

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

KELLI MARIA KREUZ

**EFEITO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA E NA FASE JOVEM DA VIDA SOBRE
COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO E NEUROPLASTICIDADE:
POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CENTELLA ASIATICA***

**CHAPECÓ
2025**

KELLI MARIA KREUZ

**EFEITO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA E NA FASE JOVEM DA VIDA SOBRE
COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO E NEUROPLASTICIDADE:
POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CENTELLA ASIATICA***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Zuleide Maria Ignácio

Coorientadora: Me^a. Amanda Gollo Bertollo

CHAPECÓ

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Kreuz, Kelli Maria

EFEITO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA E NA FASE JOVEM DA
VIDA SOBRE COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO E
NEUROPLASTICIDADE: POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CENTELLA
ASIÁTICA / Kelli Maria Kreuz. -- 2025.
42 f.:il.

Orientadora: Dr^a Zuleide Maria Ignácio
Co-orientadora: Me^a Amanda Gollo Bertollo
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Enfermagem, Chapecó, SC, 2025.

1. Transtorno depressivo maior. 2. privação maternal.
3. isolamento social. 4. BDNF. 5. Centella asiatica. I.
Ignácio, Zuleide Maria, orient. II. Bertollo, Amanda
Gollo, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira
Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

KELLI MARIA KREUZ

**EFEITO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA E NA FASE JOVEM DA VIDA SOBRE
COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO E NEUROPLASTICIDADE:
POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CENTELLA ASIATICA***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 09/12/2025.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

ZULEIDE MARIA IGNACIO

Data: 16/12/2025 12:34:03-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Zuleide Maria Ignácio– UFFS
Orientadora



Documento assinado digitalmente

AMANDA GOLLO BERTOLLO

Data: 15/12/2025 09:28:33-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Me.^a Amanda Gollo Bertollo– UFFS
Coorientadora



Documento assinado digitalmente

MARGARETE DULCE BAGATINI

Data: 11/12/2025 15:16:29-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Margarete Dulce Bagatini– UFFS
Avaliador



Documento assinado digitalmente

MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI

Data: 11/12/2025 15:41:09-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Me.^a Maiqueli Eduarda Dama Mingoti– UFFS
Avaliador

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, que ao longo de toda essa trajetória jamais mediu esforços para me apoiar. À minha mãe, cujo “muito obrigada” sempre será insuficiente diante de tudo o que fez por mim. Em meio ao sol ardente, você foi a minha sombra e meu abrigo.

Agradeço aos meus irmãos, que nunca mediram esforços para me apoiar nessa jornada. Ser a caçula e tê-los em minha vida é um verdadeiro presente de Deus.

Meu agradecimento especial ao Mateus, meu namorado e companheiro, que abriu as portas desta conquista ainda em 2020, quando me levou para realizar o ENEM. Sua presença, apoio e incentivo foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

À minha orientadora e coorientadora, que desde 2022 caminham comigo no universo da pesquisa, expresse minha profunda gratidão. Obrigada por não medirem esforços e por tornarem o processo mais leve, além de acreditarem no meu potencial!

Agradeço também a todos que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui. Cada gesto, palavra, escuta, apoio e incentivo fizeram toda a diferença.

Por fim, agradeço a Deus, que mesmo nos momentos mais turbulentos me fortaleceu e me permitiu acreditar que dias melhores sempre viriam.

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das alterações psiquiátricas mais prevalentes e está associado a fatores como estresse na infância e ausência de suporte social na fase jovem da vida, frequentemente mimetizados em animais pela privação maternal (PM) e pelo isolamento social (IS). Esses modelos mimetizam os efeitos de traumas no início da vida, com o intuito de desvendar os mecanismos biológicos envolvidos na depressão. Entre eles, destaca-se o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina essencial para a plasticidade sináptica, neurogênese e sobrevivência neuronal, cuja expressão é modulada por estímulos ambientais e experiências estressoras, influenciando a adaptação ao estresse e a regulação do humor. Este estudo teve como objetivo avaliar, em ratos Wistar machos, o impacto da PM nos primeiros dias de vida associada ao IS na fase jovem, analisando comportamentos tipo depressivo e alterações biológicas no hipocampo. Além disso, investigar o potencial terapêutico da espécie medicinal *Centella asiatica* e de seu composto ativo, o ácido madecássico, em comparação com o escitalopram. Os resultados mostraram que os protocolos de PM e IS foram eficazes em induzir comportamentos tipo depressivo, evidenciados pelo aumento do tempo de imobilidade no teste de nado forçado (TNF). Os tratamentos utilizados reverteram o aumento do tempo de imobilidade, enfatizando o efeito desses tratamentos sobre comportamentos do tipo depressivo em animais expostos ao estresse. Não foi identificada alteração nos níveis hipocámpais de BDNF em nenhum dos grupos experimentais, sugerindo que os comportamentos do tipo depressivo não foram modulados pelos níveis de BDNF. Conclui-se que a combinação dos protocolos de PM e IS é um modelo válido para mimetizar comportamentos do tipo depressivo e que os tratamentos utilizados apresentam um potencial terapêutico promissor.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior; privação maternal; isolamento social; BDNF; *Centella asiatica*.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is one of the most prevalent psychiatric disorders and is associated with factors such as childhood stress and lack of social support in early life, often mimicked in animals by maternal deprivation (MD) and social isolation (SI). These models mimic the effects of early life trauma in order to uncover the biological mechanisms involved in depression. Among them, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stands out, a neurotrophin essential for synaptic plasticity, neurogenesis, and neuronal survival, whose expression is modulated by environmental stimuli and stressful experiences, influencing adaptation to stress and mood regulation. This study aimed to evaluate, in male Wistar rats, the impact of MD in the first days of life associated with SI in the young phase, analyzing depressive-like behaviors and biological changes in the hippocampus. In addition, it investigated the therapeutic potential of the medicinal species *Centella asiatica* and its active compound, madecassic acid, in comparison with escitalopram. The results showed that the MD and SI protocols were effective in inducing depressive-like behaviors, evidenced by increased immobility time in the forced swim test (FST). The treatments used reversed the increase in immobility time, emphasizing the effect of these treatments on depressive-like behaviors in animals exposed to stress. No change in hippocampal BDNF levels was identified in any of the experimental groups, suggesting that depressive-like behaviors were not modulated by BDNF levels. It is concluded that the combination of MD and SI protocols is a valid model for mimicking depressive-like behaviors and that the treatments used show promising therapeutic potential.

Keywords: Major depressive disorder; maternal deprivation; social isolation; BDNF; *Centella asiatica*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenho experimental.....	22
Figura 2 - Teste de Natação Forçada em Machos	26
Figura 3 - Atividade Locomotora no Campo Aberto em Machos.....	27
Figura 4 - Expressão de BDNF no hipocampo de ratos machos.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise fitoquímica do extrato hidroalcoólico de <i>Centella asiatica</i> por meio de ensaios	25
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TDM	Transtorno depressivo maior
DRT	Depressão resistente a tratamento
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
SNC	Sistema nervoso central
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
PM	Privação maternal
IS	Isolamento social
<i>C. asiatica</i>	<i>Centella asiatica</i>
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
OMS	Organização Mundial da Saúde
TrkB	Tirosina Quinase B
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
SERT	Inibição do transportador de serotonina
5-HT	5-hidroxitriptamina
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
IMAOs	Inibidores da monoamina oxidase
IRSNs	Inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina
IRNDs	Inibidores da recaptação de norepinefrina e dopamina
SARI	Antagonistas da serotonina e inibidores da recaptação
MAPK	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
NRF2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
PI3K/Akt	Fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B
PKA	Proteína quinase A
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
CIUCA	Cadastro de Instituições de Uso Científico de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
TNF	Teste de natação forçada
BIOCHUFFS	Biotério setorial da UFFS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVOS GERAIS	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
4	METODOLOGIA	20
4.1	PREPARAÇÃO DO EXTRATO DE <i>C. ASIATICA</i>	20
4.2	ANIMAIS EXPERIMENTAIS	20
4.3	PRIVAÇÃO MATERNA E ISOLAMENTO SOCIAL	20
4.4	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	21
4.5	GRUPOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	21
4.6	TESTES COMPORTAMENTAIS.....	22
4.7	COLETA DE ESTRUTURAS	23
4.8	ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	23
4.9	ELISA (ENZYMELINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)	23
4.10	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	23
4.11	ASPECTOS ÉTICOS	24
4.12	ASPECTOS DA ENFERMAGEM	24
4.13	ANÁLISE DOS COMPONENTES DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE <i>C. ASIATICA</i>	25
5	RESULTADOS	26
5.1	EFEITOS DA PRIVAÇÃO MATERNA, ISOLAMENTO SOCIAL, E DOS TRATAMENTOS NO TESTE DE NADO FORÇADO EM RATOS WISTAR MACHOS.....	26
5.2	EFEITOS DA PRIVAÇÃO MATERNA, ISOLAMENTO SOCIAL, E DOS TRATAMENTO NO TESTE DE CAMPO ABERTO EM RATOS WISTAR MACHOS.....	27
5.3	EFEITOS DA PRIVAÇÃO MATERNA, ISOLAMENTO SOCIAL, E DOS TRATAMENTO NA EXPRESSÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO DE RATOS WISTAR MACHOS	28
6	DISCUSSÃO	29
7	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEUA.....	41
--	-----------

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica grave, responsável por uma significativa perda da qualidade de vida das pessoas, sendo uma das formas mais prevalentes de transtorno mental. Além disso, o TDM é a principal causa de mortes por suicídio, contribuindo para 727.000 suicídios anuais, sendo a quarta principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos (WHO, 2025). Estudos recentes apontam que cerca de 36% dos adolescentes fazem tratamento para transtornos depressivos e fatores como idade, nível de renda e região contribuem para as taxas de tratamento de transtornos mentais entre jovens (Wang *et al.*, 2023).

Quando atinge um grau mais elevado de severidade, o TDM pode resultar em tentativas de suicídio entre os indivíduos portadores da doença (OPAS, 2025). Apesar das implicações envolvidas no TDM, a sua fisiopatologia permanece pouco compreendida e a resposta aos tratamentos existentes no mercado ainda é limitada, visto que 20-40% dos pacientes apresentam resistência aos tratamentos com fármacos convencionais (Touloumis, 2021).

Corroborando que as adversidades ocorridas na infância predis põem ao maior grau de severidade e refratariedade aos tratamentos existentes no mercado, observou-se em uma pesquisa com estudo de coorte, que 62% dos indivíduos com diagnóstico de depressão resistente a tratamento (DRT) apresentaram pelo menos um tipo de adversidade na infância (Tunnard *et al.*, 2014).

O estresse crônico é considerado um dos principais fatores de risco para o TDM, especialmente quando ocorre na infância, estando associado à hiperatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), ao aumento da liberação de cortisol e à neuroinflamação no sistema nervoso central (SNC) (Knezevic *et al.*, 2023; Nemeroff; Owens, 2002). Esses mecanismos repercutem diretamente sobre a neuroplasticidade, definida como a capacidade do cérebro de se reestruturar neurobiologicamente em resposta a estímulos extrínsecos e processos regulados por mecanismos genéticos e epigenéticos (Kvichansky *et al.*, 2021).

Embora a neuroplasticidade possa ocorrer de forma positiva, em decorrência da prática de hábitos saudáveis e experiências enriquecedoras, adversidades ocorridas na infância (Dahmen *et al.*, 2018) e períodos de estresse crônico durante a vida podem comprometê-la, favorecendo o desenvolvimento de transtornos psíquicos (Sheline; Liston; McEwen, 2019).

Dentre os fatores neurotróficos, destaca-se o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), amplamente distribuído no sistema nervoso central (SNC) e essencial para a sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica, aprendizado e memória. Responsável por

processos celulares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da função cerebral, sendo expresso por neurônios glutamatérgicos e células gliais, como astrócitos isolados do hipocampo. Sua expressão é modulada por experiências ambientais e níveis de estresse, podendo ser reduzida em condições depressivas (Clarke *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, pesquisas são realizadas visando elucidar como estímulos externos modulam a expressão do BDNF e, conseqüentemente, influenciam a neurogênese no hipocampo (Numakawa; Odaka; Adachi, 2018). Uma pesquisa apontou que ambientes enriquecidos aumentam a expressão do BDNF no hipocampo, bem como a neurogênese hipocampal (Loprinzi; Day; Deming, 2019).

Em estudos com roedores, a privação materna (PM) realizada logo no início da vida (Ignácio *et al.*, 2017), e a falta de suporte social na adolescência e na vida adulta, mimetizada pelo isolamento social (IS) (Djordjevic *et al.*, 2010), contribuíram para desencadear e agravar comportamentos do tipo depressivo, além de aumentar os riscos de comprometimento metabólico e reatividade do eixo HAA (Trujillo; Durando; Suárez, 2016; Vargas *et al.*, 2016).

Considerando que muitos pacientes não respondem adequadamente aos antidepressivos disponíveis, há uma necessidade de procura por novas terapêuticas mais eficazes. Neste contexto, a espécie *Centella asiatica* (*C. asiatica*) e um de seus principais compostos ativos, o ácido madecássico, têm sido investigados pelo seu potencial anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor e antidepressivo (Wang *et al.*, 2020).

Um estudo demonstrou que a administração oral do ácido madecássico promoveu efeito antioxidante no tecido renal de camundongos (Hsu *et al.*, 2015). Outro estudo observou que o ácido madecássico exerceu um potente efeito na ativação da telomerase (Tsoukalas *et al.*, 2019). A enzima telomerase é crucial na prevenção do encurtamento de telômeros e, conseqüentemente, na inflamação e no envelhecimento e morte celular, os quais também estão envolvidos na fisiopatologia do TDM (Lin; Huang; Hung, 2016; Schroder *et al.*, 2022; Szebeni *et al.*, 2014).

Além disso, após o uso oral crônico, observou-se a presença do ácido madecássico em diversos tecidos, incluindo o cérebro, indicando sua biodisponibilidade sistêmica (Yin *et al.*, 2012). Embora os estudos sobre os efeitos antidepressivos ainda sejam escassos, a literatura existente sugere que a *C. asiatica* e seus compostos ativos podem ter efeitos terapêuticos promissores, justificando a necessidade de mais pesquisas para explorar seu potencial (Sun *et al.*, 2020).

Diante do exposto, este estudo objetivou avaliar os efeitos da PM e do IS sobre comportamentos tipo depressivos em ratos Wistar machos e sobre a expressão de BDNF no

hipocampo por meio do método Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), bem como avaliar o efeito do tratamento com extratos de *C. asiatica* e do composto ativo ácido madecássico nestes animais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar o efeito do estresse no início da vida e na fase adulta jovem sobre comportamentos do tipo depressivo e níveis de BDNF no hipocampo de ratos machos adultos.
- Avaliar o efeito do tratamento com extrato hidroalcoólico de *C. asiatica* e seu composto ativo, o ácido madecássico, sobre comportamentos do tipo depressivo e níveis de BDNF no hipocampo em ratos machos submetidos à PM e à IS nos primeiros dias de vida;

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar comportamentos tipo depressivos em ratos machos submetidos à PM nos primeiros dias de vida e ao IS na fase jovem da vida adulta;
- Avaliar os efeitos da PM e do IS sobre a expressão do BDNF na região hipocampal de ratos machos adultos submetidos à PM e ao IS;
- Avaliar o efeito do tratamento crônico com extratos de *C. asiatica* e seu composto ativo, o ácido madecássico, sobre possíveis comportamentos do tipo depressivo e na expressão do BDNF hipocampal em ratos machos adultos submetidos à PM e ao IS.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OPAS, 2025), o TDM é o principal transtorno neuropsiquiátrico que causa incapacidade e afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo. Além disso, é amplamente reconhecido como um fator de risco para comportamento suicida, contribuindo com 800.000 mortes anualmente (Ilic; Ilic, 2022), resultando em maiores encargos econômicos e sociais. Apesar de sua relevância, o TDM é um transtorno complexo cujos mecanismos não estão completamente estabelecidos (Marx *et al.*, 2023).

Entre os fatores psicossociais, um grande número de evidências destaca que o estresse na infância é um dos fenômenos mais potentes em precipitar a expressão de um genótipo predisponente ao TDM (Ignácio *et al.*, 2014). O estresse no início da vida parece estar envolvido na gravidade do transtorno e na pobre resposta aos tratamentos antidepressivos, tanto em humanos (Williams *et al.*, 2016) quanto em animais submetidos a protocolos de estresse (Zhang *et al.*, 2015). O modelo de PM é amplamente utilizado em pesquisas, pois mimetiza situações adversas que ocorrem na infância, como abandono, violência e negligência, sendo considerado um dos estressores naturais mais potentes durante o desenvolvimento (Ignácio *et al.*, 2017).

Outro modelo utilizado e que apresenta semelhanças em condições psicossociais em seres humanos é o estresse por IS em roedores (Djordjevic *et al.*, 2012). O modelo de IS, além de resultar em comportamentos do tipo depressivo e ansioso em animais, age em diversas alterações observadas no TDM e que estão envolvidas em mecanismos funcionais e estruturais relacionados a danos na plasticidade neuronal, principalmente em estruturas cerebrais límbicas (Djordjevic *et al.*, 2010).

Outro aspecto relevante que deve ser aprofundado é o fato de que o estresse no início da vida pode sofrer modulação ao longo do desenvolvimento (van Zyl; Dimatelis; Russell, 2016; Vargas *et al.*, 2016) e também pode ser potencializado por estímulos e ambientes estressantes durante a vida adulta (Trujillo; Durando; Suárez, 2016). O estresse decorrente da PM, quando combinado com o IS durante a idade jovem, tem o potencial de aumentar significativamente o comprometimento metabólico, o desenvolvimento de sintomas do tipo depressivo e comprometer a expressão de BDNF no hipocampo destes animais (Roceri *et al.*, 2002).

No TDM, há alterações nas estruturas cerebrais límbicas, o que influencia o humor, a cognição e o comportamento. Dentre as regiões límbicas, o hipocampo é uma estrutura de grande importância na compreensão da patogênese do TDM (Sanchez-Mendoza *et al.*, 2020), visto que desempenha um papel crítico na regulação do humor, sendo uma das poucas regiões

cerebrais consideradas capazes de neurogênese adulta (Boldrini *et al.*, 2018). Os processos neurotóxicos mediados pelo estresse crônico podem provocar inflamações e distúrbios dos neurotransmissores, o que pode levar à atrofia e à redução do volume hipocampal (Belleau; Treadway; Pizzagalli, 2019).

A neuroplasticidade ou plasticidade cerebral é a capacidade do sistema nervoso de reorganizar sua estrutura. Dessa forma, o SNC é capaz de modificar suas funções e conexões em resposta a estímulos externos ou internos (Cramer *et al.*, 2011). Nesse contexto, o BDNF e seu receptor tirosina quinase B (TrkB) desempenham papel central, estando presentes não apenas no SNC, mas também em tecidos periféricos, como as plaquetas, consideradas a principal fonte de BDNF circulante (Fujimura *et al.*, 2002).

Dados apontam que níveis reduzidos de BDNF estão relacionados ao TDM (Kishi *et al.*, 2018) e no SNC essa proteína é secretada por neurônios, astrócitos e microglia (Brigadski; Leßmann, 2020). Além disso, uma redução na expressão de BDNF e no receptor TrkB foi relatada no hipocampo e no córtex pré-frontal de tecidos post-mortem de vítimas de suicídio (Dwivedi, 2012). Um modelo teórico sugere que a exposição crônica ao estresse pode reduzir a disponibilidade de fatores neuroprotetores, como o BDNF, o que pode comprometer os mecanismos de plasticidade neuronal e acelerar a degeneração das células nervosas, o que pode resultar em atrofia cerebral (Abdallah *et al.*, 2015).

Evidências sugerem que inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSS) modulam a expressão do BDNF. O mecanismo de ação desses fármacos consiste na inibição do transportador de serotonina (SERT), o que resulta no aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica (Chu; Wadhwa, 2025). Os antidepressivos são considerados tratamentos de primeira escolha para o TDM, uma vez que desempenham um papel fundamental na redução dos sintomas depressivos e na melhora da qualidade de vida dos pacientes (Cipriani *et al.*, 2018).

As terapias farmacológicas disponíveis no mercado para o manejo do TDM abrangem uma variedade de classes de medicamentos, cada uma com mecanismos de ação diferentes. Entre as principais estão os antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), ISRS, inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN), inibidores da recaptação de norepinefrina e dopamina (IRND), antagonistas da serotonina e inibidores da recaptação (SARI) (Voineskos; Daskalakis; Blumberg, 2020).

No entanto, apesar dos avanços na compreensão da psicofarmacologia do TDM e a introdução de antidepressivos, cerca de 10%-15% dos pacientes não respondem a uma terapia farmacológica adequada, 30%-40% têm apenas uma remissão parcial e outros frequentemente

não aderem a esses antidepressivos sintéticos devido a uma série de efeitos colaterais adversos ou atraso significativo na eficácia (Parker, 2024).

Os efeitos colaterais graves incluem dores de cabeça, disfunção sexual, dependência, convulsões e suicídio. Esses efeitos colaterais graves têm incentivado a busca por tratamentos fitoterápicos, que, em alguns estudos mostrados, reduzem em cerca de 45% a incidência de tais efeitos (Nawrot *et al.*, 2022; Yeung *et al.*, 2018).

A *C. asiatica*, também conhecida como Gotu kola ou *Centella asiatica* (L.) Urb., é uma erva da família Apiaceae e da espécie Asiatica Linn, amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa e em países do Sudeste Asiático para o tratamento de diversas doenças (Orhan, 2012). Os efeitos terapêuticos da planta *C. asiatica* estão associados à presença de compostos bioativos pertencentes à classe dos triterpenoides pentacíclicos, destacando-se entre eles o asiaticosídeo e o madecassosídeo (Krzyżostan; Wawrzyńczak; Nowak, 2024).

Estudos apontam que a *C. asiatica* e seus compostos ativos tiveram um efeito positivo em doenças do SNC, além de atuarem reduzindo fatores inflamatórios, equilibrando o estresse oxidativo, evitando a morte de células nervosas, aumentando a densidade sináptica e melhorando a taxa de sobrevivência de células neurais (Bansal *et al.*, 2024).

O ácido madecássico é um triterpenoide pentacíclico que possui propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas, hepatoprotetoras e neuroprotetoras que atuam por meio da modulação de vias de sinalização das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e da fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt) (Tan *et al.*, 2021). Além disso, uma pesquisa apontou que o ácido madecássico possui efeitos anti-inflamatórios em neuro inflamação crônica (Bandopadhyay *et al.*, 2023).

Para mais, em estudos sobre os extratos e compostos ativos de *C. asiatica* apontam sua relevância como estratégia farmacológica terapêutica para o TDM e seu papel em mecanismos biológicos subjacentes, incluindo a capacidade de normalizar neurotransmissores, reduzir a inflamação cerebral, ativar a via de sinalização cAMP/proteína quinase A (PKA) e aumentar os fatores neurotrófico (Lin; Huang; Hung, 2016; Wang *et al.*, 2020).

Em outra pesquisa com ratos submetidos à bulbectomia olfativa, o extrato de *C. asiatica* reverteu os sintomas depressivos relacionados ao procedimento de forma semelhante aos antidepressivos imipramina, fluoxetina e desipramina. Além de reduzir os sintomas depressivos, *C. asiatica* reduziu o comportamento ansioso no teste do labirinto em cruz elevado (Kalshetty *et al.*, 2012)

Além disso, os triterpenoides pentacíclicos da *C. asiatica* apresentam uma vasta variedade de propriedades farmacológicas, incluindo atividades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antioxidantes, antivirais, antibacterianas, cicatrizantes, neuroprotetoras, cardioprotetoras, hepatoprotetoras, ansiolíticas, antifibróticas, antiartríticas, antitumorais e antidepressivas (Krzyżostan; Wawrzyńczak; Nowak, 2024).

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa caracterizou-se como quantitativa e experimental e foi desenvolvida no Laboratório da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), no *Campus* Chapecó.

4.1 PREPARAÇÃO DO EXTRATO DE *C. ASIATICA*

As amostras de plantas de *C. asiatica* foram secas em temperatura ambiente, trituradas, peneiradas e armazenadas em local protegido à luz. O extrato hidroalcoólico foi produzido por maceração das partes aéreas da planta (50 g) com etanol (70%; 1L). O extrato foi filtrado através do funil de Büchner, concentrado por evaporação sob pressão reduzida, liofilizado, pesado e armazenado a -20°C.

4.2 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Os animais utilizados foram provenientes do Biotério Setorial da UFFS, *Campus* Chapecó - BIOCHUFFS. O experimento com o uso de animais foi realizado nas instalações do BIOCHUFFS que possui uma infraestrutura de criação e experimentação, além de possuir registro no Cadastro de Instituições de Uso Científico de Animais (CIUCA), com o CIAEP/CONCEA nº 02.0118.2019 e segue rigorosamente as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Na sala de alojamento conjunto os animais foram alocados em grupos de cinco ratos Wistar machos por caixa, exceto os animais designados para o protocolo de IS, quando permaneceram em alojamento individual. O ambiente foi mantido em condições controladas, com ciclo claro/escuro de 12 horas (07:00 às 19:00, com luz iniciando às 7:00), temperatura à 22±1°C e ventilação adequada para garantir a qualidade do ar e com acesso livre a comida e água. A equipe responsável pelo manejo e cuidado desses animais foi composta por docentes e acadêmicos, de graduação e pós-graduação, que tenham realizado um curso de capacitação no uso e manejo de animais em pesquisa com certificado.

4.3 PRIVAÇÃO MATERNA E ISOLAMENTO SOCIAL

Os filhotes foram submetidos à PM por 3 horas diárias nos primeiros 10 (dez) dias de vida. O protocolo da PM consistiu-se na remoção dos filhotes da gaiola da mãe. Em contraste, os animais não privados, que foram do grupo controle, permaneceram em sua gaiola original com

a mãe. Após o décimo dia de PM, os filhotes foram mantidos com suas respectivas mães até o vigésimo primeiro dia, momento em que ocorreu o desmame. O protocolo de IS foi iniciado no dia 50 após o nascimento. Esse protocolo de IS envolveu a manutenção de cada animal em alojamento individual por um período de 44 dias, sendo 30 dias de IS sem tratamento farmacológico e, após os 30 dias, mais 14 dias isolados e tratados diariamente com os compostos. Os animais que não foram isolados foram mantidos em grupos de cinco em cada caixa (Djordjevic *et al.*, 2012).

4.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Após 30 dias do protocolo de IS, tanto os animais isolados quanto os controles foram tratados com salina (grupo controle/veículo), extrato de *C. asiatica* (30 mg/kg), composto ativo ácido madecássico (10 mg/kg) ou escitalopram (10 mg/kg). O ácido madecássico foi adquirido em forma sólida cristalina, com pureza >95%, fabricado pela empresa Cayman Chemical (Michigan, EUA). A dose de escitalopram, um antidepressivo da classe dos ISRS (Pałasz *et al.*, 2016), foi escolhida com base em estudos prévios que utilizaram o fármaco como controle positivo em modelos animais (Farahbakhsh; Radahmadi, 2022a, 2022b; Grolli *et al.*, 2023; Seo *et al.*, 2017). A dose de 10 mg/kg de ácido madecássico (Devi; Balasundaram; Harikrishnan, 2020; Mn *et al.*, 2015) e de 30 mg/kg de *C. asiatica* (Bobade *et al.*, 2015; Boondam *et al.*, 2019), administradas diariamente de forma crônica por gavagem, foram selecionadas para este estudo com base em evidências da literatura que descrevem seus efeitos neuromoduladores positivos em modelos experimentais. Além disso, a *C. asiatica* apresentou perfil de segurança amplamente reconhecido, sendo utilizado em formulações cosméticas e também em preparações orais para consumo humano (JohnsonJr *et al.*, 2023).

4.5 GRUPOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

O experimento foi composto por cinco grupos, cada grupo com 10 ratos Wistar machos, sendo estes os grupos: Sem estresse + veículo, PM + IS + Veículo, PM + IS + Escitalopram (10mg/kg), PM + IS + *C. asiatica* (30 mg/kg), PM + IS + ácido madecássico (10 mg/kg). Cada grupo foi composto por 10 animais. Ao completar 94 (noventa e quatro) dias de idade, ou ao final do tratamento farmacológico, os animais foram submetidos aos testes comportamentais que avaliaram comportamentos tipo depressivos. Após, os machos foram sacrificados por decapitação e o hipocampo separado para as análises (George Paxinos; Charles Watson, 1986).

Figura 1 - Desenho experimental

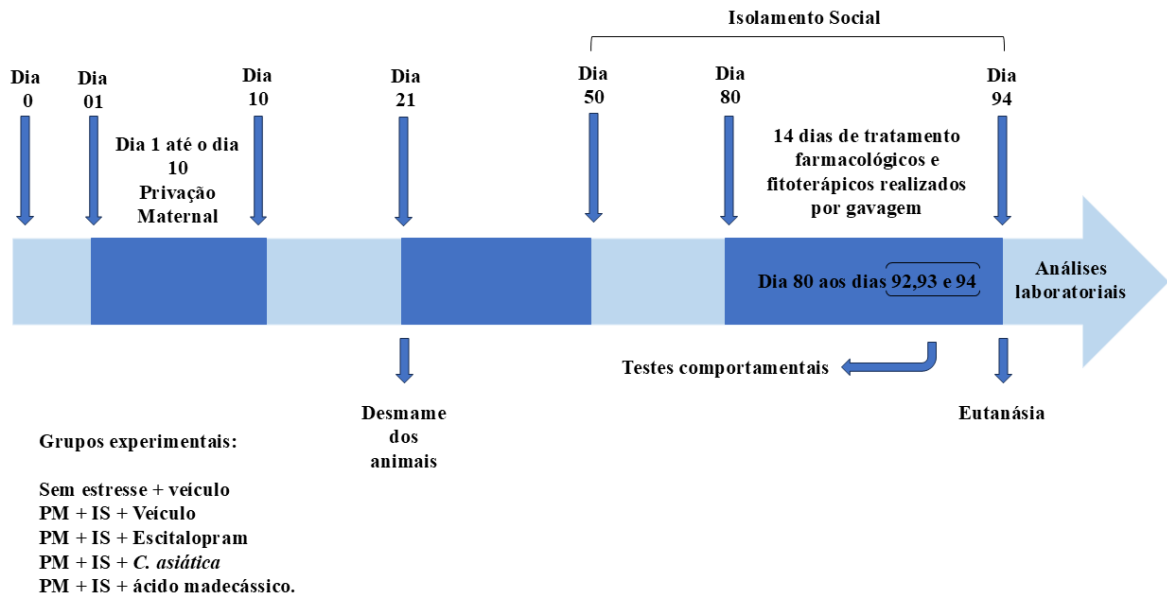


Figura 1 - Desenho experimental do protocolo de PM + IS, tratamento farmacológico e testes comportamentais.

4.6 TESTES COMPORTAMENTAIS

O teste de campo aberto, descrito anteriormente por Réus et al. (2013), avaliou a atividade motora exploratória dos animais, sendo realizado em uma caixa de 40 x 60 cm, cercada por três paredes de madeira e uma frontal de vidro, com o assoalho dividido em 9 retângulos por linhas pretas. Cada animal teve 5 minutos para que explorasse o ambiente. Durante esse tempo, foram contabilizados os cruzamentos entre as linhas pretas e o número de levantamentos, quando o rato se apoia nas patas traseiras para explorar.

O teste de natação forçada (TNF), originalmente desenvolvido por Porsolt em 1977 (Porsolt; Le Pichon; Jalfre, 1977), avaliou comportamentos do tipo depressivo. Para a realização do teste, cada rato foi colocado individualmente em um cilindro com água a $23 \pm 2^\circ\text{C}$, com um volume suficiente que impede o apoio das patas no fundo. O teste ocorreu em dois dias: no primeiro dia, os ratos foram forçados a nadar por 15 minutos (pré-teste), e no segundo dia por 5 minutos, quando foram avaliados parâmetros de imobilidade (movimentos mínimos para manter a cabeça fora da água, sem intenção de escapar) e mobilidade (tempo gasto nadando ou escalando as paredes do cilindro na tentativa de escapar). Imediatamente após o teste, os animais foram eutanasiados por decapitação para a coleta de amostras do hipocampo.

4.7 COLETA DE ESTRUTURAS

Os animais foram submetidos à eutanásia por decapitação, procedimento que permitiu a retirada das amostras de tecidos a serem utilizadas para as análises experimentais. As amostras de hipocampo foram coletadas e armazenadas em eppendorf e, posteriormente, foram congeladas a -80°C , garantindo a viabilidade das proteínas presentes na estrutura límbica.

4.8 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As análises bioquímicas para avaliar a expressão da proteína BDNF no hipocampo de ratos Wistar machos foram realizadas através do protocolo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) no laboratório da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

4.9 ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)

Para esta pesquisa, foi adotado o método de ELISA sanduíche, o qual permite a quantificação de antígenos em amostras desconhecidas por meio da utilização de dois anticorpos que reconhecem epítopos distintos da mesma molécula. Inicialmente, o anticorpo de captura é fixado na placa, permitindo a ligação do antígeno presente na amostra. Em seguida, um segundo anticorpo reconhece outro sítio específico da molécula-alvo. Após as etapas de lavagem, que removem componentes não ligados, adiciona-se um anticorpo conjugado a uma enzima, capaz de catalisar uma reação colorimétrica proporcional à concentração do antígeno presente. Esse formato de ELISA é considerado o mais sensível entre as variações disponíveis, apresentando de duas a cinco vezes mais sensibilidade, sendo especialmente indicado em situações em que há pequena quantidade de anticorpos específicos ou ausência de antígeno purificado (Tabatabaei; Ahmed, 2022).

4.10 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram analisados através da ANOVA de uma via e do teste Pós-hoc de Tukey. Foi considerado o $p < 0,05$ como o nível de significância estatística. Para as análises foi utilizado o software Prisma 9.0. Todos os dados são expressos como média \pm erro padrão da média, e significância estatística foi definida para valores de p de * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFFS, sob o protocolo CEUA/UFFS nº 1912270922 (ID 000435). A pesquisa baseou-se em modelos experimentais com animais e tem sido realizada há muito tempo. Esses animais podem ser utilizados em experimentos de pesquisa para ampliar a compreensão sobre doenças humanas ou para investigar opções de uso para tratamentos, dessa forma contribuindo para o avanço científico (LaFollette *et al.*, 2020). Os animais usados em projetos de pesquisa científica vivem em ambientes especiais, chamados biotérios, cujo foco é o bem-estar animal. Dessa forma, espera-se obter um ambiente favorável, mimetizando as condições do seu habitat natural. Existem razões importantes para o uso de animais em pesquisas e, uma das principais razões, é o fato de que os animais e os humanos compartilham muitos processos biológicos. Além disso, apresentam diversas semelhanças anatômicas, todos possuem pulmões, coração, rins, fígado e outros órgãos, o que torna certos animais especialmente adequados para estudos experimentais. Essas similaridades permitem que eles sejam utilizados não apenas em experimentos, mas também no conhecimento prático de jovens pesquisadores e estudantes em várias áreas das ciências biológicas e biomédicas (Franco, 2013).

4.12 ASPECTOS DA ENFERMAGEM

O TDM é uma das condições de maior impacto na saúde pública e os enfermeiros estão na linha de frente no cuidado e acompanhamento desses pacientes. A enfermagem tem papel central na promoção da saúde integral. Pesquisar o potencial de plantas medicinais amplia as possibilidades de práticas integrativas e complementares, reconhecidas pelo SUS, além de ser atividade privativa do enfermeiro prescrever fitoterápicos (Lima, 2024).

O estudo de mecanismos biológicos ajuda a fundamentar cientificamente o uso de terapias alternativas, evitando práticas baseadas apenas na tradição ou no senso comum. Ao explorar tratamentos naturais, o enfermeiro fortalece abordagens que consideram não apenas a doença, mas também a qualidade de vida, a adesão terapêutica e o bem-estar do paciente. Diante do exposto, as investigações experimentais mostram que a enfermagem pode atuar também na pesquisa translacional, não apenas na assistência, mas contribuindo para o desenvolvimento de novas terapias que podem chegar à clínica.

Para finalizar, pesquisas que investigam terapias alternativas, como o extrato hidroalcoólico de *C. asiatica* e de seu composto ativo, o ácido madecássico, tornam-se relevantes para a prática clínica, ampliando o conhecimento sobre os mecanismos

neurobiológicos e pró-inflamatórios envolvidos na depressão, dessa forma a enfermagem se coloca além uma profissão de cuidado, contribuindo com a produção de conhecimento científico que torna a assistência segura.

4.13 ANÁLISE DOS COMPONENTES DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *C. ASIATICA*

Os resultados da análise por espectrometria de massa do extrato hidroalcoólico de *C. asiatica* estão dispostos na Tabela 1, devido a técnica não foi o possível detectar ácido madecássico. No entanto, a análise dos modos negativo e positivo do concentrado revelou a presença de nove compostos, incluindo fitoconstituintes da classe antioxidante, como catequina e verbascosídeo.

Tabela 1 - Análise fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *Centella asiatica* por meio de ensaios

Composto	[M-H]–	MS2	Referência
Catequina	289	187, 171, 161, 125	(de Souza <i>et al.</i> , 2008)
Ácido elágico	301	257, 272, 283	(Zanatta <i>et al.</i> , 2021)
Rhamnetina	315	300, 271, 165, 121	(Engels <i>et al.</i> , 2012)
Éter dimetílico de quercetina	329	314, 299, 285, 241	(Falcão <i>et al.</i> , 2013)
Glucosídeo de kaempferol	447	285, 241, 257, 267	(Zanatta <i>et al.</i> , 2021)
Ácido chicórico	473	311, 293, 179	(Zanatta <i>et al.</i> , 2021)
Rutinosídeo de ácido cafeico	487	469, 459, 441, 427, 179	(Engels <i>et al.</i> , 2012)
Cafeoil diglucosídeo	503	341, 179, 161, 143	(Vallverdú-Queralt <i>et al.</i> , 2011)
Verbascosídeo	623	461, 315, 179	(Attia <i>et al.</i> , 2018)

5 RESULTADOS

5.1 EFEITOS DA PRIVAÇÃO MATERNA, ISOLAMENTO SOCIAL, E DOS TRATAMENTOS NO TESTE DE NADO FORÇADO EM RATOS WISTAR MACHOS

Os resultados obtidos a partir dos protocolos de PM e IS e a utilização dos tratamentos com *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) referentes aos parâmetros avaliados no TNF em machos estão apresentados na figura 2. A ANOVA de uma via indicou diferença significativa no tempo de imobilidade entre os grupos submetidos à PM e à IS, grupos sem estresse e grupos submetidos aos diferentes tratamentos ($F = 10,81$; $p < 0,0001$). O teste Post hoc de Tukey revelou as seguintes diferenças estatísticas: Os protocolos de PM e IS elevaram significativamente o tempo de imobilidade ($p < 0,0001$) no TNF e os tratamentos com *C. asiatica* ($p < 0,01$), ácido madecássico ($p < 0,0001$) e escitalopram ($p < 0,001$) foram capazes de reduzir significativamente o efeito da PM e IS. Em relação aos parâmetros de escalada ($F = 1,690$; $p = 0,1677$) e nado ($F = 0,6891$; $p = 0,6028$) no teste de nado forçado, não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Figura 2 - Teste de Natação Forçada em Machos

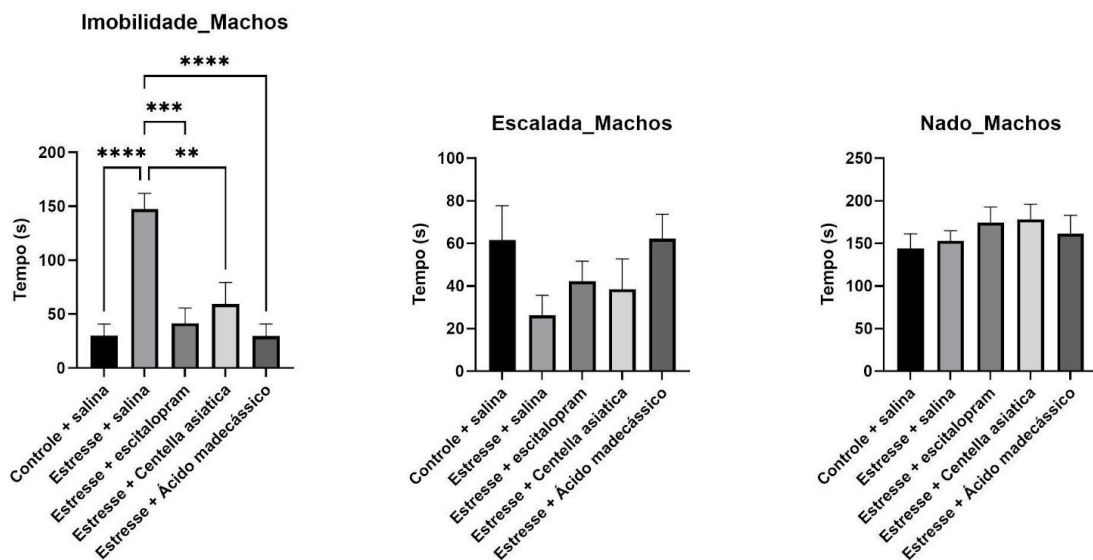


Figura 2 - Efeitos do estresse de PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) escitalopram (10 mg/kg) sobre a os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada em ratos machos. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média, e significância estatística foi definida para valores de p de ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

5.2 EFEITOS DA PRIVAÇÃO MATERNA, ISOLAMENTO SOCIAL, E DOS TRATAMENTO NO TESTE DE CAMPO ABERTO EM RATOS WISTAR MACHOS

Os resultados obtidos a partir dos protocolos de PM e IS e a utilização dos tratamentos com a *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) referentes aos parâmetros avaliados no teste de campo aberto em machos estão ilustrados na figura 3. A ANOVA de uma via não indicou diferenças significativas entre os grupos sem estresse e os grupos privados maternalmente. Tanto os protocolos de PM e IS quanto os tratamentos não induziram alterações significativas na atividade locomotora, avaliada por meio dos números de cruzamentos ($F = 1,197$; $p = 0,3233$) e levantamentos ($F = 1,797$; $p = 0,1434$) no teste do campo aberto.

Figura 3 - Atividade Locomotora no Campo Aberto em Machos

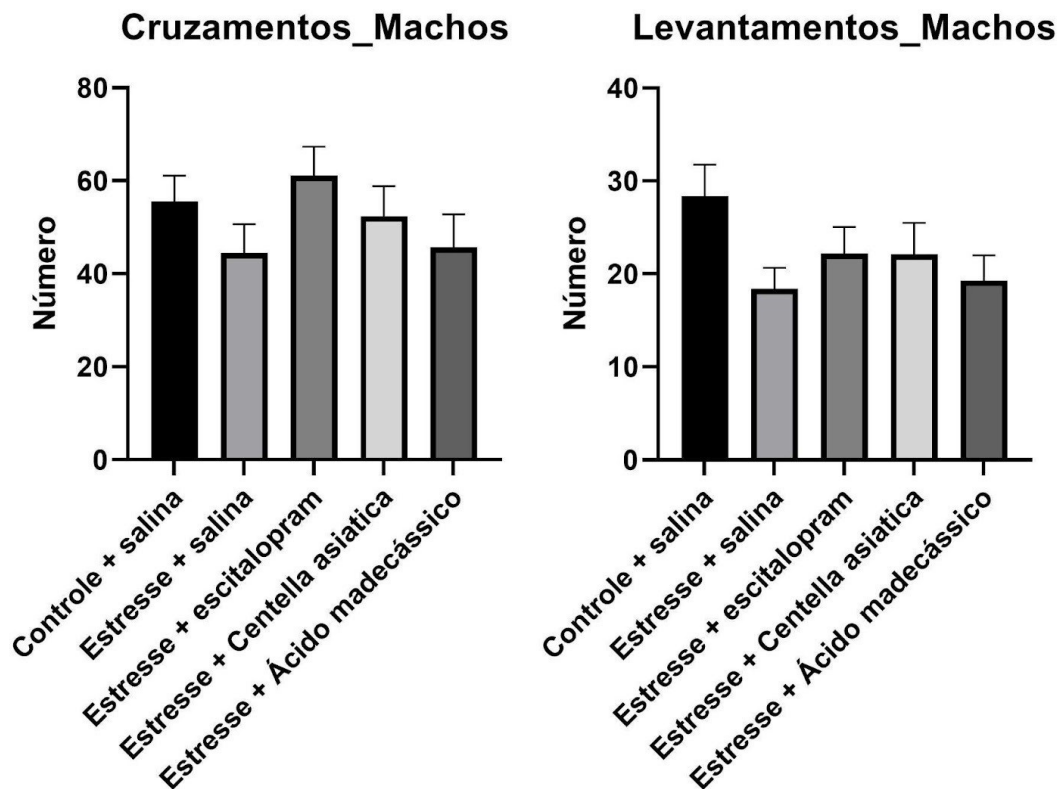


Figura 3 - Efeitos do estresse de PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) escitalopram (10 mg/kg) sobre a atividade motora exploratória em ratos machos. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

5.3 EFEITOS DA PRIVAÇÃO MATERNA, ISOLAMENTO SOCIAL, E DOS TRATAMENTOS NA EXPRESSÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO DE RATOS WISTAR MACHOS

Os resultados obtidos referentes à expressão de BDNF no hipocampo de ratos machos submetidos aos protocolos de PM e IS e a utilização dos tratamentos com a *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) estão apresentados na figura 4. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos em relação aos níveis de BDNF ($p > 0,05$ e $F = 0,4917$). Observa-se que tanto os grupos submetidos aos protocolos de estresse quanto os grupos tratados apresentaram valores de BDNF semelhantes ao grupo controle, o que indica que os tratamentos não modificaram a sua expressão.

Figura 4 - Expressão de BDNF no hipocampo de ratos machos

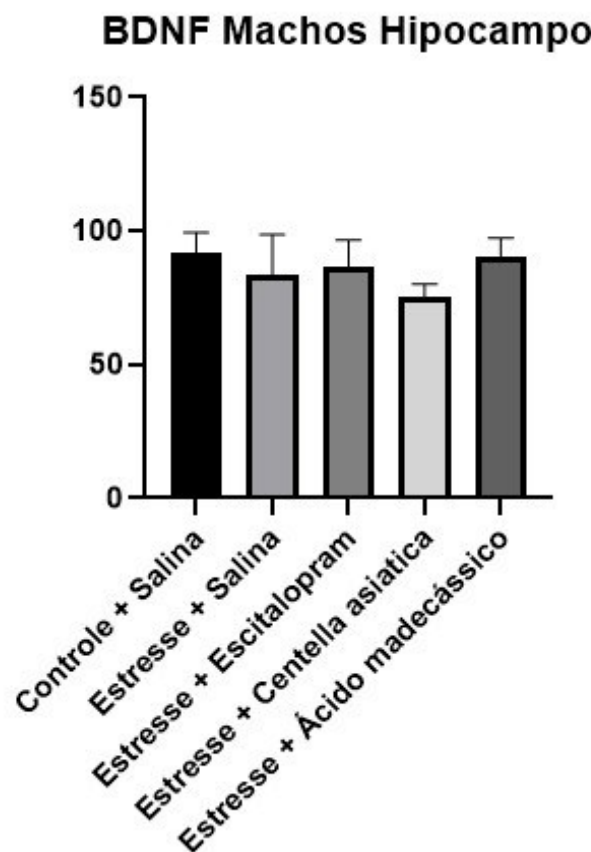


Figura 4 - Efeitos do estresse de PM e IS e dos tratamentos com *C. asiatica* (30 mg/kg), ácido madecássico (10 mg/kg) escitalopram (10 mg/kg) sobre a expressão de BDNF no hipocampo em ratos machos. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os efeitos do estresse precoce, tanto na infância quanto na fase jovem da vida, bem como os tratamentos com *C. asiatica*, seu composto bioativo o ácido madecássico, e o escitalopram sobre parâmetros comportamentais e biológicos em ratos Wistar machos. Estudos apontam que vivenciar situações estressantes no início da vida desempenha um papel crucial para o surgimento e o agravamento do TDM (Ignácio *et al.*, 2014), já que é capaz de produzir alterações que ocorrem durante um período crítico do desenvolvimento, em que o cérebro ainda está em formação. A PM é um protocolo amplamente utilizado em modelos animais que mimetiza situações adversas que ocorrem na infância, como abandono, negligência e violência (Nishi, 2020). Portanto, este protocolo busca reproduzir traumas precoces sobre o neurodesenvolvimento, o que permite analisar mecanismos relacionados ao surgimento do TDM.

O IS é outro modelo experimental que visa avaliar os efeitos da ausência de interação social e da falta de suporte na vida adulta, em que os animais permanecem sozinhos em sua caixa por determinado tempo, sendo empregado para mimetizar situações de negligência, rejeição ou ambientes empobrecidos. Ademais, a falta de estímulos sensoriais, sociais e ambientais produz alterações relacionadas à ansiedade e à depressão. Quando o IS é aplicado após a PM, como utilizado nesta pesquisa, onde os animais passam pela ruptura do vínculo materno e após são privados socialmente, os efeitos destes protocolos se juntam e intensificam o prejuízo emocional (Vargas *et al.*, 2016).

A combinação destes dois protocolos (PM e IS) é capaz de mimetizar o impacto de experiências adversas semelhantes às que acontecem na vida de indivíduos que passam por abandono, negligência e ambientes desfavoráveis ao desenvolvimento (Chen *et al.*, 2025). Esses protocolos utilizados em roedores promovem comportamentos como anedonia, evitação social, redução na motivação, que são compatíveis com comportamentos do tipo depressivo e, que nesta pesquisa, foram evidenciados nos resultados do TNF.

Outra pesquisa demonstrou que animais submetidos à PM no início da vida e à IS na fase jovem estão sujeitos a desenvolver na vida adulta comportamentos do tipo depressivo. Entre estes comportamentos, destaca-se o aumento da imobilidade no TNF, o que sugere um prejuízo na motivação (Yankelevitch-Yahav *et al.*, 2015). Além disso, o TNF é um teste amplamente utilizado que busca avaliar compostos que possam ter atividades antidepressivas, visto que os fármacos antidepressivos clássicos podem influenciar respostas comportamentais em animais submetidos ao protocolo (Haraguchi *et al.*, 2018).

Nesta pesquisa, os achados refletem a literatura existente, na qual grupos submetidos aos protocolos de PM e IS apresentaram aumento significativo do tempo de imobilidade no TNF (Bertollo *et al.*, 2024). Os resultados embasam a hipótese de que experiências adversas na infância comprometem o desenvolvimento cerebral e predisõem ao surgimento de transtornos psiquiátricos. Para mais, os tratamentos utilizados apontaram que o extrato de *C. asiatica* (30 mg/kg), o ácido madecássico (10 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) reduziram o tempo de imobilidade, revertendo um comportamento tipo depressivo desenvolvido pelos protocolos de estresse.

A *C. asiatica* e seu composto bioativo, o ácido madecássico, possuem mecanismos antidepressivos já descritos na literatura, evidenciando que a melhora observada na utilização desse fitoterápico nos grupos tratados está diretamente associada ao efeito terapêutico dessas substâncias (Bertollo *et al.*, 2024). Por sua vez, o escitalopram apresentou um padrão esperado para um ISRS, reduzindo a imobilidade e validando o modelo experimental utilizado.

O TNF avaliou comportamentos do tipo depressivo desencadeados por protocolos de estresse. O tempo de natação avaliado identificou que os grupos PM e IS apresentaram maior tempo de imobilidade quando comparados ao grupo controle sem estresse, apresentando uma diferença estatística significativa. A imobilidade apresentada neste teste é indicativa de comportamento do tipo depressivo e desespero comportamental (Ignácio *et al.*, 2017; Rosas-Sánchez; German-Ponciano; Rodríguez-Landa, 2022).

Ademais, além da *C. asiatica* (30 mg/kg), os grupos tratados com ácido madecássico (10 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) reduziram comportamentos do tipo depressivo, evidenciados pela diminuição do tempo de imobilidade. Pesquisas indicam que o aumento do tempo de natação e a diminuição do tempo de imobilidade estão relacionados com o aumento da serotonina na fenda sináptica e, em comparação, antidepressivos clássicos reduzem o tempo de imobilidade e aumentam o tempo de natação (Pumpaisalchai *et al.*, 2005). As alterações observadas neste teste indicam que os tratamentos utilizados contribuíram positivamente para a redução de comportamentos do tipo depressivo causados pela PM e pelo IS nesses roedores.

O teste de campo aberto é utilizado para avaliar efeitos locomotores (Baretta *et al.*, 2012). Portanto, avaliou-se a atividade locomotora e exploratória em comportamentos relacionados à depressão em roedores, sendo observado a ausência de diferenças significativas nos parâmetros de cruzamento e levantamento, o que sugere que os protocolos utilizados e os tratamentos não influenciaram na atividade locomotora dos animais. Em suma, podemos afirmar que o teste de campo aberto pode assegurar as alterações comportamentais observadas

no TNF, o que reafirma que os compostos e o fármaco utilizados no tratamento nos animais não produzem efeitos na locomoção.

Além disso, o resultado do teste de campo aberto enfatizou que os tratamentos utilizados não exerceram efeitos sedativos ou estimulantes nos animais, pois não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos sobre os parâmetros locomotores, corroborando com estudos que mostram que a *C. asiatica* e seus compostos bioativos não afetam os resultados em testes de exploração (Wijeweera *et al.*, 2006). Também, os resultados obtidos fornecem dados de que o modelo experimental e os testes utilizados foram eficazes para avaliar tanto o impacto do estresse precoce no início da vida, o IS na fase jovem da vida, quanto a eficácia terapêutica do fármaco e da planta medicinal junto com seu composto bioativo.

A análise da expressão de BDNF no hipocampo não revelou diferenças significativas entre os grupos experimentais, mesmo considerando a exposição aos protocolos de estresse e aos tratamentos utilizados. Entretanto, esse resultado aparenta ser contrário ao que se espera de modelos de estresse, já que grande parte da literatura descreve a redução de BDNF após a utilização de protocolos estressores em animais e o aumento de sua expressão após a utilização de tratamentos. Outro ponto, é que ao analisar as pesquisas existentes, nota-se que a expressão de neurotrofinas pode variar e está diretamente ligada ao tipo de protocolo utilizado e ao tempo de uso. Dessa forma, não há uma resposta uniforme da neurotrofina a todos os tipos de estressores (Hashikawa *et al.*, 2015).

Em um estudo com camundongos submetidos a estresse crônico por contenção combinada com imersão parcial em água durante 3 horas diárias, por 15 dias, observou-se que a expressão de BDNF não seguiu um padrão, havendo uma diminuição na fase média do estresse e um aumento significativo após o término do protocolo. Esses resultados foram decorrentes da retirada do hipocampo dos animais durante o período intermediário e após a finalização do protocolo (Hashikawa *et al.*, 2015).

Em pesquisas que utilizam a *C. asiatica* como fitoterápico, o aumento de BDNF não ocorreu rapidamente. Por exemplo, em uma pesquisa, a elevação ocorreu somente após 4 semanas de tratamento contínuo em modelos de roedores submetidos a estresse crônico de longa duração, onde o tecido hipocampal foi obtido diretamente após 28 dias de choque elétrico repetitivo (Sari *et al.*, 2019). Dessa maneira, podemos hipotetizar que tratamentos mais longos ou doses maiores de *C. asiatica* e ácido madecássico talvez atuariam no aumento da expressão de BDNF. Outro ponto que se pode estudar é o fato de que os efeitos antidepressivos da *C. asiatica* podem não depender exclusivamente da via BDNF/TrkB.

Outro estudo apontou que esses efeitos não são mediados necessariamente por vias de neurotrofinas, dessa forma a ausência de aumento da expressão de BDNF não invalida a eficácia dos comportamentos e resultados observados, mas sugere que o ácido madecássico e o extrato da planta podem atuar por outras vias que também colaborem para a reversão dos comportamentos do tipo depressivo (Ansari *et al.*, 2025).

Uma pesquisa apontou que a expressão de BDNF permaneceu inalterada entre os grupos de animais submetidos a estresse crônico por choques nas patas e que a administração do extrato de *C. asiatica* não promoveu qualquer alteração. Os autores ainda observaram que houve uma redução significativa da expressão de BDNF em todos os grupos de animais, independentemente da dose utilizada (Sari *et al.*, 2019). Outros estudos mostraram que o estresse crônico diminui a expressão de mRNA e proteína BDNF em algumas áreas cerebrais de ratos (Banerjee; Mondal; Ghosh, 2012; Grønli *et al.*, 2006).

Portanto, a ausência de alterações no BDNF nos grupos tratados, juntamente com o efeito observado no TNF, reforça a ideia de que a melhora dos comportamentos do tipo depressivo não decorre de um mecanismo único, mas de uma conjuntura de fatores. O resultado obtido nessa pesquisa a respeito da expressão de BDNF difere da literatura em alguns pontos e, dessa forma, como não foi encontrada correlação direta entre a dose administrada de *C. asiatica* e a expressão de BDNF, novas pesquisas são necessárias para compreender o mecanismo pelo qual a planta exerce sua função.

7 CONCLUSÃO

Os achados desta pesquisa demonstraram que os protocolos de PM nos primeiros dias de vida e de IS ainda na fase jovem da vida estimulam comportamentos do tipo depressivo em ratos Wistar machos, que foram evidenciados pelo aumento no tempo de imobilidade no TNF, reforçando a relevância de que eventos adversos na primeira infância e na fase adulta jovem são capazes de reverberar na vida adulta.

Em outra perspectiva, os tratamentos utilizados, tanto o extrato da planta de *C. asiatica* quanto seu composto bioativo, o ácido madecássico, foram capazes de reduzir as alterações comportamentais induzidas pelos protocolos utilizados, apresentando uma eficácia comparada ao escitalopram, antidepressivo clássico utilizado como controle positivo na pesquisa. No entanto, apesar das alterações significativas avaliadas nos testes comportamentais, não foram observadas mudanças na expressão de BDNF no hipocampo, o que sugere que os efeitos que os tratamentos utilizados podem exercer não são necessariamente por meio da via neurotrófica.

São de suma importância os resultados desta pesquisa para a área da enfermagem, visto que o profissional está inserido diretamente no cuidado de pacientes que possuem doenças psiquiátricas, além de possuir autonomia para prescrever fitoterápicos. Desta forma, o presente estudo evidenciou que a *C. asiatica* e seu composto bioativo possuem um potencial terapêutico promissor para o tratamento do TDM. Pesquisas futuras poderão aprofundar a investigação sobre quais meios a *C. asiatica* e o ácido madecássico modulam e exercem seus papéis antidepressivos. Ademais, pesquisas são essenciais para avaliar a segurança e a aplicabilidade, o que pode contribuir para uma nova abordagem terapêutica complementar ou adjuvante aos tratamentos convencionais do TDM.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, Chadi G. *et al.* Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. **Annual Review of Medicine**, [s. l.], v. 66, p. 509–523, 2015.
- ANSARI, Saniya *et al.* Neuroprotective effects of *Centella asiatica* against LPS/amyloid beta-induced neurodegeneration through inhibition of neuroinflammation. **Neuroscience**, [s. l.], v. 575, p. 19–35, 2025.
- ATTIA, Yasmeen M. *et al.* Verbascoside: Identification, Quantification, and Potential Sensitization of Colorectal Cancer Cells to 5-FU by Targeting PI3K/AKT Pathway. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 16939, 2018.
- BANDOPADHYAY, Shinjini *et al.* Therapeutic properties and pharmacological activities of asiaticoside and madecassoside: A review. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 593–608, 2023.
- BANERJEE, Ritabrata; MONDAL, Amal Chandra; GHOSH, Balaram. Effects of chronic stress and antidepressant treatment on behavioral, physiological and neurochemical aspects in male and female rats. [s. l.], v. 5, 2012.
- BANSAL, Keshav *et al.* Novas descobertas sobre o potencial terapêutico e os sistemas de transporte nanoestruturados da *Centella asiatica* : uma revisão baseada em evidências. **Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine**, [s. l.], v. 10, p. 100403, 2024.
- BARETTA, Irinéia Paulina *et al.* Anxiolytic-like effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. extract. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 140, n. 1, p. 46–54, 2012.
- BELLEAU, Emily L.; TREADWAY, Michael T.; PIZZAGALLI, Diego A. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 85, n. 6, p. 443–453, 2019.
- BERTOLLO, Amanda Gollo *et al.* Hydroalcoholic Extract of *Centella asiatica* and Madecassic Acid Reverse Depressive-Like Behaviors, Inflammation and Oxidative Stress in Adult Rats Submitted to Stress in Early Life. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 61, n. 12, p. 10182–10197, 2024.
- BOBADE, Vijeta *et al.* Efeitos profiláticos do extrato padronizado de *Centella asiatica* (L.) Urban à base de asiaticosídeo na enxaqueca experimental: envolvimento dos receptores 5HT1A/1B. **Chinese Journal of Natural Medicines**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 274–282, 2015.
- BOLDRINI, Maura *et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. **Cell Stem Cell**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 589-599.e5, 2018.
- BOONDAM, Yingrak *et al.* Inverted U-shaped response of a standardized extract of *Centella asiatica* (Eca 233) on memory enhancement. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 8404, 2019.

BRIGADSKI, Tanja; LESSMANN, Volkmar. The physiology of regulated BDNF release. **Cell and Tissue Research**, [s. l.], v. 382, n. 1, p. 15–45, 2020.

CHEN, Yating *et al.* Early maternal separation potentiates the impact of later social isolation in inducing depressive-like behavior via oxidative stress in adult rats. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 242, n. 11, p. 2503–2515, 2025.

CHU, Andrew; WADHWA, Roopma. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>. Acesso em: 29 nov. 2025.

CIPRIANI, Andrea *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 391, n. 10128, p. 1357–1366, 2018.

CLARKE, Laura E. *et al.* Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 115, n. 8, p. E1896–E1905, 2018.

CRAMER, Steven C. *et al.* Harnessing neuroplasticity for clinical applications. **Brain**, [s. l.], v. 134, n. 6, p. 1591–1609, 2011.

DAHMEN, Brigitte *et al.* Effects of Early-Life Adversity on Hippocampal Structures and Associated HPA Axis Functions. **Developmental Neuroscience**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 13–22, 2018.

DE SOUZA, Lauro M. *et al.* HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 59–67, 2008.

DEVI, Gunapathy; BALASUNDARAM, Chellam; HARIKRISHNAN, Ramasamy. Effect of madecassic acid on innate-adaptive immune response and cytokine gene expression in *Labeo rohita* against *Argulus siamensis*. **Recent Trends in Biotechnology**, [s. l.], 2020.

DJORDJEVIC, Jelena *et al.* Chronic social isolation compromises the activity of both glutathione peroxidase and catalase in hippocampus of male wistar rats. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 693–700, 2010.

DJORDJEVIC, Jelena *et al.* Effects of Chronic Social Isolation on Wistar Rat Behavior and Brain Plasticity Markers. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 112–119, 2012.

DWIVEDI, Yogesh. **The Neurobiological Basis of Suicide**. [S. l.]: CRC Press, 2012.

ENGELS, Christina *et al.* Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. **Food Research International**, [s. l.], v. 46, n. 2, Functional Foods and Nutraceuticals, p. 557–562, 2012.

FALCÃO, Soraia I. *et al.* Phenolic profiling of Portuguese propolis by LC-MS spectrometry: uncommon propolis rich in flavonoid glycosides. **Phytochemical analysis: PCA**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 309–318, 2013.

FARAHBAKHS, Zahra; RADAHMADI, Maryam. The protective effects of escitalopram on synaptic plasticity in the CA1 region of chronically stressed and non-stressed male rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [s. l.], v. 82, n. 8, p. 747–757, 2022a.

FARAHBAKHS, Zahra; RADAHMADI, Maryam. The protective effects of escitalopram on synaptic plasticity in the CA1 region of chronically stressed and non-stressed male rats. **International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience**, [s. l.], v. 82, n. 8, p. 748–758, 2022b.

FRANCO, Nuno Henrique. Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective. **Animals: an open access journal from MDPI**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 238–273, 2013.

FUJIMURA, Hironobu *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. **Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 728–734, 2002.

GEORGE PAXINOS; CHARLES WATSON. **The Rat Brain**. [S. l.], 1986. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com:5070/book/monograph/9780125476218/the-rat-brain>. Acesso em: 2 dez. 2025.

GROLI, Roberta Eduarda *et al.* Quetiapine effect on depressive-like behaviors, oxidative balance, and inflammation in serum of rats submitted to chronic stress. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. l.], v. 396, n. 7, p. 1423–1433, 2023.

GRØNLI, Janne *et al.* Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, [s. l.], v. 85, n. 4, p. 842–849, 2006.

HARAGUCHI, Atsushi *et al.* Night eating model shows time-specific depression-like behavior in the forced swimming test. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1081, 2018.

HASHIKAWA, Naoya *et al.* Time Course of Behavioral Alteration and mRNA Levels of Neurotrophic Factor Following Stress Exposure in Mouse. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 807–817, 2015.

HSU, Yuan-Man *et al.* Anti-Diabetic Effects of Madecassic Acid and Rotundic Acid. **Nutrients**, [s. l.], v. 7, n. 12, p. 10065–10075, 2015.

IGNÁCIO, Z. M. *et al.* Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: insights in depression. **Neuroscience**, [s. l.], v. 275, p. 455–468, 2014.

IGNÁCIO, Zuleide M. *et al.* Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 320, p. 225–232, 2017.

ILIC, Milena; ILIC, Irena. Worldwide suicide mortality trends (2000-2019): A joinpoint regression analysis. **World Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1044–1060, 2022.

JOHNSONJR, Wilbur *et al.* Safety Assessment of Centella asiatica-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. **International Journal of Toxicology**, [s. l.], v. 42, n. 1_suppl, p. 5S-22S, 2023.

KALSHETTY, Padmaja *et al.* Efeitos antidepressivos do extrato padronizado de *Centella asiatica* L em modelo de bulbectomia olfativa. **Biomedicine & Aging Pathology**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 48–53, 2012.

KISHI, Taro *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 8, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2017.00308/full>. Acesso em: 29 nov. 2025.

KNEZEVIC, Emilija *et al.* The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. **Cells**, [s. l.], v. 12, n. 23, p. 2726, 2023.

KRZYŻOSTAN, Monika; WAWRZYŃCZAK, Agata; NOWAK, Izabela. Controlled Release of Madecassoside and Asiaticoside of Centella asiatica L. Origin from Sustainable Cold-Processed Topical Formulations. **Molecules**, [s. l.], v. 29, n. 23, p. 5583, 2024.

KVICHANSKY, Alexey A. *et al.* Neonatal Proinflammatory Stress and Expression of Neuroinflammation-Associated Genes in the Rat Hippocampus. **Biochemistry (Moscow)**, [s. l.], v. 86, n. 6, p. 693–703, 2021.

LAFOLLETTE, Megan R. *et al.* Laboratory Animal Welfare Meets Human Welfare: A Cross-Sectional Study of Professional Quality of Life, Including Compassion Fatigue in Laboratory Animal Personnel. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 7, p. 114, 2020.

LIMA, Thaís Ferreira. RESOLUÇÃO COFEN N° 739 DE 05 DE FEVEREIRO DE 2024 - Cofen. In: COFEN -. 8 fev. 2024. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-739-de-05-de-fevereiro-de-2024/>. Acesso em: 29 nov. 2025.

LIN, Pao-Yen; HUANG, Yu-Chi; HUNG, Chi-Fa. Shortened telomere length in patients with depression: A meta-analytic study. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 76, p. 84–93, 2016.

LOPRINZI, Paul D.; DAY, Sierra; DEMING, Raymond. Acute Exercise Intensity and Memory Function: Evaluation of the Transient Hypofrontality Hypothesis. **Medicina**, [s. l.], v. 55, n. 8, p. 445, 2019.

MARX, Wolfgang *et al.* Major depressive disorder. **Nature Reviews. Disease Primers**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 44, 2023.

MN, Nasir *et al.* Acute effects of triterpene compounds on locomotor performance and Morris water maze tasks in Sprague-Dawley rats. **Biomedical Research**, [s. l.], v. 26, n. 2, 2015. Disponível em: <https://www.alliedacademies.org/abstract/acute-effects-of-triterpene-compounds-on-locomotor-performance-and-morris-water-maze-tasks-in-spraguedawley-rats-751.html>. Acesso em: 29 nov. 2025.

NAWROT, Joanna *et al.* Medicinal Herbs in the Relief of Neurological, Cardiovascular, and Respiratory Symptoms after COVID-19 Infection A Literature Review. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 1897, 2022.

NEMEROFF, Charles B.; OWENS, Michael J. Treatment of mood disorders. **Nature Neuroscience**, [s. l.], v. 5 Suppl, p. 1068–1070, 2002.

NISHI, Mayumi. Effects of Early-Life Stress on the Brain and Behaviors: Implications of Early Maternal Separation in Rodents. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 19, p. 7212, 2020.

NUMAKAWA, Tadahiro; ODAKA, Haruki; ADACHI, Naoki. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. 3650, 2018.

OPAS. **Organização Mundial da Saúde**. [S. l.], 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 28 nov. 2025.

ORHAN, Ilkay Erdogan. Centella asiatica (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, [s. l.], v. 2012, p. 946259, 2012.

PAŁASZ, Artur *et al.* Escitalopram affects spexin expression in the rat hypothalamus, hippocampus and striatum. **Pharmacological Reports**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 1326–1331, 2016.

PARKER, Gordon. A revisionist model for treatment-resistant and difficult-to-treat depression. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 460–466, 2024.

PORSOLT, R. D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, [s. l.], v. 266, n. 5604, p. 730–732, 1977.

PUMPAISALCHAI, Wanida *et al.* The Antidepressive Effect of Barakol in the Forced-Swimming Test. [s. l.], v. 4, 2005.

ROCERI, M. *et al.* Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 609–616, 2002.

ROSAS-SÁNCHEZ, Gilberto Uriel; GERMAN-PONCIANO, León Jesús; RODRÍGUEZ-LANDA, Juan Francisco. Considerations of Pool Dimensions in the Forced Swim Test in Predicting the Potential Antidepressant Activity of Drugs. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 15, p. 757348, 2022.

SANCHEZ-MENDOZA, Eduardo H. *et al.* Compromised Hippocampal Neuroplasticity in the Interferon- α and Toll-like Receptor-3 Activation-Induced Mouse Depression Model. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 57, n. 7, p. 3171–3182, 2020.

SARI, Dwi Cahyani Ratna *et al.* Centella asiatica (Gotu kola) ethanol extract up-regulates hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tyrosine kinase B (TrkB) and extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) signaling in chronic electrical stress model in rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1218–1224, 2019.

SCHRODER, Jessica Daniela *et al.* Telomeres: the role of shortening and senescence in major depressive disorder and its therapeutic implications. **Reviews in the Neurosciences**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 227–255, 2022.

SEO, Mi Kyoung *et al.* Effects of escitalopram and paroxetine on mTORC1 signaling in the rat hippocampus under chronic restraint stress. **BMC neuroscience**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 39, 2017.

SHELINE, Yvette I.; LISTON, Conor; MCEWEN, Bruce S. Parsing the Hippocampus in Depression: Chronic Stress, Hippocampal Volume, and Major Depressive Disorder. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 85, n. 6, p. 436–438, 2019.

SUN, Boju *et al.* Therapeutic Potential of Centella asiatica and Its Triterpenes: A Review. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 11, p. 568032, 2020.

SZEBENI, Attila *et al.* Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of oxidative stress. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 1579–1589, 2014.

TABATABAEI, Mahdis Sadat; AHMED, Marya. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, [s. l.], v. 2508, p. 115–134, 2022.

TAN, Swee Ching *et al.* Actions and Therapeutic Potential of Madecassoside and Other Major Constituents of Centella asiatica: A Review. **Applied Sciences**, [s. l.], v. 11, n. 18, p. 8475, 2021.

TOULOU MIS, Charalampos. The burden and the challenge of treatment-resistant depression. **Psychiatriki**, [s. l.], v. 32, n. Supplement 1, p. 11–14, 2021.

TRUJILLO, Verónica; DURANDO, Patricia E.; SUÁREZ, Marta M. Maternal separation in early life modifies anxious behavior and Fos and glucocorticoid receptor expression in limbic neurons after chronic stress in rats: effects of tianeptine. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 91–103, 2016.

TSOUKALAS, Dimitris *et al.* Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 3701–3708, 2019.

TUNNARD, Catherine *et al.* The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 152–154, p. 122–130, 2014.

VALLVERDÚ-QUERALT, Anna *et al.* Screening of the polyphenol content of tomato-based products through accurate-mass spectrometry (HPLC-ESI-QTOF). **Food Chemistry**, [s. l.], v. 129, n. 3, p. 877–883, 2011.

VAN ZYL, P. J.; DIMATELIS, J. J.; RUSSELL, V. A. Behavioural and biochemical changes in maternally separated Sprague–Dawley rats exposed to restraint stress. **Metabolic Brain Disease**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 121–133, 2016.

VARGAS, Javier *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**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. e0162665, 2016.

VOINESKOS, Daphne; DASKALAKIS, Zafiris J.; BLUMBERGER, Daniel M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 16, p. 221–234, 2020.

WANG, Luoqing *et al.* Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 2364–2372, 2020.

WANG, Grace Hsin-Min *et al.* Association between Antidepressants and Dementia Risk in Older Adults with Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 19, p. 6342, 2023.

WHO. **Depressive disorder (depression)**. [S. l.], 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 28 nov. 2025.

WIJEWEERA, P. *et al.* Evaluation of anxiolytic properties of Gotukola--(Centella asiatica) extracts and asiaticoside in rat behavioral models. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, [s. l.], v. 13, n. 9–10, p. 668–676, 2006.

WILLIAMS, L. M. *et al.* Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. e799, 2016.

YANKELEVITCH-YAHAV, Roni *et al.* The Forced Swim Test as a Model of Depressive-like Behavior. **Journal of Visualized Experiments : JoVE**, [s. l.], n. 97, p. 52587, 2015.

YEUNG, K. Simon *et al.* Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. **Phytotherapy research: PTR**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 865–891, 2018.

YIN, Mei-Chin *et al.* Bioavailability, distribution, and antioxidative effects of selected triterpenes in mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 60, n. 31, p. 7697–7701, 2012.

ZANATTA, Maria Eduarda D. C. *et al.* Gastroprotective Effects of the Aqueous Extract from *Taraxacum officinale* in Rats Using Ultrasound, Histology, and Biochemical Analysis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, [s. l.], v. 2021, p. 8987232, 2021.

ZHANG, Yi *et al.* Dopamine Receptor D2 and Associated microRNAs Are Involved in Stress Susceptibility and Resistance to Escitalopram Treatment. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. pyv025, 2015.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEUA



**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Potencial Terapêutico da Centella asiatica no Efeito Intergeracional do Estresse na Infância sobre Comportamentos Depressivos e Mecanismos Epigenéticos", protocolada sob o CEUA nº 1912270922 (ID 000435), sob a responsabilidade de **Zuleide Maria Ignácio e equipe; Amanda Gollo Bertollo; Jesiel de Medeiros** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEUA/UFFS) na reunião de 23/12/2022.

We certify that the proposal "Therapeutic Potential of Centella asiatica in the Intergenerational Effect of Childhood Stress on Depressive Behaviors and Epigenetic Mechanisms", utilizing 225 Heterogenics rats (males and females), protocol number CEUA 1912270922 (ID 000435), under the responsibility of **Zuleide Maria Ignácio and team; Amanda Gollo Bertollo; Jesiel de Medeiros** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of South Border (CEUA/UFFS) in the meeting of 12/23/2022.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **02/2023** a **01/2025**

Área: **Ciências da Saúde**

Origem: **Aplicável ao Biotério**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

Linhagem: **Wistar**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **0 a 188 dias**

N: **225**

Peso: **6 a 400 g**

Local do experimento: Biotério da UFFS, Campus Chapecó

Realeza, 02 de janeiro de 2024

Profa. Dra. Fabíola Dalmolin
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Fronteira Sul

Biólogo Cassio Batista Marcon
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Fronteira Sul