

## EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DO EXTRATO DE *BUTIA ODORATA* EM MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

JULIANE TORCHELSEN SARAIVA<sup>1</sup>; JULIANE DE SOUZA CARDOSO<sup>2</sup>; KARINA PEREIRA LUDUVICO<sup>3</sup>; REJANE GIACOMELLI TAVARES<sup>4</sup>; FERNANDA CARDOSO TEIXEIRA<sup>5</sup>; FRANCIELI MORO STEFANELLO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – julianetorchelsen@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – ju.souza591@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – karina\_luduvico@outlook.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – tavares.rejane@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – fe.t@hotmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pela resistência à ação do hormônio insulina, com insuficiente elevação compensatória da secreção desse hormônio e consequente hiperglicemia (ADA, 2014). É considerada uma síndrome com grande prevalência, tendo em vista que acomete cerca de 400 milhões de adultos em todo o mundo (WHO, 2016). Somado a isso, a depressão é descrita como o distúrbio psiquiátrico que mais afeta pacientes diabéticos (DUCAT et al., 2014) e, apesar de grandes avanços na pesquisa, a fisiopatologia da depressão ainda não é totalmente esclarecida (DEAN & KESHAVAN, 2017). Vale ressaltar também que os medicamentos antidepressivos podem causar diversos efeitos adversos, gerando uma baixa adesão ao tratamento por parte dos pacientes (PENN & TRACY, 2012).

Alguns estudos vêm demonstrando um potencial papel de extratos de frutos no tratamento e/ou na prevenção da depressão, nos quais relatam que os compostos fenólicos poderiam ser capazes de penetrar na barreira hematoencefálica, causando mudanças nas respostas monoaminérgicas, além de promover defesas antioxidantes (LIU et al., 2013). Nesse sentido, o fruto de *Butia odorata*, popularmente reconhecido como butiá, apresenta uma variedade de propriedades farmacológicas dentre elas, atividade antioxidante, bem como anti-inflamatória (SCHNEIDER et al., 2017; HOFFMANN et al., 2017), podendo ser um interessante alvo no manejo de complicações presentes na DM2.

Considerando o exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito tipo-antidepressivo do extrato hidro-alcoólico de *Butia odorata* em modelo animal de DM2 induzido por dieta hiperlipídica (DHL) e estreptozotocina (STZ).

### 2. METODOLOGIA

Para o protocolo experimental foram utilizados ratos Wistar machos adultos, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas, e todos procedimentos envolvendo os animais foram aprovados pelo comitê de ética em experimentação animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA n° 4757/2015).

Os animais foram divididos em cinco grupos: (1) grupo controle (dieta padrão e água); (2) grupo DM2 + água (DHL e água); (3) grupo DM2 + metformina (DHL e metformina (250 mg/kg/dia)); (4) grupo DM2 + butiá (DHL e extrato de butiá (100 mg/kg/dia)) e (5) grupo DM2 + butiá (DHL e extrato de butiá (200 mg/kg/dia)). A metformina, o extrato e a água foram administrados por via intragástrica uma vez ao dia. A diabetes foi induzida por DHL durante quatro

semanas seguida de administração intraperitoneal de STZ (35 mg/kg) em dose única (SRINIVASAN et al., 2005).

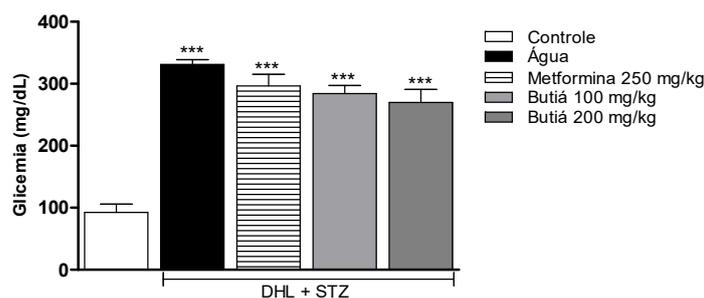
O comportamento tipo-depressivo foi analisado pela duração total da imobilidade no teste do nado forçado (FST) (do inglês *Forced swimming Test*) (HUYNH et al., 2011). Além disso, a locomoção foi avaliada no teste de campo aberto, conforme descrito por GAZAL et al. (2014). Após a realização dos testes, os animais foram eutanasiados e o sangue coletado para separação do soro, que foi utilizado para análise da glicemia, através de kit comercial. Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism 5, por ANOVA de uma via seguida de teste *post hoc* de Tukey, considerando  $P \leq 0,05$  como diferença significativa.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

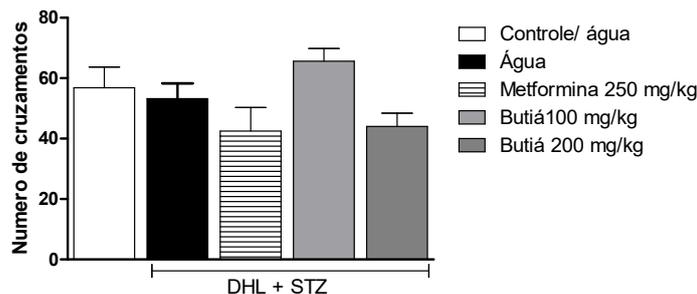
Na Figura 1 é possível visualizar que o grupo que recebeu a dieta hiperlipídica + STZ teve um aumento na glicemia comparado ao grupo controle, confirmando a indução do modelo de DM2.

Na Figura 2 está representado o resultado referente ao teste do campo aberto, onde nota-se que não houve alteração significativa entre os grupos. Na Figura 3, podemos visualizar que os animais diabéticos tiveram maior tempo de imobilidade comparado ao grupo controle, indicando que a dieta hiperlipídica e a administração de STZ causaram um comportamento tipo-depressivo. Por outro lado, o tratamento com a metformina e o extrato na dose de 200 mg/kg foram capazes de prevenir essa alteração. Esse efeito pode se dar pelo fato de o butiá possuir uma alta quantidade de compostos fenólicos, como ácidos cafeico, clorogênico e cumárico, além de flavonoides (BOEING et al., 2019), os também conferem a esse fruto atividades antioxidante e anti-hiperglicêmica já comprovadas (HOFFMANN et al., 2017).

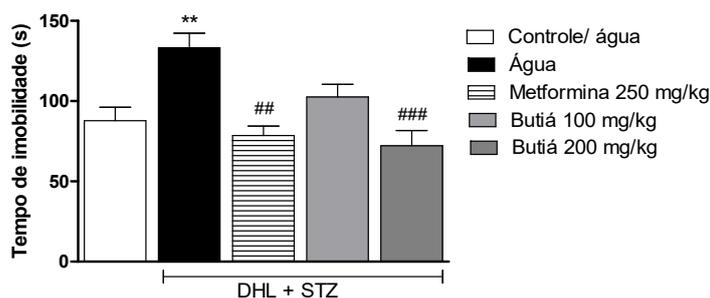
Outros autores, inclusive do nosso grupo de pesquisa, também demonstraram que frutos ricos em compostos fenólicos, como *E. uniflora* (OLIVEIRA et al., 2017) e *P. cattleianum* (OLIVEIRA et al., 2018) foram capazes de prevenir o efeito tipo-depressivo induzido em animais submetidos ao modelo de síndrome metabólica. Há estudos que relataram uma possível ação dos antioxidantes na inibição da recaptção de serotonina, o que conseqüentemente aumenta a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica, causando uma dessensibilização dos receptores envolvidos na depressão (SHAHAMAT et al., 2016). Ademais, foi relatado uma elevação dos níveis de serotonina e diminuição do tempo de imobilidade dos animais submetidos ao FST quando tratados com polifenóis de chás (LIU et al., 2013), podendo esse ser um possível mecanismo de ação envolvido na ação antidepressiva demonstrada pelo butiá no modelo estudado.



**Figura 1.** Efeito do extrato de butiá na glicemia em soro de animais submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média  $\pm$  E.P. (n =5). (\*\*\*)  $P < 0,001$  quando comparado ao grupo controle.



**Figura 2.** Efeito do extrato de butiá no número de cruzamentos no teste do campo aberto em animais submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média ± E.P. (n =6-8).



**Figura 3.** Efeito do extrato de butiá no tempo de imobilidade no teste do nado forçado em animais submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média ± E.P. (n =5-8). (\*\*) $P < 0,01$  quando comparado ao grupo controle. (##) $P < 0,01$  e (###) $P < 0,001$  quando comparado ao grupo diabético.

#### 4. CONCLUSÕES

Em conclusão, pode-se observar que o consumo de extrato de butiá foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade dos animais no FST, indicando um efeito tipo-antidepressivo. Sendo assim, caso confirmado em humanos, o uso desse fruto pode atuar de forma preventiva na depressão observada em pacientes portadores de DM2.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. American Diabetes Association Diabetes Care, jan. 2014. Acessado em 02 set. 2019. Online. Disponível em: [https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S81](https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81).

BOEING, J. S. et al. Phenolic Compounds from *Butia odorata* (Barb. Rodr.) Noblick Fruit and Its Antioxidant and Antitumor Activities. **Food Analytical Methods**, p.1-8, 2019.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The Neurobiology of Depression: an Integrated View. **Asian Journal of Psychiatry**, v.27, p.101-111, 2017.

DUCAT, L., PHILIPSON, L. H.; ANDERSON, B. J. The Mental Health Comorbidities of Diabetes. **Journal of the American Medical Association**, v.312, p.691-692, 2014.

HOFFMANN, J. F. et al. Stability of bioactive compounds in butiá (*Butia odorata*) fruit pulp and nectar. **Food Chemistry**, v.237, p.638-644, 2017.

GAZAL, M., et al. Antidepressant-like effects of aqueous extract from *Cecropia pachystachya* leaves in a mouse model of chronic unpredictable stress. **Brain Research Bulletin**, v.108, p.10-17, 2014.

HUYNH, T. N. et al. Sex differences and phase of light cycle modify chronic stress effects on anxiety and depressive-like behavior. **Behavioural Brain Research**, v.222, p.212-222, 2011.

LIU, Y. et al. Antidepressant-like effects of tea polyphenols on mouse model of chronic unpredictable mild stress. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.104, p.27-32, 2013.

OLIVEIRA, P. S. et al. *Eugenia uniflora* fruit (red type) standardized extract: a potential pharmacological tool to diet-induced metabolic syndrome damage management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.92, p.935-941, 2017.

OLIVEIRA, P. S. et al. Southern Brazilian native fruit shows neurochemical, metabolic and behavioral benefits in an animal model of metabolic syndrome. **Metabolic Brain Disease**, v.32, p.1551-1562, 2018.

PENN, E.; TRACY, D. K. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. **Therapeutic Advances of Psychopharmacology**, v.2, p.179-188, 2012.

SCHNEIDER, L. R., et al. The phytochemistry and pharmacology of *Butia* sp.: A systematic review and an overview of the technological monitoring process. **Phytotherapy Research**, v.31, p.1495-1503, 2017.

SHAHAMAT, Z.; MALEKI, S. A.; MOTAMED, S. M. Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* fruit in mice. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v.6, p.322-328, 2016.

SRINIVASAN, B.; et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. **Pharmacological Research**, v.52, p.313-320, 2005.

WHO. **Global Report on Diabetes**. World Health Organization Library Catalogueing, 2016. Acessado em 02 set. 2019. Online. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=5E2C47920C4A47A86250D9BC7B724721?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=5E2C47920C4A47A86250D9BC7B724721?sequence=1).