



EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE O DÉFICIT DE MEMÓRIA MEDIDO NO TESTE DE LOCALIZAÇÃO DE OBJETOS EM RATOS SUBMETIDOS À ISQUEMIA CEREBRAL

Claudia Hitomi Huzita (PIBIC/CNPq), Luane Oliveira Reis (PIBIC/CNPq), Humberto Milani (Orientador), e-mail: hmilani@uem.br, Rúbia Maria Weffort de Oliveira (Coorientadora)

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

Farmacologia – Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: isquemia cerebral, teste de localização de objeto, óleo de peixe.

Resumo:

A isquemia cerebral global e transitória (ICGT) é uma patologia que causa alterações neurológicas, dentre elas a perda de funções cognitivas, como a memória. A pesquisa sobre tratamentos que atenuem essas perdas neurológicas são de extrema importância. Em estudos anteriores observamos que o tratamento com óleo de peixe (OP) protege contra perda de memória (amnésia) provocada pela ICGT e medida no teste do labirinto radial aversivo (LRA). Nesse estudo avaliamos se tais efeitos do OP poderiam ser reproduzidos no teste de localização de objetos (TLO), mais simples que o LRA. Os resultados foram negativos.

Introdução

A ICGT, tal como ocorre, por exemplo após parada cardíaca reversível, é uma causa importante de morbidade e mortalidade, e os sobreviventes apresentam alterações neurológicas que incluem distúrbios cognitivos, disfunções executivas, alterações emocionais e distúrbios motores (Peskin et al. 2010). Não há tratamento farmacológico disponível para amenizar as sequelas da lesão cerebral isquêmica.





Em estudos anteriores nós mostramos que o tratamento com OP foi eficaz para atenuar a perda de memória provocada pela ICGT em ratos avaliados no teste do LRA (Bacarin et al., 2013). Contudo, o teste do LRA é demorado e trabalhoso, podendo limitar seu uso prático no 'screening' de drogas neuroprotetoras. O objetivo desse projeto foi avaliar se o efeito anti-amnésico do OP observado no LRA poderia ser detectado pelo teste de localização de objetos (TLO), mais simples que o LRA.

Materiais e métodos

Animais

Ratos Wistar machos (270-290g), mantidos em condições padrão de laboratório foram utilizados (Autorização CEUA No. [3698040315](#)).

Isquemia

A ICGT foi induzida conforme o modelo de oclusão dos 4 vasos, e procedida conforme a rotina do nosso laboratório.

Tratamento

A formulação ÔMEGA-3 DHA 250® (Biotik do Brasil, Ltda) foi utilizada. O OP foi diluído em óleo de oliva extra-virgem, e administrado por via oral, na dose equivalente a 300 mg/kg de DHA, 1x ao dia, durante 7 dias, sendo a primeira dose administrada 4 horas pós-isquemia. Três grupos foram separados de acordo com seu tratamento: Grupo I: não isquêmico (n=10); Grupo II: isquemia + veiculo (n=10), e Grupo III: isquemia + OP (n=10).

Análise comportamental

O teste de localização de objetos (TLO) avalia a capacidade do animal em detectar alterações na localização espacial de um objeto. No primeiro dia, dois objetos idênticos foram colocados equidistantes no interior de uma arena circular. Cada animal foi submetido a 5 sessões de treinamento com duração de 3 minutos cada, a fim de que pudessem explorar o ambiente e memorizá-lo. No segundo dia, os animais foram colocados por 3 minutos na arena e depois retirados. Passados 15 minutos, foram postos novamente na arena, agora com um dos objetos deslocados diagonalmente em relação ao outro. A capacidade de memória de localização nas diferentes condições experimentais foi medida por um índice de discriminação (ID), calculado pela equação: $ID = [(TPN - TPA) / (TPN + TPA) \times 100]$, onde TPN é o tempo gasto explorando o objeto na posição nova, e TPA é o tempo gasto explorando o objeto na posição antiga.





Após o teste, os animais foram anestesiados profundamente com tionebital (Tiopental, 50 mg/kg) para perfusão e extração do cérebro para análise histológica do hipocampo e córtex cerebral.

Análise estatística

O Modelo Linear Generalizado (GENMOD) com distribuição Gama ou de Poisson foi usado para análise dos dados comportamentais e histológicos, respectivamente.

Resultados

A Figura 1 mostra que o grupo 'sham' apresentou elevado índice de discriminação D2 quando comparado ao valor zero ($###p < 0.0001$), o que não ocorreu com grupo isquêmico tratado com veículo, o qual foi ainda diferente em relação ao sham ($***p < 0.0001$), indicando que a capacidade de memória espacial exibida pelo grupo sham foi perdida no grupo isquêmico/veículo ($p > 0.05$ vs. Zero, $p < 0.0001$ vs. sham). Este efeito amnésico da ICGT não foi amenizado pelo tratamento com OP ($p > 0.05$ vs. veículo). O resultado da análise histológica é mostrado na Figura 2. A ICGT provocou uma profunda perda neuronal no hipocampo e córtex cerebral ($p < 0.0001$ vs. sham), a qual não foi alterada pelo tratamento com OP ($p > 0.05$).

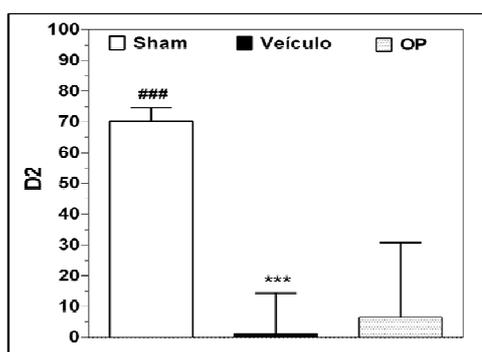


Figura 1

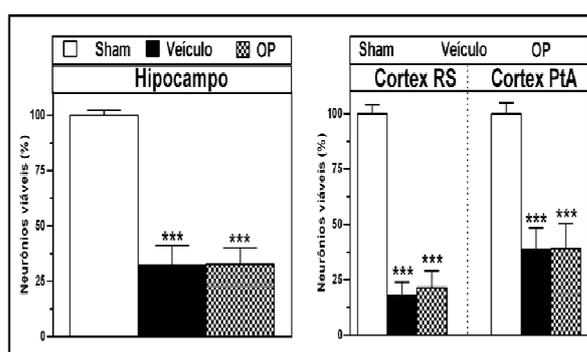


Figura 2

Conclusões

Esses resultados indicam que o efeito anti-amnésico do OP após ICGT é dependente do teste de memória utilizado. A ausência de efeito neuroprotetor histológico observado neste estudo reproduz dados anteriores.





Agradecimentos

Ao CNPQ, por financiar este projeto.

Referências

Peskine A; Rosso C; PICQ C; Caron E; Pradat-Diehl P. Neurological sequelae after cerebral anoxia. *Brain Injury* 2010; 24(5):755-761.

Bacarin CC; Mori MA; Ferreira EDF; Romanini CV; Oliveira RMW; Milani H. Fish oil provides robust and sustained memory recovery after cerebral ischemia: influence of treatment regimen. *Physiol Behav* 2013;119:61–71.



**FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA**

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior