

EFEITO DA *CENTELLA ASIÁTICA* SOBRE OS NÍVEIS DE NPSH EM RATOS SUBMETIDOS À PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL

Paula Dallagnol

Universidade Federal da Fronteira Sul-Campus Chapecó
paula.dallagnol@hotmail.com

Daiane Manica

Universidade Federal de Santa Catarina-Campus Florianópolis
daianemanica2011@gmail.com

Gilnei Bruno da Silva

Universidade do Estado de Santa Catarina-Campus Lages
gilneibrunosilva@gmail.com

Rafael Antônio Narzetti

Universidade Federal de Santa Catarina-Campus Florianópolis
rannarzetti1993@gmail.com

Amanda Gollo Bertollo

Universidade Federal da Fronteira Sul-Campus Chapecó
amandagollo@gmail.com

Zuleide Maria Ignácio

Universidade Federal da Fronteira Sul-Campus Chapecó
zuleide@uffs.edu.br

Margarete Dulce Bagatini

Universidade Federal da Fronteira Sul-Campus Chapecó
margarete.bagatini@uffs.edu.br

Eixo 02: Ciências Biológicas

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença que afeta a saúde mental de grande parte da população mundial. Diversas pesquisas têm evidenciado que o estresse oxidativo é um fator envolvido nessa doença. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da *Centella asiatica* (CA) nos níveis de tióis não proteicos (NPSH) em ratos submetidos à privação materna e isolamento social crônicos. Após os tratamentos, a CA aumentou significativamente os níveis de NPSH nos ratos machos ($P < 0.0001$) e fêmeas ($P = 0,0337$). Não foi observado significância estatística para os demais grupos estudados. O tratamento com CA teve efeito antioxidante através do aumento dos níveis de NPSH, podendo ser um forte candidato de estudos futuros que busquem compreender os efeitos em doenças tipo-depressivo.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior. *Centella asiatica*. Perfil redox.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença que afeta a saúde mental de grande parte da população mundial. Possui etiologia multifatorial, ou seja, perpassa por fatores biopsicossociais, aspectos ambientais, desordens de neurotransmissores e condições biológicas, como outras doenças de base. Mundialmente a incidência do TDM está estimada em 4,4% (WHO, 2017). A desregulação nos níveis de citocinas cerebrais e produção de moléculas oxidativo-inflamatórias, afetam a neurogênese e a homeostase neural, dificultando o manejo de indivíduos com TDM (Calabrese et al., 2021).

O TDM tem como características a perda de prazer, tristeza, irritabilidade, alterações do sono, fadiga e principalmente risco de suicídio (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Assim, cerca de 30% a 50% dos pacientes são resistentes ao tratamento com antidepressivos padrões (Hodes et al., 2015). Segundo Reus et al. (2017) há uma relação com o TDM e o dano oxidativo periférico, bem como central. Considerando os aspectos mencionados, um fator que mimetiza abandono é a privação materna, acarretando em estresse grave (Ignácio et al., 2017). Também, o isolamento social pode simular um estressor desencadeante de comportamento depressivo em animais (Djordjevic et al., 2012).

O uso de terapias suplementares às tradicionais, como a utilização de plantas, se faz importante nos transtornos neurológicos, visto que diversos estudos *in vitro* e *in vivo* têm mostrado evidências promissoras. Dentre elas, a *Centella asiática* (CA) é uma planta originária da China bastante utilizada no Sudeste da Ásia com valor medicinal (Sun et al., 2020). Um estudo com camundongos em que foram avaliados os parâmetros de disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo, observou-se que o extrato de CA apresentou função antioxidante, com redução dos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Orhan, 2012).

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da CA nos níveis de tióis não proteicos (NPSH) em ratos submetidos à privação materna e isolamento social crônico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Dessa forma, os experimentos desenvolvidos para este estudo foram executados no Biotério e no Laboratório da Universidade Federal da Fronteira Sul, após aprovação do Comitê de Ética no uso de Animais com protocolo nº 1912270922. Foram utilizados ratos machos e fêmeas *Wistar*. Os grupos de tratamentos foram estabelecidos com n = 10 animais

em 3 grupos: estresse + salina, estresse + escitalopram 10mg/kg e estresse + extrato hidroalcoólico de *CA* 10mg/kg. Os animais foram submetidos à privação materna até o décimo dia de vida e dos 50 a 80 dias submetidos ao isolamento social. Posteriormente, foram submetidos ao tratamento crônico por 14 dias com as substâncias de interesse via gavagem. Ao final, foram eutanasiados por decaptação. Foram coletadas amostras de células mononucleares de sangue periférico para detecção dos níveis de tióis não proteicos (NPSH) seguindo-se a metodologia proposta por Elmann (1959). As significâncias estatísticas foram analisadas pelo teste ANOVA de uma via, seguido do teste *post hoc* de Tukey usando o software GraphPad Prism 9. Os resultados foram considerados significativos quando $P < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após o tratamento com as substâncias de interesse nos ratos submetidos a privação materna e isolamento social foi observado um aumento nos níveis de NPSH nos ratos machos do grupo tratado com *CA* (Fig. 1). De forma similar, verificou-se que as fêmeas também tiveram um aumento nos níveis de tióis, mas com menor significância que os machos (Fig.2). Não houve significância estatística para o grupo tratado com escitalopram.

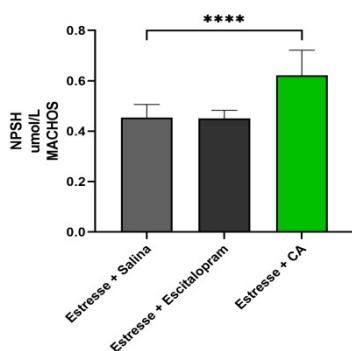


Fig. 1. Efeito da *CA* sobre os níveis de NPSH em machos. Nos ratos machos observou-se um aumento significativo nos níveis de NPSH (**** $P < 0,0001$) no grupo estresse + *CA*. Não foi observado diferenças

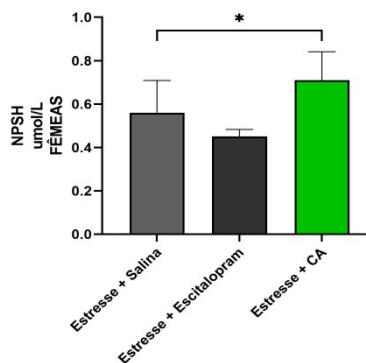


Fig. 2. Efeito da *CA* sobre os níveis de NPSH em fêmeas. Nas fêmeas pode-se observar que o estresse + *CA* aumentou os níveis de NPSH (* $P = 0,0337$). Em relação aos demais grupos os níveis de NPSH não apresentaram diferenças estatísticas.

Os dados desse estudo corroboram os achados da literatura sobre o efeito antioxidante da *CA*, como demonstrado previamente por Chen et al. (2016) e Gray et al. (2017). Outro estudo mostrou que a *CA* tem efeito na regulação antioxidante via expressão de enzimas antioxidantes (Wong et al., 2021). No caso do presente trabalho, evidenciou-se que a *CA*

promove um efeito antioxidante através do aumento das defesas antioxidantes não enzimáticas NPSH, os quais participam da regulação positiva da glutatona (Matthews et al., 2019).

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com *CA* teve efeito antioxidante através do aumento dos níveis de NPSH, podendo ser um forte candidato de estudos futuros que busquem compreender os efeitos em doenças tipo-depressivo.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (Org.), Diagnostic and statistical manual of mental disorders: **DSM-5-TR**, Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

CARLESSI, A. S.; BORBA, L. A.; ZUGNO, A. I.; et al. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 222–235, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.14631>>. Acesso em: 3 set. 2023.

CHEN, C; TSAI, W.; CHEN, C.; et al. Centella asiatica extract protects against amyloid β 1–40-induced neurotoxicity in neuronal cells by activating the antioxidative defence system. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 6, n. 4, p. 362–369, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2225411015000784>>. Acesso em: 4 set. 2023.

DJORDJEVIC, J.; DJORDJEVIC, A.; ADZIC, M.; et al. Effects of Chronic Social Isolation on Wistar Rat Behavior and Brain Plasticity Markers. **Neuropsychobiology**, v. 66, n. 2, p. 112–119, 2012. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/338605>>. Acesso em: 3 set. 2023.

ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 82, n. 1, p. 70–77, 1959. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003986159900906>>. Acesso em: 4 set. 2023.

GRAY, N E.; ZWEIG, J. A.; MATTHEWS, D. G.; et al. Centella asiatica Attenuates Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in A β -Exposed Hippocampal Neurons. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–8, 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/7023091/>>. Acesso em: 4 set. 2023.

HODES, G. E.; KANA, V.; MENARD, C. et al. Neuroimmune mechanisms of depression. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1386–1393, 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nn.4113>>. Acesso em: 3 set. 2023.

IGNÁCIO, Z.M.; RÉUS, G.Z.; QUEVEDO, J.; et al. Maternal Deprivation. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. [s.l.]: Elsevier, 2017, p. B9780128093245004000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128093245003527>>. Acesso em: 3 set. 2023.

MATTHEWS, D. G; CARUSO, M.; MURCHISON, C. F; et al. Centella Asiatica Improves Memory and Promotes Antioxidative Signaling in 5XFAD Mice. **Antioxidants**, v. 8, n. 12, p. 630, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3921/8/12/630>>. Acesso em: 4 set. 2023.

ORHAN, I. E. Centella asiatica (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–8, 2012. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/946259/>>. Acesso em: 21 set. 2023.

RÉUS, G. Z.; FERNANDES, G. C.; DE MOURA, A. B.; et al. Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behaviour, neuroinflammation and oxidative stress. **Journal of Psychiatric Research**, v. 95, p. 196–207, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395617305356>>. Acesso em: 3 set. 2023.

SUN, B.; WU, L.; WU, Y. et al. Therapeutic Potential of Centella asiatica and Its Triterpenes: A Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 568032, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.568032. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.568032/full>>. Acesso em: 4 set 2023.

WHO. [Constituição (2017)]. **WORLD HEALTH ORGANIZATION**.: Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 4 set. 2023.

WONG, J. H.; BARRON, A.M.; ABDULLAH, J. M.. Mitoprotective Effects of Centella asiatica (L.) Urb.: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Opportunities in Neurodegenerative Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 687935, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.687935/full>>. Acesso em: 4 set. 2023.