

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CENTELLA ASIATICA* EM
COMPORTAMENTOS DEPRESSIVOS ASSOCIADOS AO EFEITO
INTERGERACIONAL DO ESTRESSE NA INFÂNCIA**

**KELLI MARIA KREUZ^{1, 2}, AMANDA GOLLO BERTOLLO,³ BRUNNA DA SILVA
VARELLA,⁴ LAYSA ANACLETO SCHUH,⁵ ZULEIDE MARIA IGNÁCIO**

1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos tipos mais comuns de transtornos do humor. O estresse crônico no início da vida e na vida adulta favorece o desenvolvimento de TDM, destacando-se o estresse na infância (NEMEROFF; OWENS, 2002). O modelo animal de privação materna (PM) mimetiza o estresse na infância em humanos e induz comportamentos tipo depressivos em roedores (ASHKENAZY *et al.*, 2009; IGNÁCIO *et al.*, 2017).

A espécie *Centella asiatica* e seu composto ativo, o ácido madecássico, vem sendo estudados no âmbito do TDM, relacionados ao efeito anti-inflamatório, antioxidante e antidepressivo, além de efeitos de neuroproteção (WANG *et al.*, 2020). Muitos pacientes não aderem efetivamente aos antidepressivos existentes no mercado, sendo necessário à procura de novas terapêuticas. Portanto, buscou-se avaliar o efeito do estresse de PM no desenvolvimento de comportamentos depressivos adjunto do tratamento crônico com *C. asiatica* e o composto ativo ácido madecássico como uma estratégia terapêutica para o TDM.

2 Objetivo

¹ Acadêmica de enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó, contato: kellikreuz@gmail.com

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

² Enfermeira. Aluna do mestrado em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

³ Biomédica. Aluna do mestrado em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

⁴ Acadêmica de enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

⁵ Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*, **Orientadora**.

Avaliar o efeito do tratamento com extrato de folhas da espécie *C. asiatica* e seu composto ativo ácido madecássico sobre comportamentos tipo depressivos e mecanismos pró-inflamatórios em ratos submetidos a estresse de PM nos primeiros dias de vida.

3 Metodologia

Trata-se de uma pesquisa quantitativa com a realização experimental realizada na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) campus Chapecó. Os animais foram divididos em cinco grupos: controle sem estresse + salina; PM + Salina (controle negativo); PM + Escitalopram 10 mg/kg (controle positivo); PM + extrato de *C. asiatica* 30 mg/kg; PM + ácido madecássico 10 mg/kg. Foram submetidos à PM por 3 horas por dia nos primeiros 10 dias de vida. Após o 21º dia foram desmamados e, ao atingir 60 dias, iniciou-se o tratamento crônico, conforme os grupos de tratamento. No final dos tratamentos foi realizado o teste de natação forçada (TNF) (CAN *et al.*, 2012). Os níveis de interleucina (IL) inflamatórias, IL-1 β e IL-6, no hipocampo foram analisados através de Kits de Elisa de acordo com o protocolo do fabricante. A análise estatística foi realizada através de ANOVA one-way, seguido do teste post-hoc de Tukey,

4 Resultados e Discussão

Os resultados são preliminares a PM induziu comportamentos tipo depressivos, conforme pode ser observado no tempo de imobilidade. Os animais PM aumentaram significativamente o tempo de imobilidade no TNF. Os níveis de IL-1 β e IL-6 aumentaram no hipocampo dos animais do grupo PM + salina. Os tratamentos com o extrato de *C. asiatica* e ácido madecássico reverteram o aumento da imobilidade nos animais PM, sugerindo um efeito tipo antidepressivo nos animais tratados. Os tratamentos também reduziram significativamente os níveis de IL-6 e IL-1 β no hipocampo dos animais PM. Estudos apontam que o estresse na infância está relacionado ao aumento de IL-6 e TNF- α na vida adulta, comprovando que o estresse na infância causa neuroinflamação ao longo da vida (GROSSE *et al.*, 2016; KORCZAK, 2020). Nesse contexto, é possível acompanhar alterações metabólicas nos ratos submetidos a PM, como o aumento de IL-1 β , IL-6 no hipocampo, resultado que está em

concordância com estudos anteriores de PM em animais e os resultados corroboram as evidências da literatura científica (WON et al., 2010).

Teste de Natação Forçada

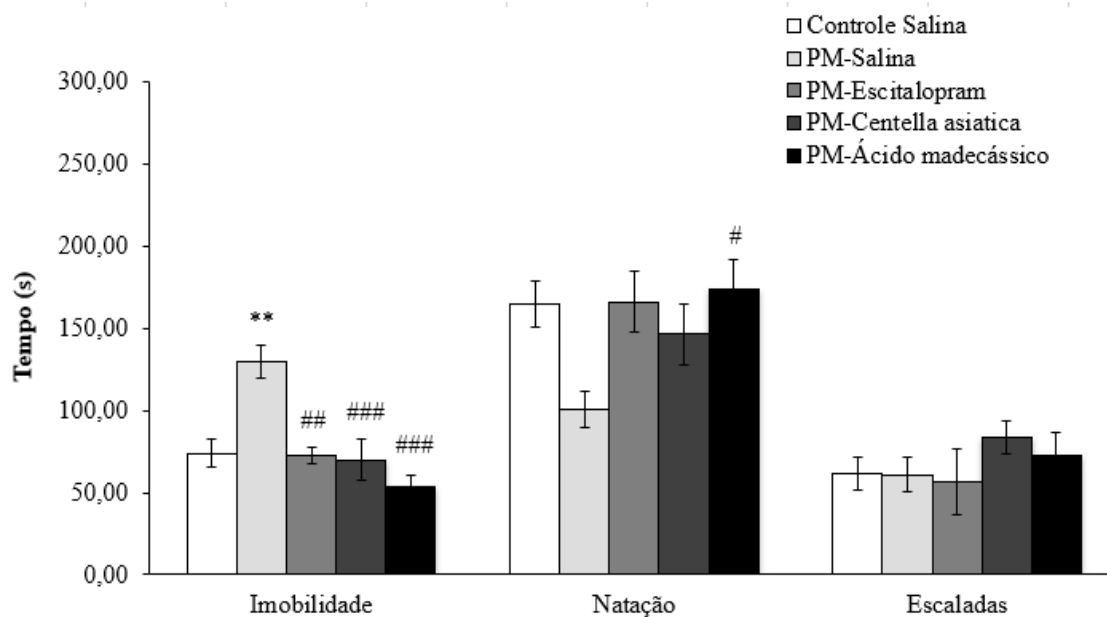


Figura 2 - Efeitos do estresse de PM e dos tratamentos com *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) escitalopram (10 mg/kg) sobre a os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. **diferença estatística entre o Controle Salina e o PM Salina ($p < 0,01$); #diferente do PM Salina ($p < 0,05$); ##diferente do PM Salina ($p < 0,01$); ###diferente do PM Salina ($p < 0,001$).

Atividade IL-1 β e IL-6 no Hipocampo

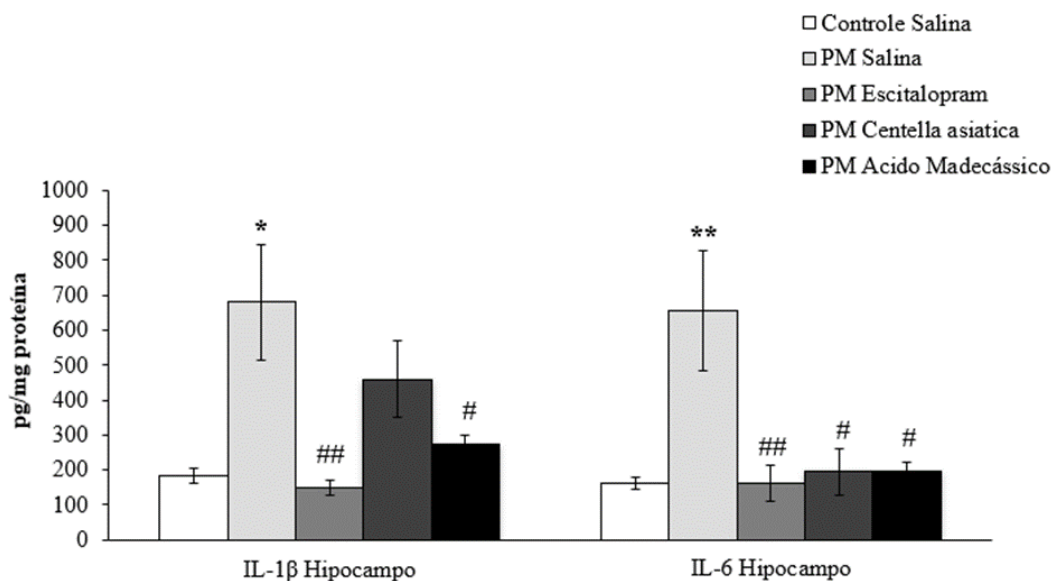


Figura 3 - Efeito da PM e dos tratamentos com *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) sobre os níveis de IL-1 β e IL-6 no hipocampo. Os dados são apresentados como média

± erro padrão da média. *diferença estatística entre Controle Salina e PM Salina ($p < 0,05$); **diferença estatística entre Controle Salina e PM Salina ($p < 0,01$); #diferente do PM salina ($p < 0,05$); ##diferente do PM salina ($p < 0,01$); ###diferente do PM salina ($p < 0,001$).

5 Conclusão

O estresse no início da vida induziu comportamento tipo depressivo na vida adulta. Os animais que sofreram o estresse de PM apresentaram um aumento significativo das citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-6 no hipocampo, evidenciando que o estresse na infância induz neuroinflamação ao longo da vida. 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. O efeito tipo antidepressivo da *C. asiatica* e do ácido madecássico possivelmente está relacionado, pelo menos em parte, aos efeitos anti-inflamatórios.

Referências Bibliográficas

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, set. 2020.

ASHKENAZY, Tal; EINAT, Haim; KRONFELD-SCHOR, Noga. We are in the dark here: induction of depression- and anxiety-like behaviours in the diurnal fat sand rat, by short daylight or melatonin injections. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 1, p. 83–93, 2009

IGNÁCIO, Z. M. et al. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. mar. 2017

NEMEROFF, C. B.; OWENS, M. J. Treatment of mood disorders. **Nat Neurosci**, v. 5, p. 1068–1070, 2002.

BARCH, D. M.; TILLMAN, R.; KELLY, D.; WHALEN, D.; GILBERT, K.; LUBY, J. L. Hippocampal volume and depression among young children. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 288, p. 21–28, jun. 2019.

SONG, Z.; SHEN, F.; ZHANG, Z.; WU, S.; ZHU, G. Calpain inhibition ameliorates depression-like behaviors by reducing inflammation and promoting synaptic protein expression in the hippocampus. **Neuropharmacology**, v. 174, p. 108175, set. 2020.

XU, Y.; SHENG, H.; TANG, Z.; LU, J.; NI, X. Inflammation and increased IDO in hippocampus contribute to depression-like behavior induced by estrogen deficiency. **Behavioral Brain Research**, v. 288, p. 71–78, jul. 2015.

WON, Jong-Heon; SHIN, Ji-Sun; PARK, Hee-Juhn; et al. Anti-inflammatory effects of madecassic acid via the suppression of NF-kappaB pathway in LPS-induced RAW 264.7 macrophage cells. **Planta Medica**, v. 76, n. 3, p. 251–257, 2010

GROSSE, Laura; AMBRÉE, Oliver; JÖRGENS, Silke; et al. Cytokine levels in major depression are related to childhood trauma but not to recent stressors. **Psychoneuroendocrinology**, v. 73, p. 24–31, 2016.

COLASANTO, Marlena; MADIGAN, Sheri; KORCZAK, Daphne J. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 277, p. 940–948, 2020.

CAN, A. et al. The Mouse Forced Swim Test. **Journal of Visualized Experiments** : JoVE, n. 59, p. 3638, 29 jan. 2012.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior (TDM); Privação Maternal (PM); Hipocampo; Extrato de *C. asiática*.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2023-0485

Financiamento: UFFS