

Efeitos da administração de galantamina no modelo de Hipóxia-Isquemia neonatal em ratos

Lucas Dutra Freitas
Prof. Carlos Alexandre Netto



paz no plural

INTRODUÇÃO

A **hipóxia-isquemia** neonatal (HI) faz parte da etiologia de diversas patologias neurológicas e é causa de graves sequelas. Os mecanismos patofisiológicos dessa lesão começam com o agravo imediato após a HI e se estendem por dias ou semanas, pelo aumento da liberação de espécies reativas de oxigênio associada a redução das defesas anti-oxidantes e reação glial, sendo a lesão secundária parte crucial no processo que culmina no dano final. A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor do sistema nervoso central (SNC) que parece ter uma importante ação neuroprotetora após a HI. A acetilcolinaesterase (AChE) é responsável pela degradação da ACh, inibidores dessa enzima vêm sendo utilizados para o tratamento de danos neurológicos. Sua ação positiva sobre a HI foi demonstrada em estudos realizados em nosso laboratório, onde a administração do extrato de *Huperzia quadrifariata* (inibidor de AChE) reduziu os déficits cognitivos e histológicos causados por essa lesão.

OBJETIVOS

Avaliar os efeitos da administração de galantamina pré e pós-hipóxia, identificando os efeitos e os mecanismos de neuroproteção desse inibidor da AChE no modelo experimental de hipóxia isquemia perinatal sobre parâmetros bioquímicos e histológicos em ratos Wistar.

METODOLOGIA

- **Modelo:** ratos Wistar no dia pós-natal 7 (DPN7) foram submetidos à combinação da oclusão unilateral da artéria carótida direita e, após 2 horas de repouso, exposição a uma atmosfera hipóxica (8% de O₂) durante 60 minutos (Figura 1).

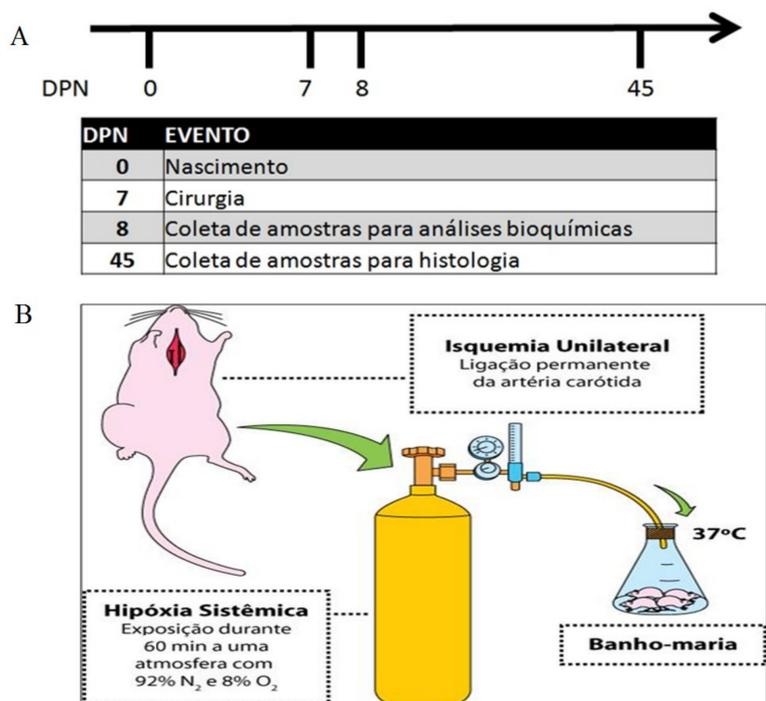


Figura 1 -Esquema do desenho experimental – Indicando os dias contados após o nascimento (DPN0) e os procedimentos a serem realizados (A). Representação esquemática do modelo de hipóxia-isquemia neonatal (B)

-**Grupos:** Os animais foram aleatoriamente separados em 6 grupos: Sham, HI+Salina (HIS), HI+Galantamina 5mg/kg pré-hipóxia (HIG5-Pré), HI+Galantamina 10mg/kg pré-hipóxia (HIG10-Pré), HI+Galantamina 5mg/kg pós-hipóxia (HIG5-Pós) e HI+Galantamina 10mg/kg pós-hipóxia (HIG10-Pós). Grupos Pré receberam galantamina imediatamente antes da hipóxia e os grupos Pós nos intervalos de 1, 24, 48 e 72 horas após a cirurgia.

RESULTADOS

No DPN45 foi feita a análise do volume das estruturas encefálicas que demonstrou a redução do volume do hipocampo do grupo HIS em relação ao Sham e uma prevenção desse efeito no grupo HIG10-Pré, mas não nos demais grupos (Figura 2). Análises bioquímicas foram feitas no hipocampo ipsilesional 24 horas após a lesão e revelaram: através da citometria de fluxo uma redução na sobrevivência de neurônios no grupo HIS em relação ao Sham que foi prevenida no grupo HIG10-Pré; através de ELISA uma hipertrofia dos astrócitos no grupo HIS que foi revertida no grupo HIG10-Pré (Figura 3).

CONCLUSÕES

O tratamento pré-hipóxia com galantamina foi capaz de prevenir os déficits histológicos, aumentar a sobrevivência celular, reduzir a reação astrocitária e aumentar a atividade anti-oxidante em ratos submetidos à HI. Esses resultados fazem com que a galantamina, fármaco já utilizado em pacientes com mal de Alzheimer, seja um possível tratamento também para a HI em humanos.

- Parâmetros Histológicos

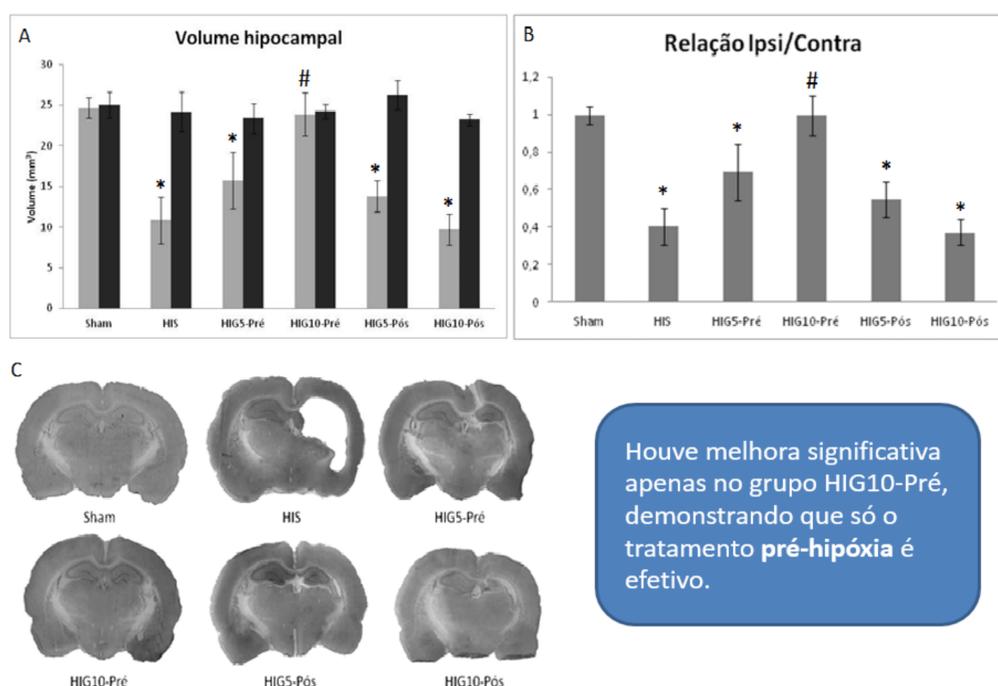


Figura 2- Histologia do hipocampo, Volume hipocampal no DPN45 – Coluna da esquerda representa o volume do hipocampo ipsilateral à oclusão da carótida, coluna da direita representa o volume do contralateral (A). Razão do volume do hipocampo contralateral e ipsilateral à lesão 45 dias após a lesão (B). Dados expresso em média erro padrão n=7-9 por grupo. ANOVA de uma via seguida por Duncan. p<0,05. *Diferença para o grupo Sham, #Diferença para o grupo HIS. Imagens representativas dos encéfalos corados com HE dos diferentes grupos (C).

- Parâmetros Bioquímicos

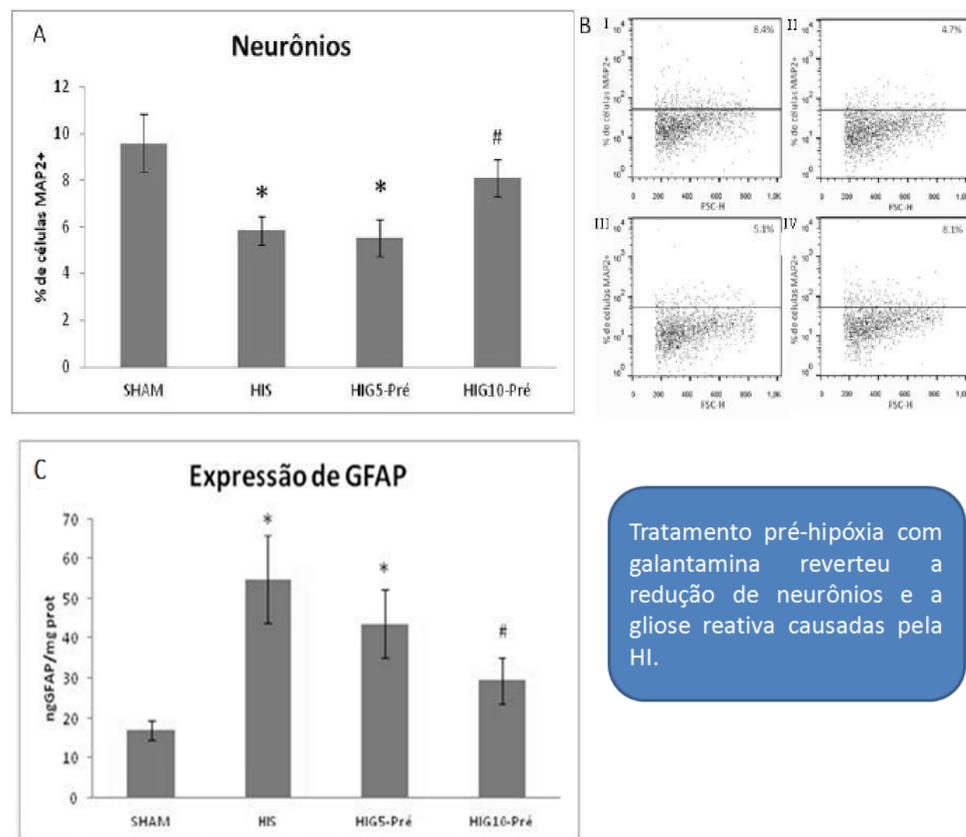


Figura 3-Número de neurônios no hipocampo ipsilateral 24h após a lesão. Dados de citometria expressos em média de células MAP2+ ± erro padrão. Linha representa a divisão entre células MAP2+ (acima) e MAP2- (abaixo). N=7-8 por grupo. ANOVA de uma via seguida por Duncan. p<0,05. *Diferença para o grupo sham, #Diferença para o grupo HIS (A). Imagem representativa dos resultados da citometria nos grupos Sham (I), HIS (II), HIG5-pré (III) e HIG10-pré (IV)(B). Expressão de GFAP e S100b no hipocampo ipsilateral-Dados expressos em média ng GFAP/mg prot ± erro padrão (C)