

INFLUÊNCIA DA ISQUEMIA CEREBRAL SOBRE A RESPOSTA COMPORTAMENTAL DE RATOS AVALIADOS NOS TESTES DE LOCALIZAÇÃO DE OBJETOS, LABIRINTO ZERO ELEVADO, E MEDO CONDICIONADO AO AMBIENTE: EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE EVENTUAIS SEQUELAS PROVOCADAS PELA ISQUEMIA

Luane Oliveira Reis (PIBIC/CNPq/Uem), Janaina Nicolau de Oliveira (Participante), Rúbia Maria Weffort de Oliveira (Coorientadora), Humberto Milani (Orientador), e-mail: hmilani@uem.br.

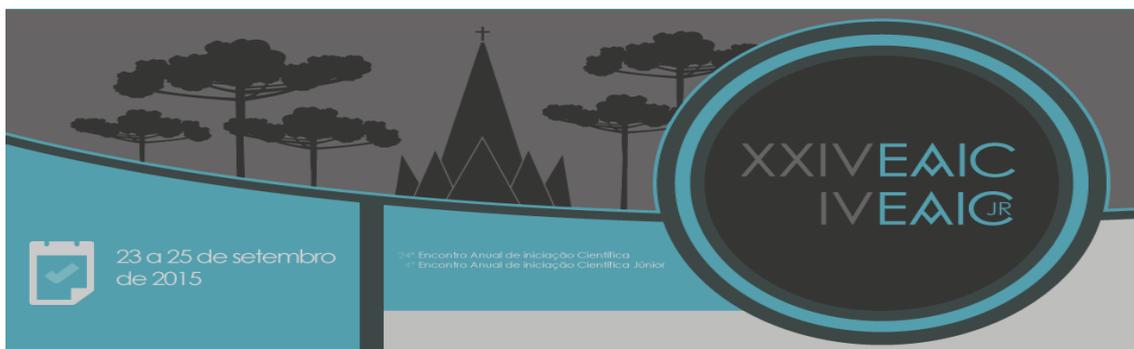
Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Maringá, PR.

Farmacologia/Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: Isquemia cerebral, Alterações comportamentais, Óleo de peixe

Resumo:

Em estudos anteriores observamos que o tratamento com óleo de peixe (OP), uma rica fonte dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, protege contra o déficit de memória provocada pela isquemia cerebral global e transitória (ICGT) em ratos avaliados no teste do labirinto radial aversivo (LRA). No presente estudo avaliamos se o déficit de memória medido no LRA após ICGT poderia ser observado em outros testes comportamentais, tais como: a) teste de localização de objetos (TLO), b) teste de medo condicionado ao ambiente (TMC), e c) teste do campo aberto (TCA). Além desses, investigamos se o teste do labirinto zero elevado (TLZE), seria capaz de detectar algum efeito da ICGT sobre o comportamento de ansiedade. Uma vez definido o (s) modelo (s) sensível (is) aos efeitos da ICGT, avaliamos se o tratamento com OP poderia reduzir tais prejuízos. Nos testes TCA, TLZE, e TCM, a ICGT não causou alteração comportamental em comparação ao grupo não-isquêmico ($p > 0.05$ vs. sham). No TLO, entretanto, o grupo sham apresentou um elevado índice de discriminação (ID), indicando sua capacidade em discriminar a alteração na localização do objeto. Essa capacidade de memória espacial foi significativamente reduzida pela ICGT, indicado, portanto, um prejuízo de memória ($p < 0.05$, ICGT vs. sham). Esse déficit de memória no TLO não foi aliviado, contudo, pelo tratamento com OP. Conclui-se que somente o TLO foi capaz de detectar o efeito prejudicial da ICGT. O OP não protegeu contra esse déficit.



Introdução

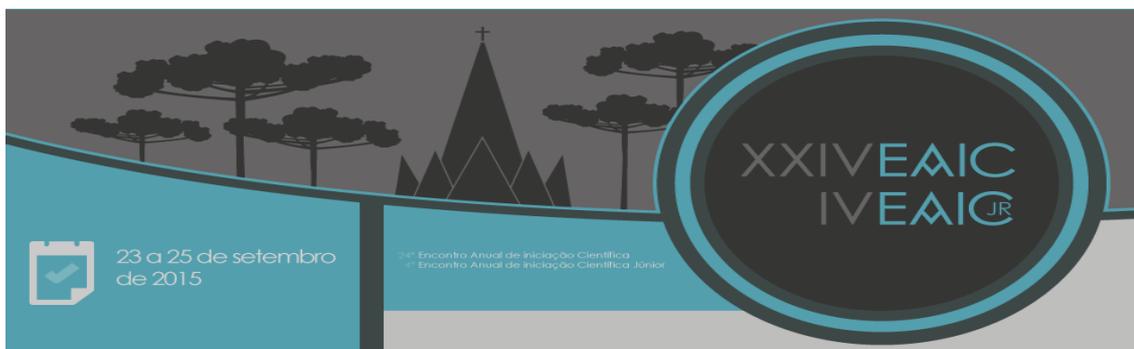
ICGT é uma condição clínica grave que ocorre, por exemplo, após uma parada cardíaca reversível. Nos indivíduos que sobrevivem à ICGT, déficits cognitivos, sensoriais e motores são responsáveis por invalidez permanente (Lim et al., 2004). Em estudos anteriores mostramos que o déficit de memória (amnésia) medido no teste do LRA foi revertido pelo tratamento com OP (Fernandes et al., 2008; Bacarin et al., 2013). Seria interessante avaliar se os efeitos do OP observados no LRA também ocorrem em outros testes comportamentais. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar, primeiramente, os efeitos da ICGT em ratos submetidos aos seguintes testes: a) teste de localização de objetos (TLO), b) teste do campo aberto (TCA), c) teste do medo condicionado ao ambiente (TMC), e d) teste do labirinto zero elevado (TLZE). Em seguida, o teste que se mostrou sensível para detectar alguma influência da ICGT foi utilizado para avaliar se o tratamento com OP poderia revertê-la.

Materiais e métodos

Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais (CEUA, 083/2014) da Universidade Estadual de Maringá. Ratos Wistar machos (270–290g) foram submetidos à ICGT conforme procedimentos de rotina do Laboratório de Isquemia Cerebral e Neuroproteção. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: falsa-isquemia (grupo *sham*); ICGT + veículo (grupo ICGT), e ICGT + OP (grupo OP). O OP (300 mg/kg de DHA) foi administrado por via oral, 1 vez/dia, durante 9 dias, sendo a primeira dose dada 4 horas após ICGT. Após a última administração, os ratos foram submetidos ao teste do CA, durante o qual o número de entradas na zona central e periférica e o tempo que o rato permaneceu em cada uma delas foi registrado. Em seguida, foram submetidos ao TLZE, no qual registrou-se o número de entradas e o tempo gasto no corredor aberto e na zona de intersecção. No dia seguinte realizou-se o TLO, durante o qual mediu-se a capacidade do animal em perceber alteração espacial do objeto, e expressa pelo índice de discriminação (ID). Em seguida os ratos foram submetidos ao TMC, no qual registra-se o tempo de imobilidade ('freezing') como indicativo de memória de um evento aversivo.

Resultados e Discussão

Como mostra a figura 1, o número de entradas nas zonas central e periférica não foi diferente entre os grupos *sham*, ICGT e OP. Quanto ao parâmetro 'tempo na zona', todos os grupos permaneceram igualmente mais tempo na zona periférica. Considerando que a zona central do campo aberto é aversiva para o rato, a permanência na zona periférica indica a capacidade de discriminação entre as zonas. A ICGT não altera este comportamento. Na figura 2, a zona aberta do



labirinto zero elevado é aversiva, a qual o animal evita. A ICGT não alterou o comportamento do rato nesse teste. A figura 3 mostra o desempenho no TLO. O grupo 'sham' apresentou um elevado ID, indicando sua capacidade em discriminar a alteração na localização do objeto. A ICGT reduziu significativamente o ID em comparação ao 'sham' ($p < 0.001$), indicado um prejuízo de memória. O tratamento com OP não alterou significativamente o efeito da ICGT, apesar de uma leve tendência em aliviar o déficit. Finalmente, a figura 4 mostra que o tempo de imobilidade no TMC não sofreu influência da ICGT.

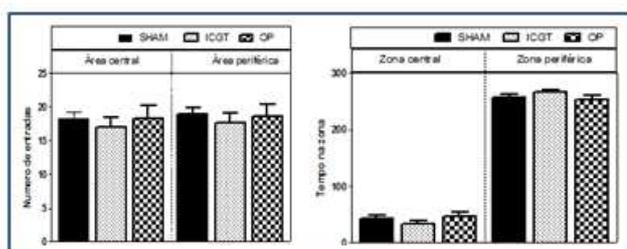


Figura 1. Teste do campo aberto. Número de entradas (esquerda) e o tempo gasto (direita), nas zonas central e periférica do campo aberto.

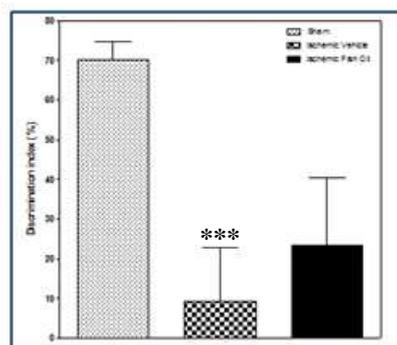


Figura 3. Teste de localização de objeto. Índice de discriminação durante a fase de teste

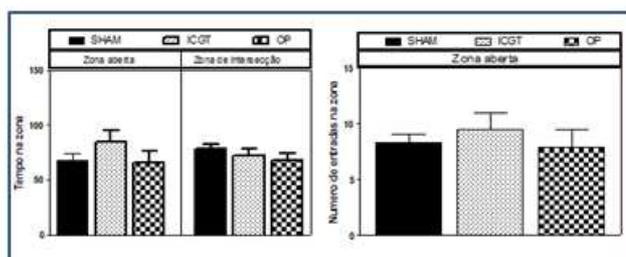


Figura 2. Teste do labirinto zero elevado. Tempo na zona (esquerda) e número de entrada na zona (direita), nas zonas central e periférica do campo aberto.

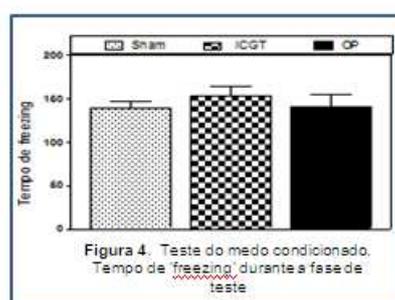


Figura 4. Teste do medo condicionado. Tempo de 'freezing' durante a fase de teste

Conclusões

Os resultados indicam que somente TLO foi capaz de detectar o efeito prejudicial da ICGT sobre a capacidade de discriminação/memória. O OP não se mostrou capaz de proteger contra esse déficit.

Agradecimentos



CNPq, Fundação Araucária.

Referências

Bacarin, C. C., Mori, M. A., Ferreira, E. D., Romanini, C. V., de Oliveira, R. M., Milani, H.. Fish oil provides robust and sustained memory recovery after cerebral ischemia: Influence of treatment regimen. **Physiology & Behavior**, 19, 61-71, 2013

Fernandes, J.S., Mori, M..A., Ekuni, R., Oliveira, R. M. W., Milani, H. Long-term treatment with fish oil prevents memory impairments but not hippocampal damage in rats subjected to transient, global cerebral ischemia. **Nutrition Research**, 28,798–808, 2008

Lim, C., Alexander, M.P., LaFleche, G., Schnyer, D. M., Verfaellie, M. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. **Neurology**; 63,1774–1778, 2004.