

Tizye Lima Rizzo^{1,2,3}, Iraci Lucena da Silva Torres^{1,2}

¹ Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Modelos animais. Depto de Farmacologia- ICBS/UFRGS.

² Unidade de Experimentação Animal – GPPG – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Faculdade de Farmácia UFRGS.

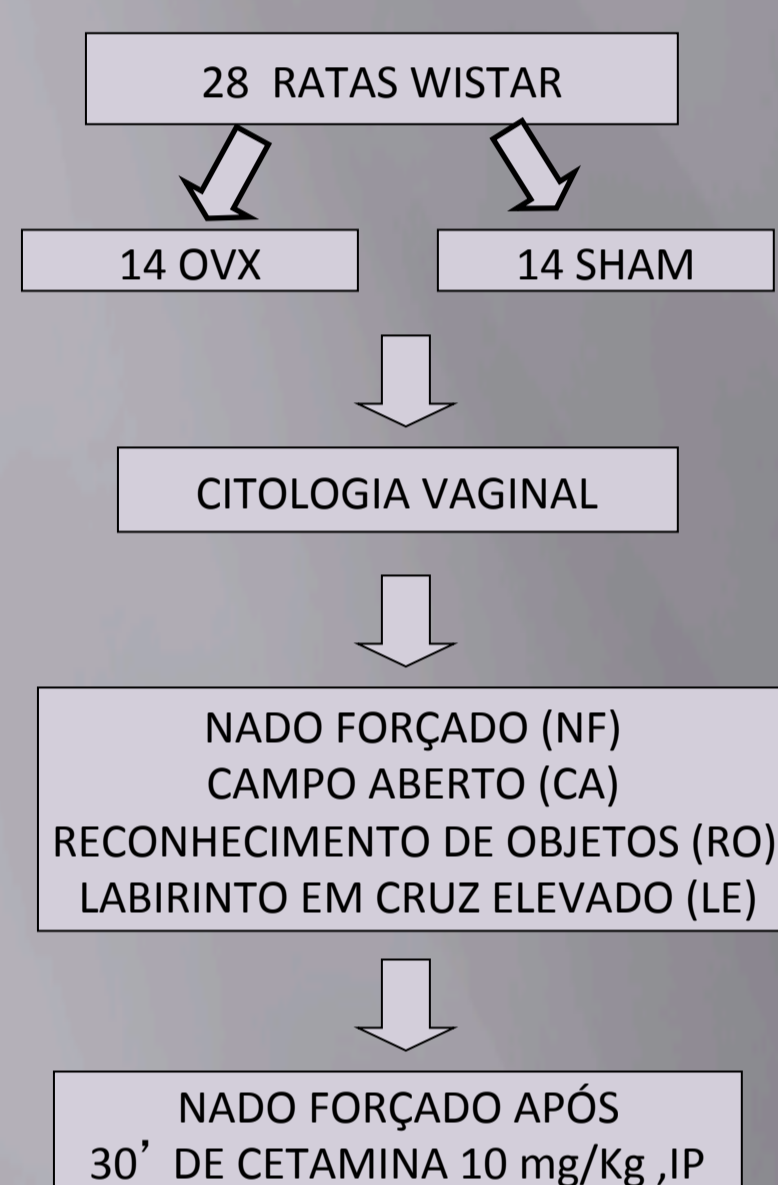
INTRODUÇÃO

- ✓ A menopausa é um evento fisiológico causado pela falência ovariana e consequente diminuição da produção de estrogênios (hipoestrogenismo).
- ✓ Este hipoestrogenismo pode causar uma variedade de transtornos fisiológicos e psicológicos, como: mudanças no ciclo menstrual, alterações de humor, alteração vasomotora e sintomas genitais.
- ✓ Também está ligada ao aparecimento de sintomas depressivos e de ansiedade, prejuízos na memória, entre outros.
- ✓ Modelos animais permitem estudar a fisiopatogenia dos prejuízos cognitivos e dos transtornos depressivos e/ou ansiosos associados ao declínio estrogênico.

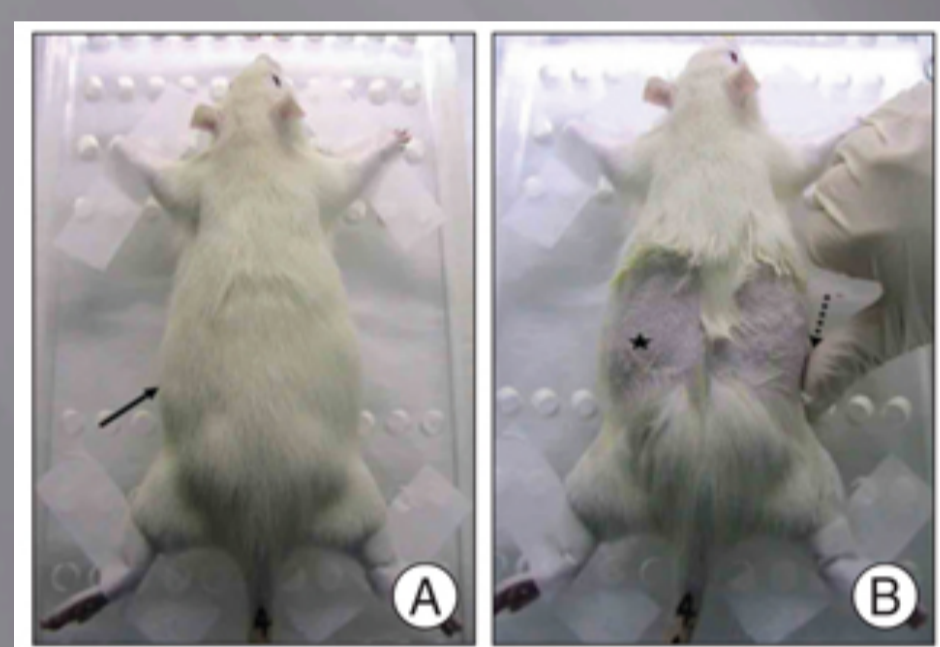
OBJETIVO

Avaliar o comportamento tipo-depressivo, o comportamento tipo-ansioso e o comprometimento cognitivo em ratas ovariectomizadas.

MATERIAIS E MÉTODOS



Ovariectomia (OVX) e SHAM



- Ovariectomia; cetamina (80 mg/kg, i.p.) e xilazina (20 mg/kg, i.p.);
- Sham: ovários e trompas foram expostos e recolocados na cavidade;
- Alívio da dor: dipirona (25 mg/kg i.p.).

RESULTADOS

- ✦ O hipoestrogenismo foi confirmado por meio de citologia vaginal;
- ✦ As ratas OVX apresentaram comportamento do tipo-depressivo (Figura 1) e tipo-ansioso (Figura 2); e pior desempenho na memória tardia (24 hs) no RO (Figura 3) que ratas Sham;
- ✦ Não houve diferença significativa em todos os comportamentos no CA;
- ✦ O comportamento tipo-depressivo foi revertido pela cetamina, antagonista do receptor N-metil D aspartato (Figura 4).

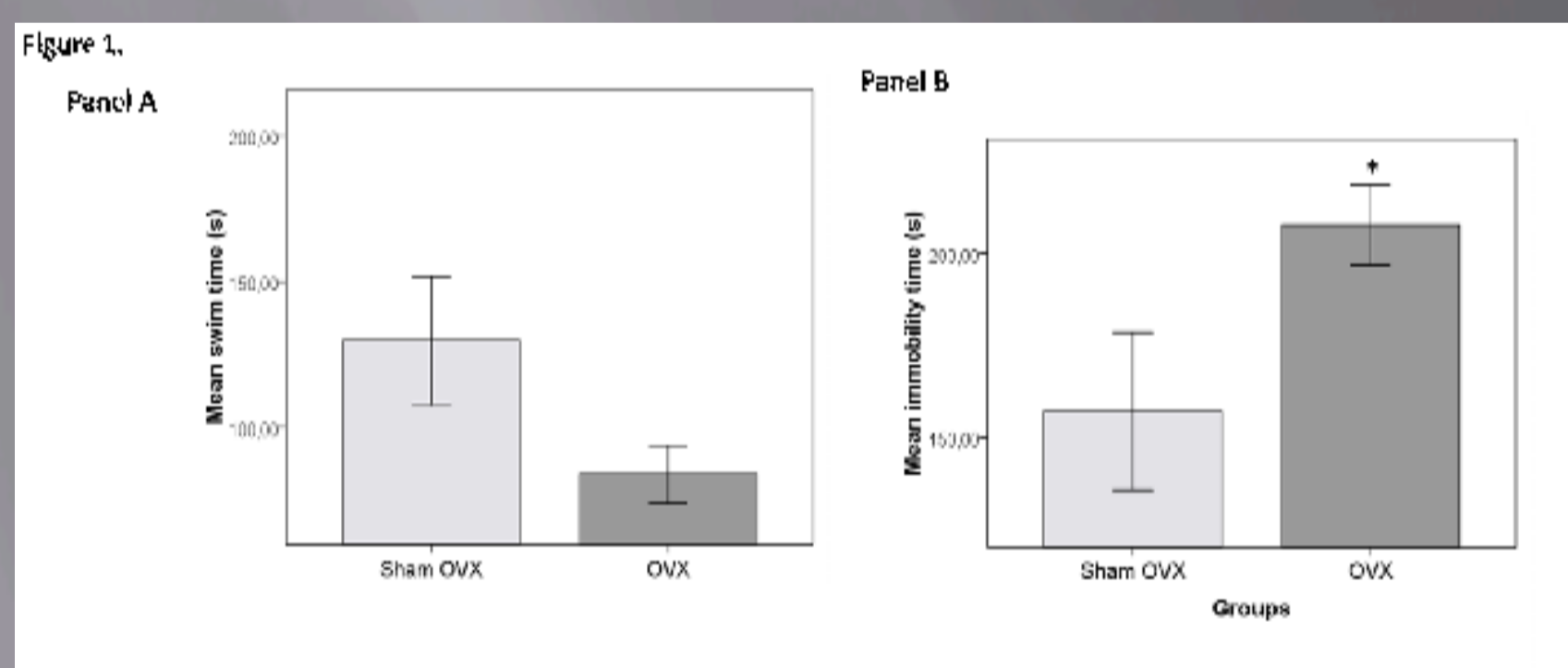


Figura 1: teste do nado forçado. O tempo foi expresso em segundos. Painel A: Tempo de nado. Painel B: Tempo de imobilidade.

•OVX foi significativamente diferente do SHAM (teste t de Student, P =0,03).

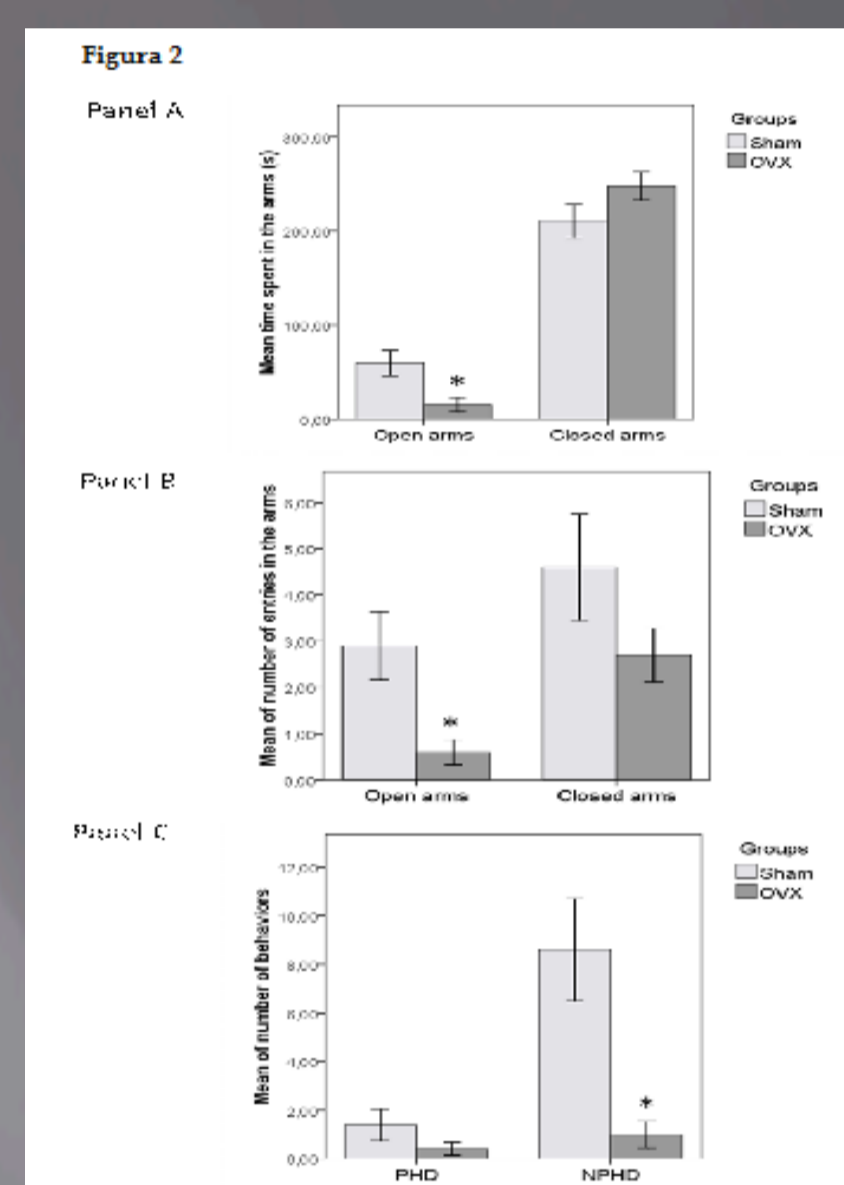


Figura 2 - Teste do Labirinto em Cruz Elevado
Painel A: tempo despendido dentro dos braços (tempo exposto em segundos).

Painel B: número de entradas nos braços.

Painel C: número de comportamentos PHD e NPHD. PHD: *protected head dipping* (inclinar a cabeça para baixo com o corpo protegido). NPHD: *non-protected head dipping* (inclinar a cabeça para baixo com o corpo não protegido).

•OVX diferente do grupo SHAM (teste t de Student; Painel A: P = 0,01; Painel B: P = 0,01; Painel C: P = 0,003).

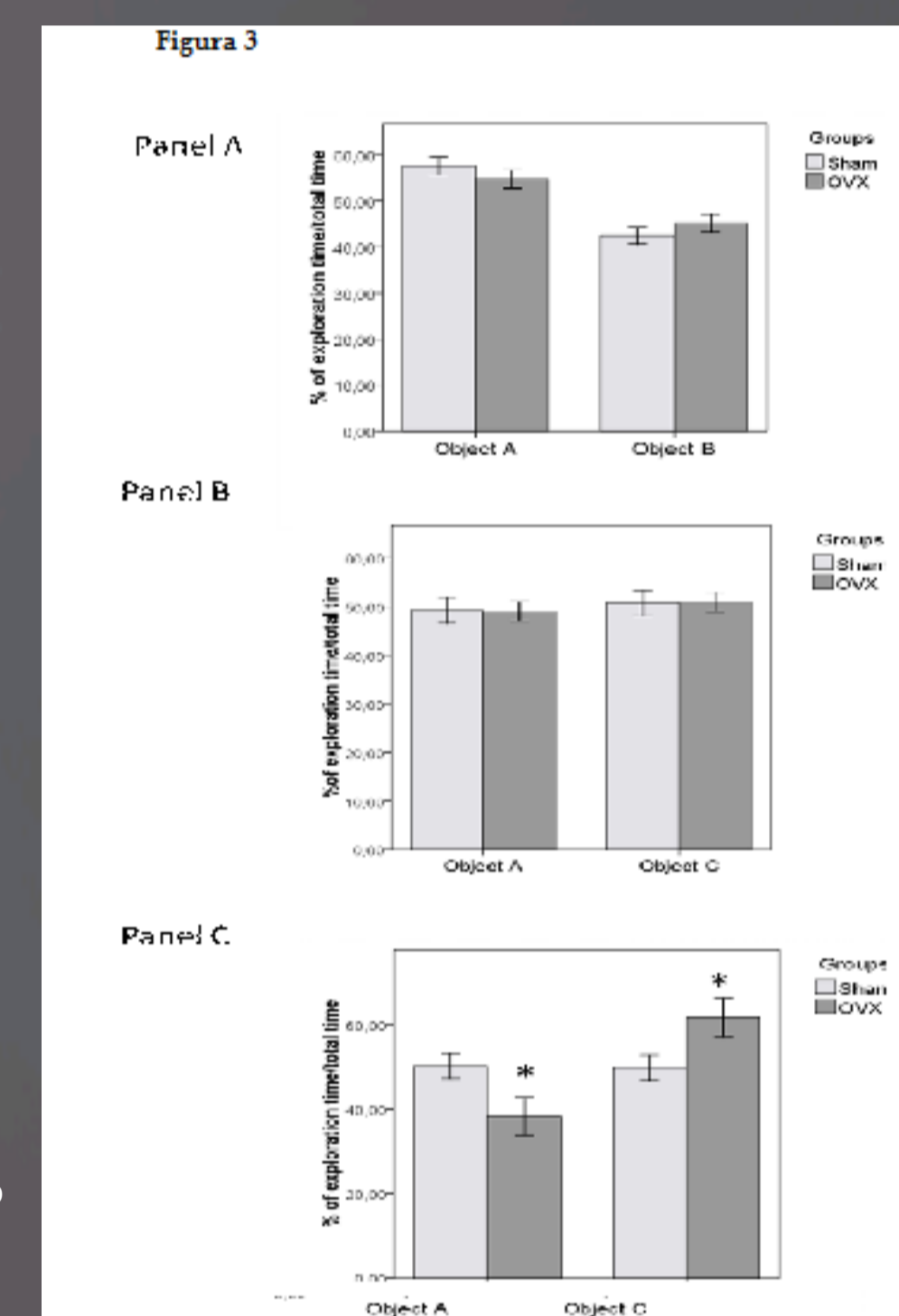


Figura 3 - Reconhecimento de objetos. Percentagem de tempo de exploração (n=14).

Painel A: treino (Objeto A e B);

Painel B: teste 3h pós-treino (Objeto A e C);

Painel C: teste 24h pós-treino (Objeto A e C).

*OVX ≠SHAM (teste t de Student, P =0,04).

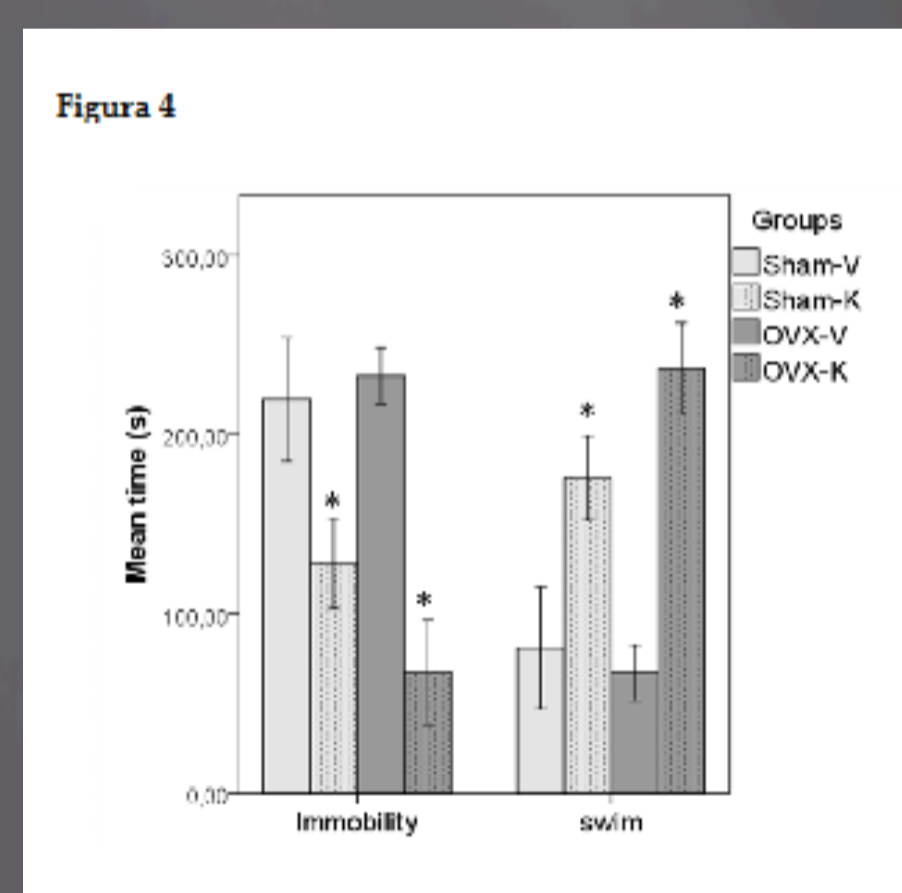


Figura 4 – Nado forçado em 180 dias com uso de cetamina ou veículo (n=5-6 animais/grupo).

SHAM-V: sham ovariectomia e veículo (i.p.);

SHAM-K: sham ovariectomia e cetamina (10 mg/kg i.p.);

OVX-V: ovariectomia e veículo (i.p.);

OVX-K: ovariectomia e cetamina (10 mg/kg i.p.).

*SHAM-K e OVX-K diferente de SHAM-V e OVX-V (ANOVA de uma via/SNK, P<0,05).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- ✓ No presente modelo, as ratas ovariectomizadas, caracterizadas pelo hipoestrogenismo, apresentaram comportamento do tipo depressivo e do tipo ansioso; sabe-se dos efeitos modulatórios dos hormônios ovarianos em comportamentos do tipo ansioso (Walf & Frye, 2006; Díaz-Véliz, 1997);
- ✓ Prejuízo na memória de longo prazo no grupo OVX corrobora achados de outros modelos animais de menopausa e em humanos - vulnerabilidade a transtornos cognitivos na pós-menopausa (Bailey et al. Weber et al. 2013) e ação protetora do estradiol na cognição (Roseman, 2012);
- ✓ Nosso estudo corrobora evidências científicas sobre efeito neuromodulador do estrogênio sobre o humor e demonstra o envolvimento do sistema glutamatérgico no comportamento tipo-depressivo em um modelo de menopausa;
- ✓ A cetamina tem sido estudada como um medicamento antidepressivo em doses subanestésicas, principalmente em modelos animais utilizando ratos machos (Browne & Lucki de 2013); nós demonstramos a reversão do comportamento tipo-depressivo em um modelo de menopausa após a administração de cetamina.