

## POTENCIAL EFEITO ANTIDEPRESSIVO DO EXTRATO DE *Centella asiática* E DO COMPOSTO ATIVO ÁCIDO MADECÁSSICO EM ANIMAIS SUBMETIDOS À PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL

**Amanda Gollo Bertollo**

Universidade Federal da Fronteira Sul  
[amandagollo@gmail.com](mailto:amandagollo@gmail.com)

**Jesiel de Medeiros**

Universidade Federal da Fronteira Sul  
[jesielpsico@gmail.com](mailto:jesielpsico@gmail.com)

**Kelli Maria Kreuz**

Universidade Federal da Fronteira Sul  
[kellikreuz@gmail.com](mailto:kellikreuz@gmail.com)

**Zuleide Maria Ignácio**

Universidade Federal da Fronteira Sul  
[zuleideignacio@gmail.com](mailto:zuleideignacio@gmail.com)

**Eixo 4: Ciências da Saúde**

### Resumo:

O estresse na infância e a falta de apoio social podem induzir o transtorno depressivo maior (TDM). A privação maternal (PM) e o isolamento social (IS) em roedores mimetizam o efeito do estresse em humanos. Este estudo avaliou o efeito do extrato de *Centella asiatica* e seu composto ativo ácido madecássico no comportamento tipo depressivo em ratos machos e fêmeas, submetidos à PM e IS. O estresse de PM e IS induziu comportamentos do tipo depressivos, e os tratamentos crônicos com *C. asiatica* e o ácido madecássico reduziram os comportamentos, sugerindo um potencial efeito antidepressivo.

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo Maior; Privação Maternal; Isolamento Social; *Centella asiatica*; Ácido madecássico

### Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das formas mais prevalentes de transtorno psiquiátrico. É a principal causa de incapacidade em todo o mundo e causa perda na qualidade de vida das pessoas. A etiologia não é bem compreendida, mas pesquisas indicam que o estresse na infância e a falta de apoio social na vida adulta contribuem para o

desenvolvimento do TDM e da depressão resistente a tratamentos (DRT) (Tunnard et al., 2014).

Um modelo animal de privação materna (PM) mimetiza o estresse crônico na infância, como situações de abuso, abandono ou violência, e o isolamento social (IS) na idade adulta jovem é um modelo comportamental que tende a potencializar os efeitos da PM em roedores, aumentando os riscos de comportamentos tipo-depressivos (Vargas et al., 2016).

Vários indivíduos são refratários aos tratamentos, apresentando DRT. Portanto, é necessário estudar novas estratégias terapêuticas. Neste cenário, os estudos preliminares acerca da *C. asiatica* sugerem que a espécie e alguns compostos ativos podem apresentar resultados importantes como potencial estratégia terapêutica para o TDM (Amjad; Umesalma, 2015).

## Objetivos

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico de *Centella asiática* e do princípio ativo ácido madecássico sobre o comportamento do tipo depressivo em ratos adultos submetidos à PM nos primeiros dias de vida e IS na vida adulta jovem.

## Metodologia

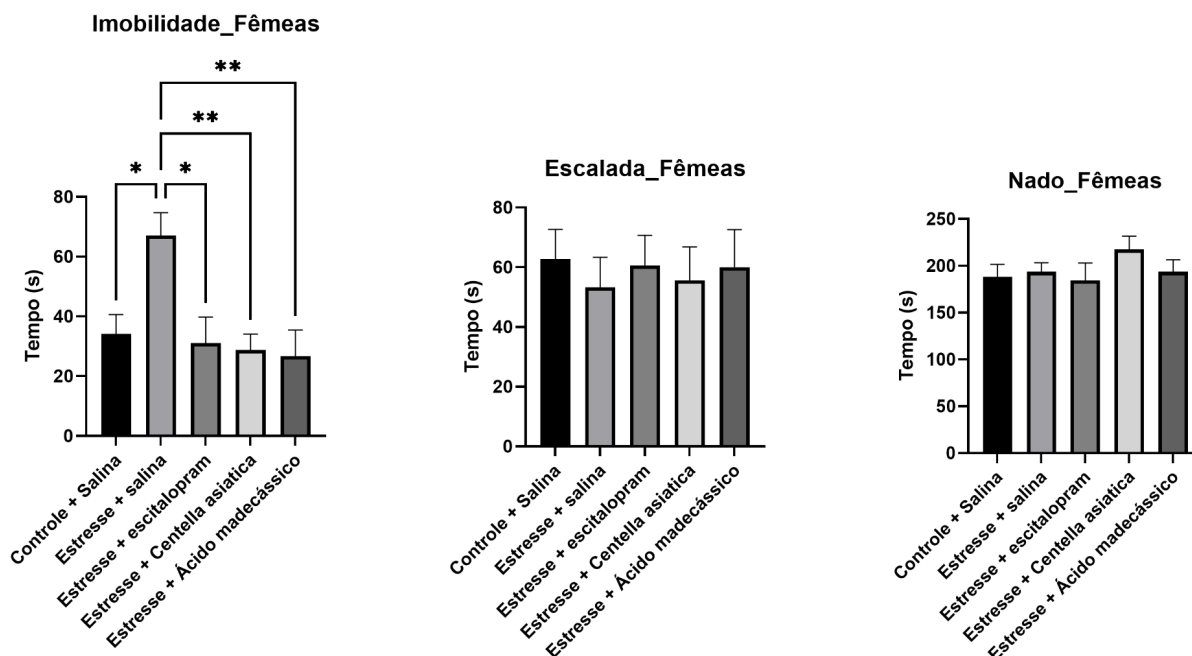
Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), UFFS, SC, Brasil, sob o protocolo 1912270922. Os animais foram divididos em cinco grupos (N=10 para cada grupo de machos e fêmeas): Controle + veículo (controle sem estresse); PM + IS + veículo (controle negativo); PM + IS + Escitalopram (controle positivo) 10 mg/kg; PM + IS + extrato de *C. asiática* 30 mg/kg; PM + IS + 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. Depois, foram submetidos ao tratamento crônico por 14 dias, de acordo com o objetivo de cada grupo, e ao final, os animais 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. Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média, e a significância estatística foi definida para valores de p de \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

## Resultados e discussão

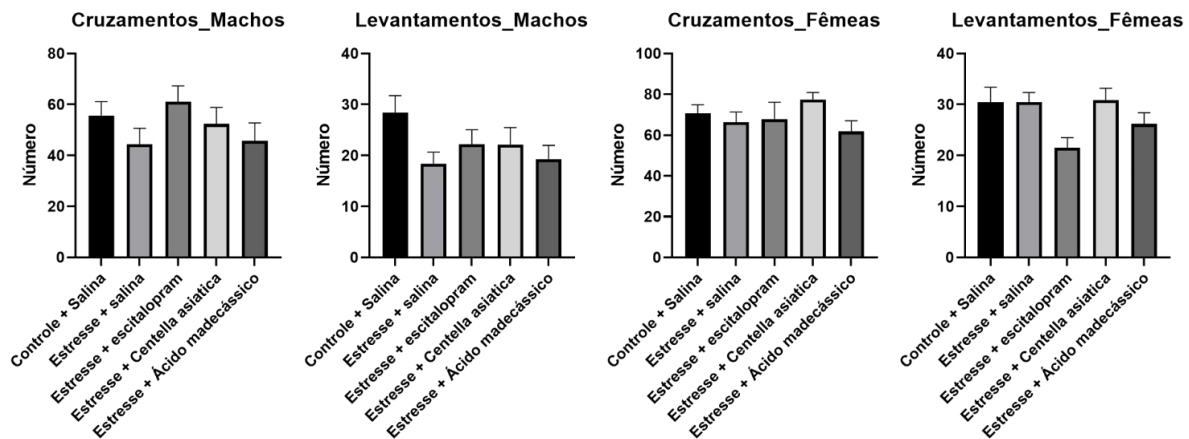
Os efeitos da PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico e escitalopram sobre os parâmetros avaliados no teste de nado forçado são ilustrados nas figuras 1 (machos) e 2 (fêmeas). Em ambos os sexos, os protocolos de PM e IS induziram comportamentos do tipo depressivo, e o extrato de *C. asiatica* e o composto ativo ácido madecássico reverteram ou reduziram significativamente os comportamentos do tipo depressivo.

**Fig. 1. Efeito da PM e IS no teste de nado forçado em machos.** O estresse de PM + IS aumentou a imobilidade no teste de nado forçado em machos ( $p < 0,0001$ ), e os tratamentos com escitalopram ( $p < 0,001$ ), *C. asiatica* ( $p < 0,01$ ) e ácido madecássico ( $p < 0,0001$ ) reverteram esta alteração.



**Fig. 2. Efeito da PM e IS no teste de nado forçado em fêmeas.** O estresse de PM + IS aumentou a imobilidade no teste de nado forçado em fêmeas ( $p < 0,05$ ), e os tratamentos com escitalopram ( $p < 0,05$ ), *C. asiatica* ( $p < 0,01$ ) e ácido madecássico ( $p < 0,01$ ) reverteram esta alteração.

Os efeitos da PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica*, ácido madecássico e escitalopram sobre os parâmetros avaliados no teste de campo aberto são mostrados na figura 3. No teste, tanto os protocolos de PM e IS, quanto os tratamentos não induziram mudanças significativas na atividade locomotora avaliada pelo número de cruzamentos e levantamentos.



**Fig. 3. Efeito da PM e IS no teste de campo aberto em machos e fêmeas.** Tanto os protocolos de PM e IS quanto os tratamentos não induziram mudanças significativas na atividade locomotora, avaliada pelo número de cruzamentos e levantamentos no teste de campo aberto.

Este trabalho avaliou o efeito da *C. asiatica*, seu composto ativo ácido madecássico e o escitalopram, antidepressivo clássico, sobre o comportamento tipo depressivo em ratos submetidos ao protocolo de PM no início da vida e IS na vida adulta jovem.

O estresse no início da vida, mimetizado pelo protocolo de PM em ratos, aumenta o risco de indivíduos desenvolverem TDM na vida adulta, e está associado à DRT. O IS na vida adulta potencializa os efeitos do estresse no início da vida, e ambos contribuem com a fisiopatologia do transtorno (Gould, 2009).

O teste de natação forçada avalia comportamentos tipo depressivos em roedores, e é amplamente utilizado para avaliação de substâncias com potencial antidepressivo. Como esperado, o protocolo de PM no início da vida e IS na vida adulta levou a comportamento do tipo depressivo em animais adultos no teste de nado forçado, corroborando a literatura científica (Réus et al., 2013). O tratamento com *C. asiatica*, ácido madecássico e escitalopram reverteram o comportamento tipo depressivo, caracterizado pela diminuição do tempo de imobilidade no teste de nado forçado tanto em machos quanto em fêmeas, indicando potencial antidepressivo destes tratamentos e corroborando com a literatura (Sun et al., 2015).

O teste de campo aberto avalia a atividade locomotora dos animais, e indica se algum tratamento gera efeitos sedativos ou estimulatórios. Considerando que nenhum parâmetro teve diferença significativa, os tratamentos não influenciaram na locomoção dos animais (Gould, 2009).

Os tratamentos com *C. asiatica* e ácido madecássico culminaram em efeitos similares ao tratamento com escitalopram, um antidepressivo clássico amplamente utilizado, indicando

o efeito antidepressivo da planta e do composto ativo, respostas possivelmente mediadas pelo efeito neuroprotetor desta espécie medicinal (Amjad; Umesalma, 2015).

## Conclusão

O estresse da PM nos primeiros dias de vida e IS na vida adulta jovem induziu um aumento significativo de comportamentos do tipo depressivo na vida adulta, e os tratamentos com extrato de *C. asiatica*, composto ativo ácido madecássico e o antidepressivo escitalopram reverteram os comportamentos do tipo depressivo, sugerindo fortemente que a espécie medicinal *C. asiatica* e seu composto ativo possuem potencial antidepressivo.

## Referências

GOULD, T. D. (Org.). **Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests**. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. (Neuromethods).

RÉUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; DOS SANTOS, M.A. B.; *et al.* Ketamine and imipramine in the nucleus accumbens regulate histone deacetylation induced by maternal deprivation and are critical for associated behaviors. **Behavioural Brain Research**, v. 256, p. 451–456, 2013.

SUN, C.; GENG, C.; YIN, X.; *et al.* Natural products as antidepressants documented in Chinese patents from 1992 to 2013. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 17, n. 2, p. 188–198, 2015.

UMESALMA, S.; AMJAD, S. Protective Effect of *Centella asiatica* against Aluminium-Induced Neurotoxicity in Cerebral Cortex, Striatum, Hypothalamus and Hippocampus of Rat Brain- Histopathological, and Biochemical Approach. **Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis**, v. 06, n. 01, 2015.

TUNNARD, C.; RANE, L. J.; WOODERSON, S. C.; *et al.* The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 152–154, p. 122–130, 2014.

VARGAS, J.; JUNCO, M.; GOMEZ, C.; *et al.* Early Life Stress Increases Metabolic Risk, HPA Axis Reactivity, and Depressive-Like Behavior When Combined with Postweaning Social Isolation in Rats. **PLOS ONE**, v. 11, n. 9, p. e0162665, 2016.

**Financiamento:** UFFS e da FAPESC

**Bolsa:** CAPES