TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28424

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO EXTRATO DE AÇAÍ EM MODELOS ANIMAIS

***Tuyla Fontana[1]; Diulie Valente Souza[1]; Gabriele Cheiran[2]; Elisa Piton[2]; Giovana Bonazza[2]; Amanda Kolinski Machado[1]; Guilherme Vargas Bochi[2]; Alencar Kolinski Machado[1]**

RESUMO

Os transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão, são desafios globais de saúde devido às suas causas complexas e tratamentos limitados. Este estudo avaliou o efeito potencial antidepressivo do extrato de açaí, tanto em suas formas livre quanto nanoestruturada, em camundongos Swiss machos tratados com corticosterona. Os camundongos receberam corticosterona por 21 dias, seguida de tratamento com extrato de açaí e nanoestruturado por 7 dias, com a fluoxetina como controle. A corticosterona induziu comportamento depressivo e atrofia das glândulas adrenais. O açaí, especialmente na forma nanoestruturada, mostrou potencial para reverter os efeitos depressivos, mas não reverteu a atrofia glândula.Contudo, esses achados são preliminares.

Palavras-chave: Depressão, produto natural, nanotecnologia

ABSTRACT

Neuropsychiatric disorders, such as depression, are global health challenges due to their complex causes and limited treatments. This study evaluated the potential antidepressant effect of açaí extract, in both free and nanoformulated forms, in male Swiss mice treated with corticosterone. The mice received corticosterone for 21 days, followed by treatment with açaí extract and nanoformulated açaí for 7 days, with fluoxetine as a control. Corticosterone induced depressive behavior and adrenal gland atrophy. Açaí, especially in the nanoformulated form, showed potential to reverse depressive effects but did not reverse adrenal atrophy. However, these findings are preliminary.

Keywords: Depression, natural product, nanotechnology

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde (AIPS)

1. INTRODUÇÃO

Em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou que 322 milhões de pessoas sofrem de transtornos mentais globalmente, com destaque para a esquizofrenia, depressão maior (DM) e transtorno bipolar, considerados sérios problemas de saúde pública (OMS, 2019; Epstein et al., 2014). Entre 2005 e 2015, os casos de depressão aumentaram 18%, com 121 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo, incluindo 17 milhões no Brasil, onde 75% dos pacientes não recebem tratamento adequado. A DM tem impactos profundos na qualidade de vida dos acometidos, destacando a necessidade de intervenções eficazes e políticas públicas planejadas (OMS,2017). A DM está ligada à redução da expectativa de vida e a doenças graves, porém sua fisiopatologia da DM, ainda não é totalmente compreendida, está ligada à redução da expectativa de vida e a doenças graves. A teoria monoaminérgica sugere que a depressão resulta de uma menor disponibilidade de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina no sistema nervoso (Calil *et al.,* 2004). Há eEstudos que sugerem uma ligação entre glicocorticoides e a fisiopatologia da DM, sendo o. O estressee, associado ao DM um ponto central no desenvolvimento da doença. O cortisol, liberado em resposta ao estresse, inibe a expressão do BDNF, uma neurotrofina essencial para a neuroplasticidade (Pereira *et al*., 2019). Esse estado de estresse pode ser induzido em modelos animais pela administração de corticosterona, que simula os efeitos do estresse crônico e altera funções cerebrais.

Além disso, o cortisol, liberado em resposta ao estresse, inibe a expressão do BDNF, uma neurotrofina essencial (Pereira *et al.,* 2019). Estudos sugerem uma ligação entre glicocorticoides e a fisiopatologia da DM. O açaí, conhecido por suas propriedades antioxidantes, é explorado como uma possível alternativa terapêutica, mas faltam evidências sólidas de seus efeitos antidepressivos, tanto no estado livre quanto nanoestruturado (Yoo *et al.,* 2014; de Souza *et al.,* 2020). Logo, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tipo antidepressivo do estrato de açaí livre e nanoestruturado em modelo *in vivo* de depressão induzida por corticosterona.A nanotecnologia pode melhorar a biodisponibilidade do açaí, e um estudo investiga seu potencial antidepressivo, tanto na forma livre quanto nanoestruturada, em um modelo de depressão induzida por corticosterona.

2. METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma investigação experimental in vivo, onde foi utilizado um modelo de indução da depressão com base na administração crônica de corticosterona (ACC). Após esta indução, foram conduzidos tratamentos utilizando o extrato de açaí livre e nanoestruturado em diferentes concentrações. Transcorridos os tratamentos, os animais foram avaliados quanto ao teste de suspensão de cauda e relação adrenal/peso corporal. através do teste comportamental e após os testes realizada a eutanásia e a retirada da glândula adrenal. O estudo foi realizado nas dependências da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e da Universidade Franciscana (UFN).

2.1 Animais e condições de alojamento

Neste estudo foram utilizados camundongos Swiss machos, com 6 a 8 semanas de idade, pesando entre 20 a 30 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Os animais foram mantidos em condições padrão de biotério, com temperatura controlada (20 a 25ºC), ciclo claro/escuro de 12 horas e livre acesso à água filtrada e alimento (ração industrial). Como o presente projeto visou a indução de comportamento-tipo depressivo, não foi utilizado enriquecimento ambiental. Essa decisão é baseada na literatura, onde estudos já demostraram que a presença de enriquecimento ambiental pode exercer efeitos tipo-antidepressivo e tipo-ansiolítico, protegendo os animais das alterações comportamentais induzidas pelo estresse (Huang *et al.,* 2021).

Os procedimentos utilizados neste estudo estão de acordo com os princípios éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e todos os esforços foram feitos aplicados para minimizar o número de animais utilizados e o sofrimento dos mesmos. Todo o manejo experimental foi executado entre 7:00 e 17:00 horas e contou com a supervisão de um médico veterinário, responsável técnico do biotério do Prédio 21 da UFSM (CRMV-RS 10.675). Número da aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA): 2650021221.

2.2 Indução do comportamento do tipo depressivo e tratamentos

Foram utilizados 140 animais de experimentação. Os animais foram segregados aleatoriamente nos grupos e submetidos a administração subcutânea (s.c.) de corticosterona (20 mg/kg/10 mL), dissolvida em salina com 0,2% de Tween

80 e 0,2% de DMSO) por 21 dias (Bai et al., 2018; Lopes et al., 2018; Pereira et al., 2020). Os animais dos grupos veículo, receberam salina contendo 0,2% de Tween 80 e 0,2% de DMSO pela mesma via de administração e período de tempo. A fim de investigar o efeito do tipo antidepressivo do extrato de açaí livre ou nanoestruturado, foram utilizadas as doses de 0,5; 1,0; e 1,5 mg/kg/10 mL, por via oral (v.o.), uma vez ao dia, durante os últimos 7 dias do protocolo ACC. Como controle positivo do efeito antidepressivo, foi utilizada a fluoxetina, administrada na dose de 10 mg/kg/10 mL, uma vez ao dia, por via oral, durante os últimos 7 dias do protocolo. Os animais que não receberem nenhum tratamento receberam salina por via oral. Além disso, os animais foram pesados diariamente durante todo o protocolo experimental.

Após os devidos tratamentos, os animais foram avaliados via teste de suspensão de cauda e relação adrenal e peso corporal conforme descrições a seguir.

2.3 Teste de Suspensão de Cauda

O teste de suspensão da cauda foi realizado de acordo com o método descrito por Steru *et al.,* (1985) com pequenas modificações. Neste teste, o animal foi suspenso pela cauda à beira de uma superfície vertical posicionada à 50 cm de altura do chão. A fixação da cauda do animal no aparato foi realizada com fita adesiva. A duração do teste foi de 6 minutos e o tempo de imobilidade do animal foi contabilizado, em segundos, nos últimos 4 minutos de teste, reservando os primeiros 2 minutos para a adaptação do animal (Bai *et al.,* 2018).

2.4 Relação adrenal/peso corporal

Para investigar uma possível correlação entre as glândulas adrenais e o peso corporal, os animais foram pesados ao término do protocolo de indução. Durante o procedimento de eutanásia, as glândulas adrenais foram removidas e medidas em termos de peso. A relação entre a adrenal e o peso corporal foi determinada dividindo o peso adrenal pelo peso corporal, e o resultado foi expresso em mg/g.

2.5 Estatística

As variáveis foram expressas em média ± erro padrão. Para determinar o teste estatístico adequado à execução das análises, os dados foram previamente avaliados quanto à sua normalidade. Para tal, foi utilizado o teste de Kolmogorov- Smirnof. Caso

os dados apresentassem uma distribuição normal, os resultados obtidos foram avaliados por análise de variância de uma ou duas vias (One-way ou Two-way ANOVA), seguido pelo post-hoc de Tukey, quando apropriado. Na possibilidade de dados não-paramétricos, o teste utilizado foi o de Kruskal-Wallis. Foram considerados significativos os valores com $p < 0,05$. O programa utilizado para os cálculos estatísticos será o GraphPad Prism versão 8.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

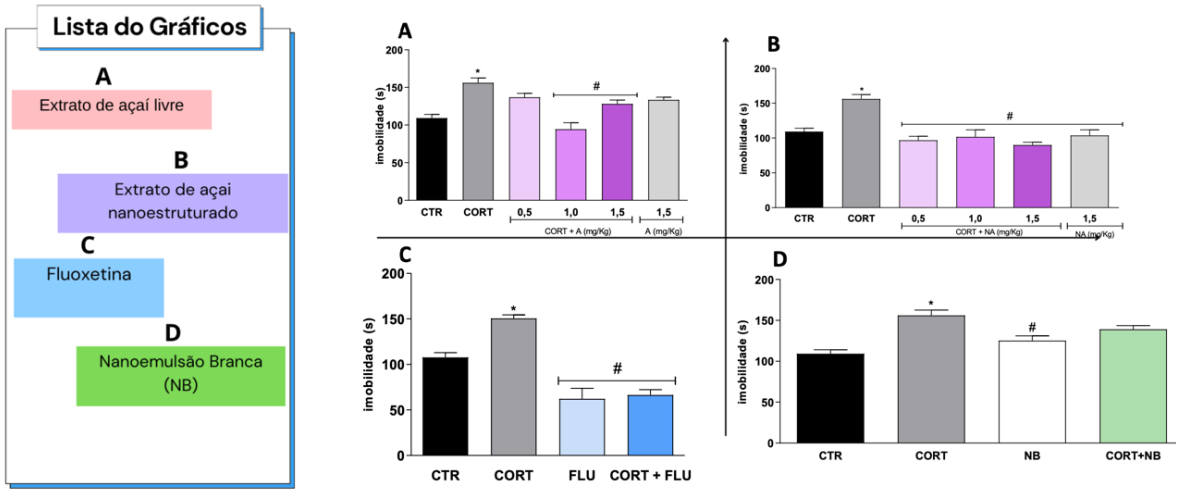
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Teste de suspensão de cauda

Os resultados obtidos para suspensão de cauda são apresentados na figura 1. Como esperado, a administração de corticosterona causou aumento da imobilidade dos animais quando comparado ao grupo de animais não tratados. Esse resultado confirma o efeito do tipo depressivo induzido pela corticosterona em animais. Conforme evidenciado na literatura, o aumento dos níveis de glicocorticoides está associado ao desenvolvimento da depressão em humanos e o comportamentos depressivos em animais (Gregus *et al*.,2005). Estudos têm demonstrado que pacientes tratados com glicocorticoides apresentam sintomas psiquiátricos e cognitivos semelhantes aos da depressão. Nos modelos animais, tanto a administração crônica quanto aguda de glicocorticoides resultam em modificações comportamentais semelhantes às observadas em humanos com transtorno depressivo (Gregus *et al* 2005; Silva *et al*., 2014). Por outro lado, os animais expostos a corticosterona e tratados com o extrato de açaí livre apresentaram redução significativa do tempo de imobilidade especialmente na concentração 1,0 mg/Kg e na 1,5 mg/Kg em relação ao controle positivo de corticosterona (figura 1A). Adicionalmente, animais com o sintoma do tipo depressivo tratados com a nanoemulsão contendo o extrato apresentaram reversão do aumento do tempo de imobilidade induzida pela corticosterona em todas as concentrações testadas (figura 1B). Da mesma forma, um padrão semelhante foi observado para a fluoxetina. Este medicamento reduziu o tempo de imobilidade e conseguiu reverter o aumento desse tempo induzido pela corticosterona (figura 1C). Sabe-se que a depressão é uma grande problemática de saúde publica que chama a atenção de inúmeros

pesquisadores na busca pelo entendimento de sua fisiopatologia e pelo desenvolvimento de novos métodos terapêuticos (Seedat *et al*., 2009). Alguns estudos têm apontado para a relação dos níveis de cortisol em humanos e o desenvolvimento da depressão (Fiksdal *et al*., 2019). O uso da corticosterona para a indução do efeito do tipo depressivo em roedores tem sido utilizado em estudos que visam estudar tal doença psiquiátrica via modelos in vivo (Schaaf et al., 2009). Logo, os resultados de suspensão de cauda vão ao encontro as descrições presentes em tais estudos. Vale ressaltar que a nanoemulsão branca não teve o mesmo efeito que a nanoemulsão contendo o extrato de açaí nos animais previamente expostos a corticosterona (figura 1D).

Figura 1: Teste de suspensão de cauda



Legenda: Efeito do açaí, fluoxetina e da nanoemulsão contendo açai em camundongos expostos à corticosterona. A) Suspensão de Cauda avaliando imobilidade dos animais expostos corticosterona e tratados com açai. B) Suspensão de Cauda avaliando imobilidade dos animais expostos corticosterona e tratados com a nanoemulsão do açai. C) Suspensão de Cauda avaliando imobilidade dos animais expostos a fluxetina. D) Suspensão de Cauda avaliando imobilidade dos animais expostos a nano branca. Os dados são apresentados como médias ± erro padrão da média (n=10grupo) e foram analisados utilizando o teste t de Student. camundongos que foram submetidos a corticosterona e tratados com as concentrações de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg/10 mL da nanoemulsão do açai por via oral (gavagem) nos últimos 7 dias do protocolo.

Os valores com $p<0.05$ foram considerados significativos. # comparação com o controle positivo.

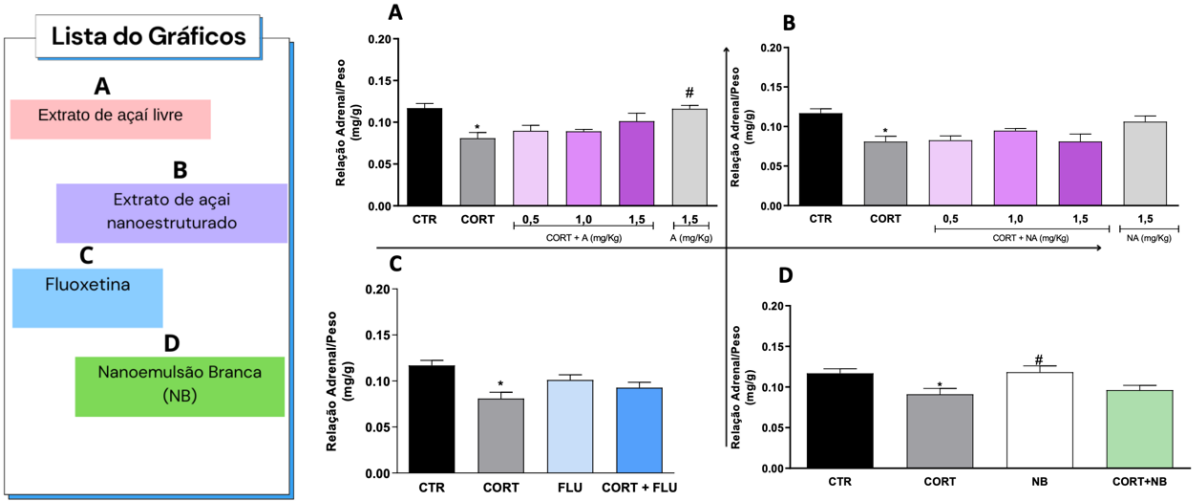
3.2 Relação adrenal/peso corporal

De acordo com os resultados obtidos, constatou-se que a relação entre a adrenal e o peso corporal foi reduzida nos animais submetidos ao estresse (figura 2).

Esses achados indicam uma possível diminuição da função da glândula adrenal, possivelmente associada à interferência de glicocorticoides administrados de forma exógena. Nesse cenário, a regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode ser comprometida, resultando na supressão da produção endógena de corticosterona (Juruena, *et al*., 2004). Essa supressão é corroborada pelos resultados deste estudo, onde a corticosterona causou atrofia na glândula adrenal e os tratamentos não conseguiram promover a recuperação, exceto nos casos em que não houve exposição à corticosterona observadas (figura 2B e D).

É importante ressaltar que, embora alguns estudos possam apresentar resultados contraditórios, dados adicionais na literatura corroboram com a diminuição dos níveis séricos de corticosterona em animais que receberam solução de corticosterona ao longo de 21 dias (Rosa *et al*., 2014). Essas discrepâncias indicam a complexidade do impacto dos glicocorticoides na regulação hormonal e destacam a necessidade de uma análise mais aprofundada para compreender as variações.

Figura 2: Relação adrenal/peso corporal.



Legenda: Efeito do açaí, fluoxetina e da nanoemulsão contendo açai em camundongos expostos à corticosterona. A) Relação adrenal/peso corporal dos animais expostos a nanoemulsão do açai B) Relação adrenal/peso corporal dos animais expostos ao extrato de açai livre C) Relação adrenal/peso corporal dos animais expostos a fluoxetina. D) Relação adrenal/peso corporal dos animais expostos a nano branca. Os dados são apresentados como médias ± erro padrão da média (n=10/grupo) e foram analisados utilizando o teste t de Student.

Os valores com $p<0.05$ foram considerados significativos. # comparação com o controle positivo.

4. CONCLUSÃO

Foi possívelpossível verificar que o uso da corticosterona para indução como potencial agente eficaz na indução do efeito do tipo depressivo foi eficaz, visto que os animais apresentaram perfil comportamental coerente com a manifestação dos sintomas do tipo depressivos e a corticosterona foi capaz de atrofiar as glândulas adrenais, enquanto especialmente na versão nanoemulsionada, o extrato de açaí se apresentou como um potencial agente capaz de reverter tais sintomas, parcial ou totalmente. Vale reforçar que estes são achados preliminares. O estudo ainda está em andamento e pretende realizar novas análises comportamentais que comprovem e reforcem os achados aqui descritos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Universidade Franciscana (UFN), a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), ao Laboratório de Cultura Celular e Efeitos Bioativos (CultBio), ao Laboratório de Estudo da Depressão (LEDep) e ao Programa de Pós Graduação Nanociências.

REFERÊNCIAS

BAI, Y. et al. Antidepressant effects of magnolol in a mouse model of depression induced by chronic corticosterone injection. Steroids, v. 135, p. 73-78, 2018.Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555480.DOI: 10.1016/j.steroids.2018.03.005.

CALIL, H.M.; et al., Depression: a mental illness? Science Today, v. 34, p.28-37, 2004. Available in: < https://www.scielo.br/j/rpc/a/yj3WRdM8RzhQQj5zXdMTvrk/?format=pdf&lang=p t>.

CRYAN J.F.et al. Withdrawal from chronic amphetamine induces depressive-like behavioral effects in rodents. Biol Psychiatry, v. 54, p. 49-58, 2003.

DE SOUZA, D. et al. Acai (Euterpe oleracea Mart.) present anti- neuroinflammatory capacity in LPS-activated microglia cells. Nutritional Neuroscience, v. 10, p. 1-12, 2020. Available in: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170113/>

EPSTEIN; et al., Pharmacological approaches to managing persistent symptoms of severe depressive disorder: logical and therapeutic strategies. Psychiatry Research. v. 220, p. 15-33, 2014.

FIKSDAL A, et al., Associações entre sintomas de depressão e ansiedade e respostas de cortisol e recuperação do estresse agudo. Psiconeuroendocrinologia. 2019 Abr;102:44-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.035. Epub 2018 PMID: 30513499; PMCID: PMC6420396.

GREGUS A, et al.Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. Behav Brain Res. 2005 Jan 6;156(1):105-14. doi: 10.1016/j.bbr.2004.05.013. PMID: 15474655.

HUANG, H. et al. Effects of enriched environment on depression and anxiety-like behavior induced by early life stress: A comparison between different periods. Behavioural Brain Research, p. 113389, 2021. Disponível em: DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113389.

JURUENA, M. F., et al(2004). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. Brazilian Journal of Psychiatry, 26(3), 189–201. https://doi.org/10.1590/S1516- 4446200400030000

LOPES, I. S. et al. Riparin II ameliorates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice: Role of antioxidant and neurotrophic mechanisms. Neurochemistry International, v. 120, p. 33-42, 2018. Disponível em: 30 . Acesso em: 13 ago. de 2022. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.07.007

Organização Mundial da Saúde (OMS). - WHO. FACT SHEET -DEPRESSION. (2019)> https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de aaz/d/depressao#:~:text=Segundo%20a%20OMS%2C%20a%20prevalência,as %20doenças%20durante%20a%20vida.

Organização Mundial da Saúde (OMS). - WHO. FACT SHEET -DEPRESSION. (2018).AVAILABLEIN.<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_conte nt&view=article&id=5635:folha-informative-depression&Itemid=1095>

Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Primeira Revisão (CID- 11), São 31 Paulo, EDUSP/ Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 2017.

ROSA, et al., Lieberknecht, V., Moretti, M., & Rodrigues, A. L. S. (2014). Folic acid prevents depressive-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 127, 1-6.

SCHAAF MJ, et al., Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. Stress. v. 3, p.201-208, 2009. Disponível em: doi: 10.3109/10253890009001124. PMID: 10938581

SILVA, D. F.; et al., Cytotoxic Effects of Euterpe Oleracea Mart. in Malignant Cell Lines. BMC Complementary and Alternative Medicine, v.14, n.175, p.1-9, 2014

STERU L., et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology, v. 85, p. 367-370, 1985.

PEREIRA, G. et al. Glucocorticoid and brain-derived neurotrophic factor relationship: a brief investigation into the model of depression by chronic administration of corticosterone. Behaviour Pharmacology, v. 31, p. 407-412, 2020.

MCARTHUR, R., BORSINI, F. Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. Pharmacol. Biochem. Behav., v. 84, p. 436-452, 2006.

YOO, H.; et al., Orientin inhibits HMGB1- induced inflammatory responses in HUVECs and in murine polymicrobial sepsis. Inflammation, v. 5, p.1705-17, 2014.