHUH ^{2,1}, GABRIELA SANDRI, ^{1,2}, KELLI MARIA KREUZ ^{1,2}, MARINA KIPPER ^{1,2}, JESIEL DE MEDEIROS ^{4,2}, PAULA DALLAGNOL ^{5,2}, BEATRIZ ISABELA WHATELY SANTOS ^{1,2}, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO ^{6,2}

1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) tem uma incidência global estimada em 4,4% (WHO, 2017), representando uma parte significativa das estatísticas associadas à morbidade e mortalidade (Anderson et al., 2020). Afetando mais de 300 milhões de pessoas globalmente, este transtorno contribui com incapacidades e é a principal causa de mortes por suicídio, com cerca de 800.000 casos anuais (WHO, 2017). As projeções para 2030 indicam que o TDM contribuirá substancialmente para a sobrecarga dos sistemas de saúde em todo o mundo, incluindo um aumento nas taxas de suicídio entre os acometidos (PAN et al., 2019).

A etiologia do TDM não está bem elucidada. Pesquisas indicam que fatores biopsicossociais contribuem com o risco do transtorno, assim como aspectos ambientais e a presença de comorbidades (MENTALHELP, 2024). O TDM é frequentemente associado a eventos traumáticos e estresse crônico tanto na infância, mimetizado por protocolos de privação materna (PM) em modelos animais, quanto falta de suporte social na vida adulta, mimetizado por isolamento social (IS), sendo situações de risco para o desenvolvimento do transtorno (LI et al., 2021).

O estresse oxidativo (EO) contribui com a fisiopatologia do TDM, sendo caracterizado pelo desequilíbrio entre substâncias oxidantes e as defesas antioxidantes. Estudos mostraram que o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio e o esgotamento das defesas antioxidantes contribuem com a estrutura cerebral alterada no TDM (BHATT, 2020).

¹Graduanda em Enfermagem, UFFS, *Campus* Chapecó (nicolyglembotzky@gmail.com)

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

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

⁴Graduando em Medicina, UFFS, *Campus* Chapecó

⁵Enfermeira, Mestre em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

⁶Doutora em Ciências da Saúde, UFFS, *Campus* Chapecó, **Orientadora**

Título do subprojeto: Efeito de Extrato e Composto Ativo da *Centella asiatica* em Comportamentos Tipo Depressivos e Atividade da Telomerase em Ratos submetidos a Estresse de Privação Materna

No contexto de buscar alternativas de tratamento mais eficazes e com menos efeitos adversos, a planta medicinal *Centella asiatica* (CA) tem sido destacada por seu potencial efeito benéfico no TDM e na plasticidade neuronal. Estudos indicam que esta planta pode aumentar a arborização dendrítica hipocampal (KAPPETTU et al., 2008) e possui efeitos neuroprotetores que envolvem diversos mecanismos moleculares e estruturais, incluindo benefícios sobre o eixo HPA, EO e inflamação (LOKANATHAN et al., 2016).

2 Objetivo geral

Avaliar o efeito do tratamento com extratos de folhas da espécie CA e seu composto ativo ácido madecássico (AM) sobre marcadores de estresse oxidativo (EO) no córtex pré-frontal (CPF) de ratos machos e fêmeas submetidos a estresse de PM e IS.

3 Metodologia

Durante o protocolo de PM os filhotes foram privados da mãe por 3h/dia nos primeiros 10 dias após o nascimento. Aos 50 dias, os animais foram submetidos ao IS por 30 dias. Após o dia 80 os animais foram tratados durante 14 dias por gavagem de acordo com o objetivo de cada grupo (n = 10 por grupo). Os animais foram divididos em cinco grupos machos e cinco grupos fêmeas: Controle sem estresse + salina (C+S), PM + IS + salina (E+S), PM + IS + Escitalopram (E+E) (10mg/kg), PM + IS + Extrato de CA (30 mg/kg) (E+CA), PM + IS + AM (E+AM) (10mg/kg).

Os animais foram eutanasiados e o CPF foi dissecado e armazenado a 80°C para análise de EO. Os resultados paramétricos foram analisados por ANOVA one-way, seguidos do teste post-hoc de Tukey, e são apresentados com média \pm erro padrão da média. Os dados não paramétricos foram analisados por Kruskal-Wallis e test post-hoc de Dunns's, e são apresentados com mediana mais IC. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$. **** $p < 0.0001$.

4 Resultados e Discussão

Este estudo verificou que o tratamento crônico com extrato hidroalcoólico da CA e o

composto ativo AM apresentou efeitos moduladores sobre o EO no CPF de animais submetidos a um modelo de estresse por meio da PM e do IS na fase jovem adulta.

A análise de Kruskal-Wallis revelou uma interação significativa nos níveis de TBARS entre os grupos machos (Figura 1-A). Houve aumento significativo nos níveis de TBARS no grupo E+S comparado ao grupo controle (C+S), indicando peroxidação lipídica significativa, e os tratamentos com AM e CA reduziram significativamente os níveis de TBARS comparados ao grupo ES. Em relação ao TBARS nas fêmeas (Figura 1-B), a ANOVA one-way identificou uma interação significativa entre os grupos. Houve uma diminuição significativa dos níveis de TBARS nos grupos ES tratados com AM e CA. Esses resultados mostram que tanto o AM quanto a CA têm potencial em reduzir os efeitos do EO em ambos os sexos, machos e fêmeas.

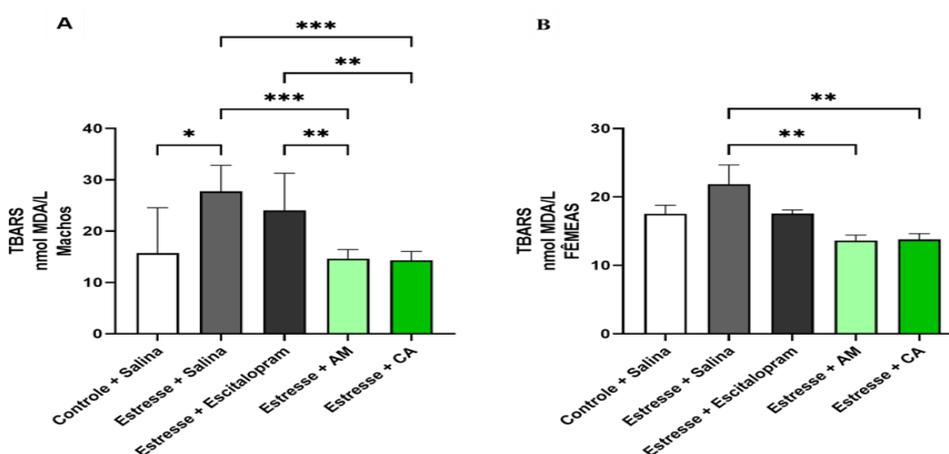


Figura 1-A. Análise de TBARS em grupo de machos com múltiplas comparações. Efeitos do estresse PM+IS e tratamentos com CA, AM e ESC sobre os níveis de TBARS no soro dos ratos machos.

Figura 1-B. Análise de TBARS em grupo de fêmeas com múltiplas comparações. Efeitos do estresse PM+IS e tratamentos com CA, AM e ESC sobre os níveis de TBARS no soro das ratas fêmeas.

Os resultados de Kruskal-Wallis para os grupos machos (figura 2-A) mostram diferenças significativas nos níveis de vitamina C entre os grupos, com uma redução nos níveis de vitamina C no grupo E+E comparado aos grupos E+S e C+S. Isso sugere maior consumo de vitamina C no grupo tratado com escitalopram, ao contrário dos grupos tratados com AM e CA, que preservaram melhor a vitamina C. Para as fêmeas (figura 2-B), os resultados da ANOVA revelam uma redução nos níveis de vitamina C no grupo E+S comparado ao grupo C+S, indicando um ambiente pró-oxidativo. O grupo E+E mostrou aumento nos níveis de vitamina C comparado aos grupos E+S e E+AM, demonstrando um efeito antioxidante. O tratamento com AM e CA reduziu os níveis de vitamina C comparado ao grupo C+S.

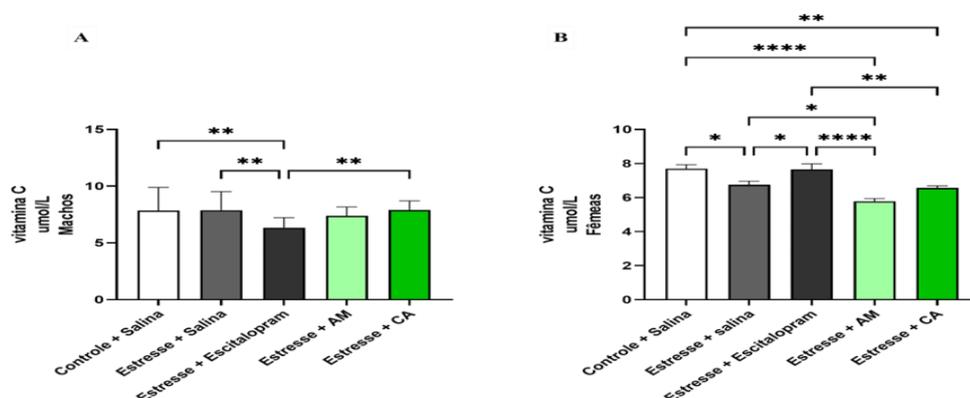


Figura 2-A. Análise de vitamina C em grupo de machos com múltiplas comparações. Efeitos do estresse PM+IS e tratamentos com CA, AM e ESC sobre os níveis de vitamina C no soro dos ratos machos.

Figura 2-B. Análise de vitamina C em grupo de fêmeas com múltiplas comparações. Efeitos do estresse PM+IS e tratamentos com CA, AM e ESC sobre os níveis de vitamina C no soro das ratas fêmeas.

Os resultados de Kruskal-Wallis mostraram uma interação significativa nos níveis de NPSH entre os grupos machos (Figura 3-A). A comparação entre os grupos E+CA com E+S e com o grupo C+S indica que a CA teve um efeito benéfico na preservação dos níveis de NPSH em comparação ao grupo E+S. Para as fêmeas, a análise de Kruskal-Wallis também revelou uma interação significativa nos níveis de NPSH (Figura 3-B). A comparação entre o grupo E+CA e os grupos C+S e E+E mostrou diferenças significativas, indicando que a CA manteve os níveis de NPSH, um efeito positivo do tratamento, superando o controle e o tratamento com escitalopram.

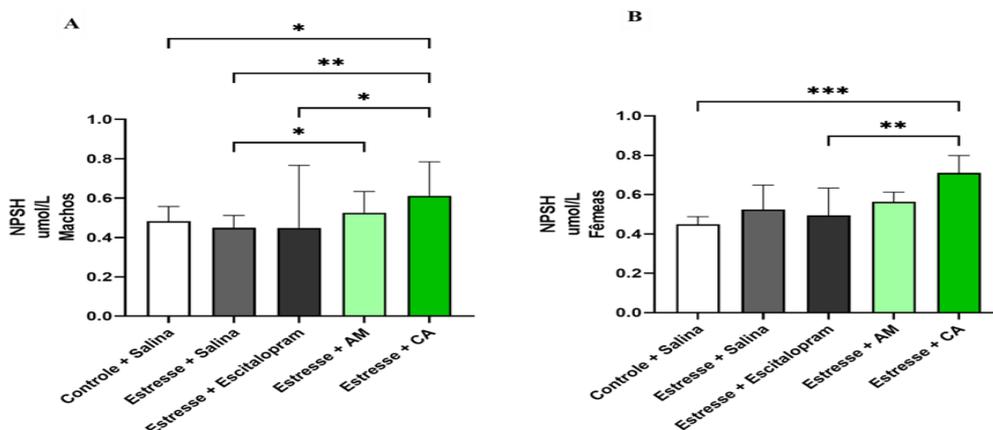


Figura 3-A. Análise de NPSH em grupo de machos com múltiplas comparações. Efeitos do estresse PM+IS e tratamentos com CA, AM e ESC sobre os níveis de NPSH no soro dos ratos machos.

Figura 3-B. Análise de NPSH em grupo de fêmeas com múltiplas comparações. Efeitos do estresse PM+IS e tratamentos com CA, AM e ESC sobre os níveis de NPSH no soro das ratas fêmeas.

5 Conclusão

A *C. asiatica* e o composto ácido madecássico apresentaram atividade biológica sobre parâmetros de EO no córtex pré-frontal, tais como TBARS, vitamina C e NPSH. Os resultados obtidos sobre o EO e defesas antioxidantes entre ratos machos e fêmeas se mostraram similares, reforçando a capacidade antioxidante dos compostos naturais em promover resposta positiva de equilíbrio oxidativo.

Referências Bibliográficas

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. **Role of oxidative stress in depression. Drug Discovery Today**, v. 25, n. 7, p. 1270–1276, 1 jul. 2020.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.

PAN, Z. et al. Cognitive impairment in major depressive disorder. **CNS Spectrums**, v. 24, n. 1, p. 22–29, 2019.

LOKANATHAN, Y. *et al.* Recent Updates in Neuroprotective and Neuroregenerative Potential of *Centella asiatica*. **The Malaysian journal of medical sciences: MJMS**, v. 23, n. 1, p. 4–14, 2016.

KAPPETTU GADAHAD, M. R.; RAO, M.; RAO, G. Enhancement of Hippocampal CA3 Neuronal Dendritic Arborization by *Centella asiatica* (Linn) Fresh Leaf Extract Treatment in Adult Rats. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 71, n. 1, p. 6–13, jan. 2008.

MENTALHELP. Current Understandings of Major Depression – Biopsychosocial Model. 2024.

LI, Z. et al. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. **Neuroscience Bulletin**, v. 37, n. 6, 13 fev. 2021.

Palavras-chave: Estresse no Início da Vida, Transtorno Depressivo Maior, *Centella asiatica*, Estresse Oxidativo.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0487

Financiamento: Universidade Federal da Fronteira Sul