

POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA DO MIRTILO EM MODELO ANIMAL DE SINDROME METABOLICA

NATÁLIA PORTO FLORES¹; PATHISE SOUTO OLIVEIRA²; CHRISTINE BERNY VOLZ³; LORENÇO TORRES⁴; MARTA GAZAL⁵; FRANCIELI MORO STEFANELLO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – nataliahporto@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – pathisesouto@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – tinekah@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – lorencotorres@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – martagazal@hotmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo associado com aumento da gordura abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. É considerado um fator de risco para doenças neurológicas, como acidente vascular cerebral, depressão e doença de Alzheimer (FAROOQUI et al. 2012).

Os mecanismos moleculares envolvidos na interface entre a SM e distúrbios neurológicos não são totalmente compreendidos. No entanto, está cada vez mais evidente que as alterações celulares e bioquímicas observadas na SM estão relacionadas com problemas neurológicos (FAROOQUI et al. 2012). Nesse contexto, o estresse oxidativo parece estar envolvido no desenvolvimento de depressão, déficits comportamentais e cognitivos observados na SM (CUMURCU et al. 2009).

Estudos revelam que compostos bioativos produzidos pelo metabolismo secundário vegetal como as antocianinas e flavonoides apresentam funções biológicas importantes na regulação das disfunções presentes na SM, incluindo ação antioxidante, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antidepressiva entre outras (PAREDES-LOPEZ et al. 2010; OSAMA et al. 2011; KUMAR et al. 2012). Nesse contexto, o mirtilo (*Vaccinium sp*) se torna interessante, visto que contém altos níveis de compostos fenólicos, os quais podem reduzir complicações relacionadas com a SM, além de demonstrar proteção contra o dano oxidativo presente em diferentes condições patológicas (BAGCHI et al., 2004; MARTINEAU et al., 2006; KUMAR et al., 2012). Também foi relatado o papel do mirtilo como inibidor da produção de citocinas, que estão em níveis elevados em indivíduos com SM, e também na depressão (BULLO et al., 2007; KUMAR et al., 2012., RUDOLF, et al., 2014) .

HAUSER e colaboradores (2009) demonstraram que animais suplementados com mirtilo apresentaram diminuição do ganho de peso e no consumo de alimentos, melhora no desempenho cognitivo e motor, e ainda proteção da memória de curta duração.

Considerando o exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da ingestão crônica do extrato de mirtilo sobre parâmetros comportamentais em camundongos alimentados com uma dieta hiperpalatável.

2. METODOLOGIA

2.1 Delineamento experimental

Nesse estudo foram utilizados camundongos C57/BL6 machos obtidos do biotério central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram divididos em quatro grupos: (1) dieta normal (DN) + salina, o qual recebeu ração padrão e soro fisiológico por via oral; (2) DN + mirtilo, o qual recebeu ração padrão e 200 mg/Kg/dia de extrato de mirtilo por via oral; (3) dieta hiperpalatável (DHP) + salina, o qual recebeu uma dieta enriquecida com sacarose e soro fisiológico por via oral (4) DHP + mirtilo, o qual recebeu uma dieta enriquecida com sacarose e gordura, e 200 mg/Kg/dia de extrato de mirtilo por via oral. A dieta foi estabelecida segundo SOUZA et al. (2007). Após 120 dias de tratamento os animais foram submetidos às tarefas comportamentais.

2.2 Preparação das soluções extrativas

Os extratos foram preparados de acordo com BORDIGNON et al. (2009), com modificações. Os frutos congelados de mirtilo foram sonicados com etanol 70° GL acidificado por 30 minutos. Os extratos foram filtrados, neutralizados, evaporados e liofilizados até *secura*.

2.3 Parâmetros comportamentais

O teste de nado forçado foi utilizado para a avaliação de comportamento depressivo, através da determinação do tempo de duração da imobilidade (KASTER et al., 2007).

A atividade locomotora foi avaliada através do teste de campo aberto, como descrito por KASTER et al. (2004).

A avaliação da ansiedade foi realizada utilizando o labirinto em cruz elevado, conforme descrito por DAWSON; TRICKLEBANK (1995).

2.4 Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm erro médio padrão e analisados utilizando ANOVA de duas vias, seguida pelo *post hoc* Bonferroni quando apropriado. Um valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram que os animais alimentados com DHP exibiram um aumento significativo no tempo de imobilidade na tarefa do nado forçado quando comparados com animais controle. Ainda, a administração crônica de mirtilo preveniu o aumento no tempo de imobilidade, sugerindo uma ação antidepressiva do extrato utilizado (tratamento com mirtilo: [F (1,31) = 5,19; $P < 0,05$], DHP: [F (1,31) = 7,04; $P < 0,05$], interação: [F (1,31) = 5,05; $P < 0,05$]).

A fim de excluir efeitos motores inespecíficos que poderiam influenciar no desempenho do teste do nado forçado, os animais foram submetidos ao teste do campo aberto. Não foram observadas alterações significativas nessa tarefa comportamental. Dessa forma, sugere-se que o efeito do mirtilo não está relacionado com alterações na atividade locomotora (tratamento com mirtilo: [F (1,35) = 2,99; $P = 0,09$], DHP: [F (1,35) = 0,22; $P = 0,64$], interação: [F (1,35) = 1,05; $P = 0,31$]).

O perfil ansiolítico dos camundongos submetidos à DHP e tratados com extrato de mirtilo foi avaliado utilizando o teste do labirinto em cruz elevado. No

entanto, não foram encontradas diferenças significativas no perfil ansiolítico desses animais (tempo gasto no braço aberto (tratamento com mirtilo: [F (1,34) = 0,65; P = 0,43], DHP: [F (1, 34) = 0,03; P = 0,87], interação: [F (1,34) = 0,06; P = 0,81]), ou o número de entradas no braço aberto (tratamento com mirtilo: [F (1,34) = 0,80; P = 0,38], DHP: [F (1,34) = 0,17; P = 0,68], interação: [F (1,34) = 0,48; P = 0,49]).

4. CONCLUSÕES

Com esses achados podemos concluir que a ingestão crônica de mirtilo apresenta uma potencial ação antidepressiva em animais alimentados com dieta hiperpalatável. Os nossos resultados apontam o mirtilo como um promissor alvo terapêutico auxiliar para portadores de SM.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAGCHI, D., SEN, C. K., BAGCHI, M., ATALAY, M. Antiangiogenic, antioxidant, and anticarcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. **Biokhimiya**, v. 69, p. 95–102, 2004.
- BORDIGNON Jr., C.L.; FRANCESCATTO, V.; NIENOW, A.A.; CALVETE, E.; REGINATTO, F.H. Influência do pH da solução extrativa no teor de antocianinas em frutos de morango. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 29, p. 183-188, 2009.
- BULLO, M., CASAS-AGUSTENCH, P., AMIGO-CORREIG, P., ARANCETA, J., SALAS-SALVADÓ, J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutrition**, v. 10, p. 1164-1172, 2007.
- CUMURCU, B.E., OZYURT, H., ETIKAN, I., DEMIR, S., KARLIDAG, R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 63, p. 639–645, 2009.
- DAWSON, G.R., TRICKLEBANK, M.D. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 16, p. 33-36, 1995.
- FAROOQUI, A. A., FAROOQUI, T., FRISARDI, V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 69, p. 741-762, 2012.
- HAUSER, E., TOLENTINO, J.C., PIROGOVSKY, E., WESTON, E., GILBERT, P.E. The effects of aging on memory for sequentially presented objects in rats. **Behavior Neuroscience**, v. 123, p. 1339-1345, 2009.
- KASTER, M.P., ROSA, A.O., ROSSO, M.M., GOULART, E.C., SANTOS, A.R., RODRIGUES, A.L. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. **Neuroscience Letters**, v. 355, p. 21-24, 2004.
- KASTER, M.P., BUDNI, J., BINFARE, R.W., SANTOS, A.R., RODRIGUES, A.L. The inhibition of different types of potassium channels underlies the antidepressant-like effect of adenosine in the mouse forced swimming test. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 31, p. 690–696, 2007.
- KUMAR, B., ARORA, V., KUHAD, A., CHOPRA, K. Vaccinium myrtillus Ameliorates Unpredictable Chronic Mild Stress Induced Depression: Possible

Involvement of Nitric Oxide Pathway. **Phytotherapy Research**, v. 26, p. 488–497, 2012.

MARTINEAU, L.C., COUTURE, A., SPOOR, D., BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., HARRIS, C., MEDDAH, B., et al. Anti-diabetic properties of the Canadian lowbush blueberry *Vaccinium angustifolium*. **Phytomedicine**, v. 13, p. 612–623, 2006.

OSAMA, M. A., AHMED, A. E., ABDULRAHMAN, M. A., AMEEN, M. A. M., AYMAN, A. N., ASHRAF, B., et.al. Protective effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against doxorubicin-induced oxidative cardiotoxicity in rats. **Medical Science Monitor**, v. 17, p. 110-115, 2011.

PAREDES-LOPEZ, O., CERVANTES-CEJA, M. L., VIGNA-PEREZ, M., HERNANDEZ-PEREZ, T. Berries: Improving human health and healthy aging, and promoting quality life. **Plant Foods for Humans Nutrition**, v. 65, p. 299–308, 2010.

RUDOLF, S., GREGGERSE, W., KAHL, K.G., HUPPE, M., SCHWEIGE, U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. **Psychiatry Research**, v. 217, p. 34-38, 2014.

SOUZA, C.G.; MOREIRA, J.D.; SIQUEIRA, I.R.; PEREIRA, A.G.; RIEGER, D.K.; SOUZA, D.O.; SOUZA, T.M.; PORTELA, L.V.; PERRY, M.L.S. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. **Life Sciences**, v. 81, p. 198-203, 2007.