

A INFLUÊNCIA DO AMBIENTE ENRIQUECIDO POSSUI EFEITO SEXO-ESPECÍFICO NO PERÍODO PRÉ E PÓS-NATAL NO MODELO DE HIPÓXIA-ISQUEMIA NEONATAL

Andrey Vinícios Soares Carvalho; Carlos Alexandre Netto

Laboratório de Isquemia Cerebral do Departamento de Bioquímica da UFRGS – Porto Alegre/RS

INTRODUÇÃO

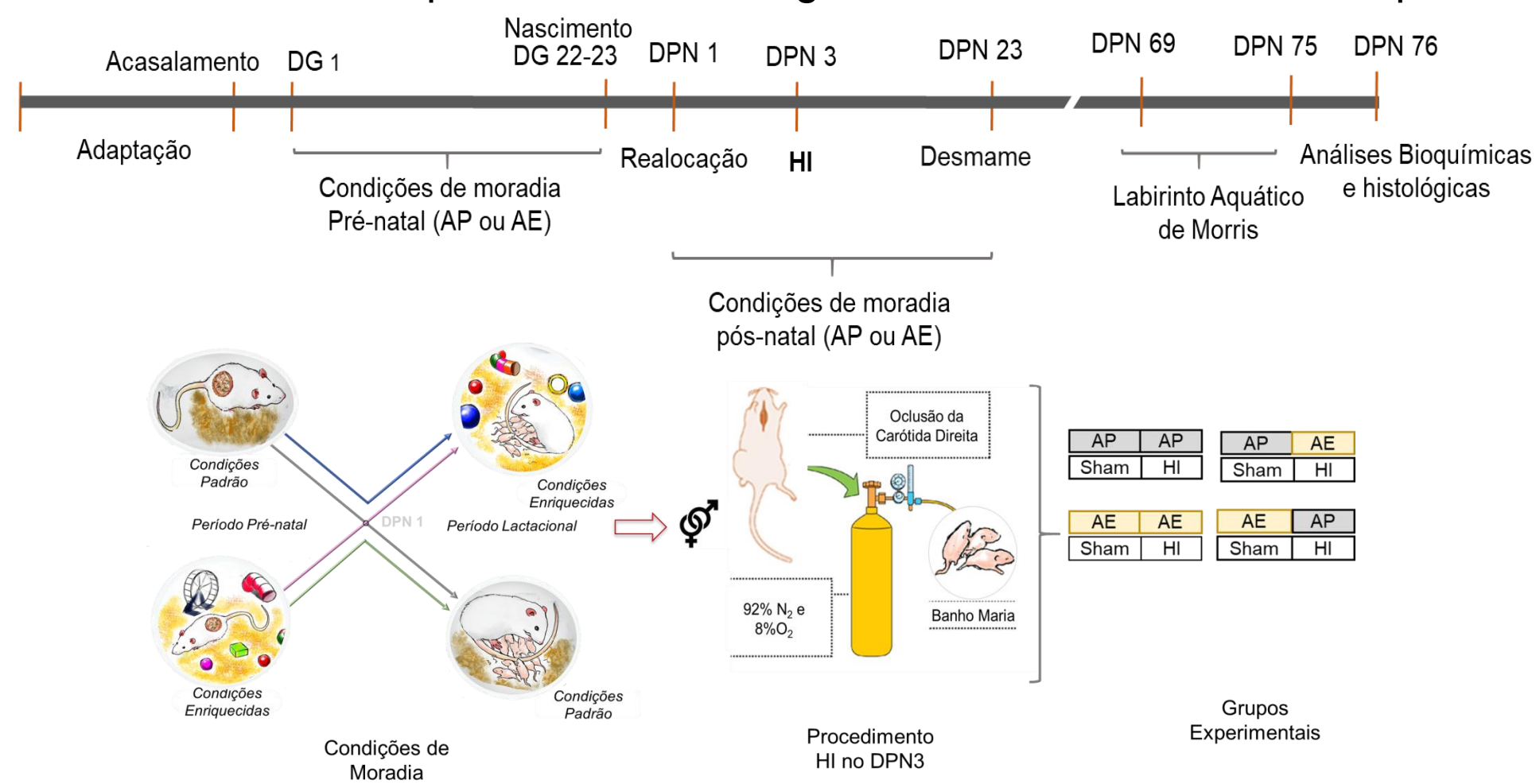
A **hipóxia-isquemia (HI)** é uma das principais causas de dano encefálico durante o desenvolvimento de recém-nascidos¹. Nascimentos prematuros apresentam maior vulnerabilidade para a lesão HI, aumentando os déficits sensorio-motor e cognitivos. Estudos recentes demonstraram que a exposição ao **Ambiente Enriquecido (AE)** durante os períodos pré-natal e lactacional são capazes de atenuar os déficits comportamentais e histológicos causados pela HI. Entretanto, não está claro se o efeito neuroprotetor ocorre durante o desenvolvimento fetal ou neonatal e se há resposta sexo-específico.

OBJETIVOS

Avaliar a influência da exposição do AE durante os períodos pré-natal e/ou lactacional no modelo de HI neonatal ao dia pós-natal (DPN) 3 em ratos machos e fêmeas.

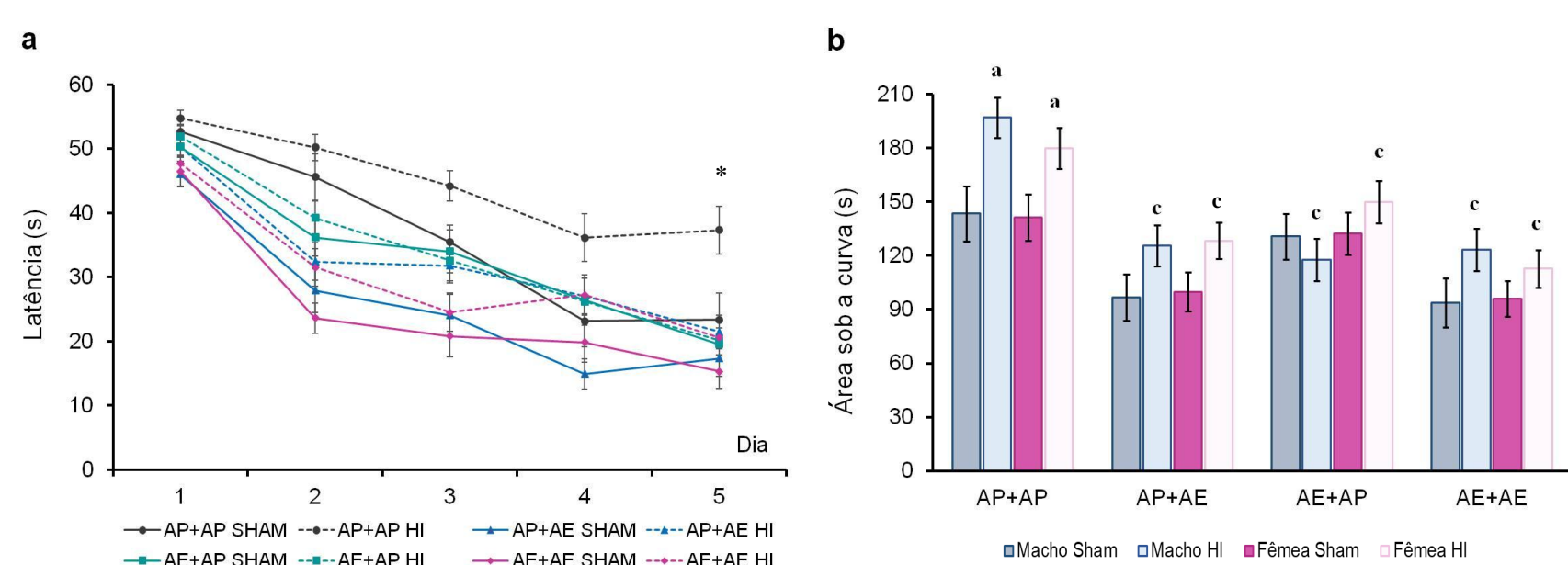
METODOLOGIA

O projeto foi aprovado pelo CEUA sob o nº 28641. No DPN 1 as ninhadas foram aleatoriamente alocadas na mesma condição pré-natal durante a amamentação (AP+AP ou AE+AE) ou alocadas em um novo ambiente até o desmame (AP+AE ou AE+AP). O modelo de HI foi realizado no DPN 3, que consiste na oclusão permanente da carótida comum direita e exposição a uma atmosfera hipóxica de 8% de O₂ durante 180 min². Nos animais Sham foram submetidos ao procedimento cirúrgico sem a oclusão e nem a hipóxia.



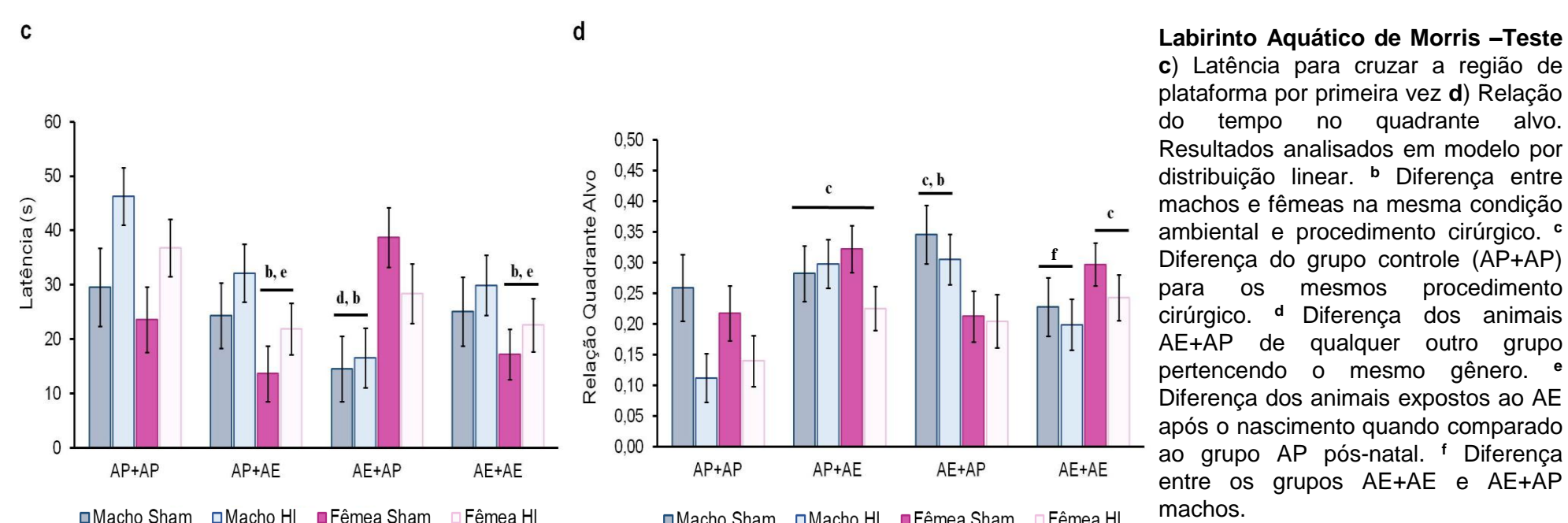
RESULTADOS

Os déficits de memória espacial induzidos pela HI foram atenuados pelo AE. Machos e fêmeas expostos ao AE em algum estágio de neurodesenvolvimento apresentaram aprendizagem similar aos Sham em condições-padrão.



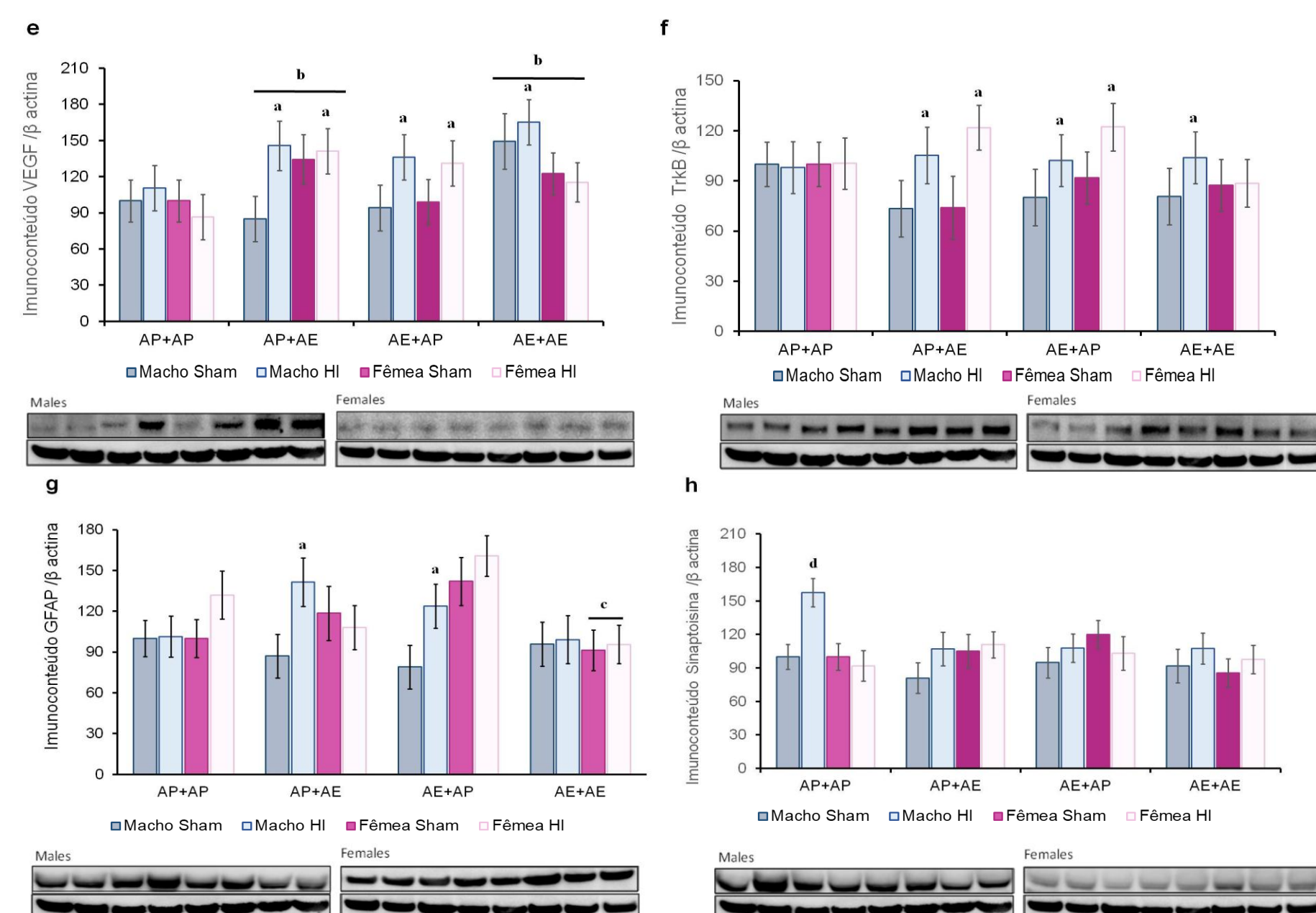
Labirinto Aquático de Morris: a) Performance de ratos durante o período de treino. Resultados analisados com ANOVA de medidas repetidas; b) Performance geral dos animais no Labirinto aquático de Morris expressa em área sobre a curva de aprendizagem. * Diferença do AP+AP HI em relação aos outros grupos experimentais. ^a Diferença com relação ao seu respectivo Sham. ^c Diferença com relação ao grupo AP+AP HI do mesmo sexo.

Machos HI expostos à mudança de ambiente demonstraram uma melhor retenção de memória, assim como as fêmeas que foram mantidas no AE durante o período lactacional.



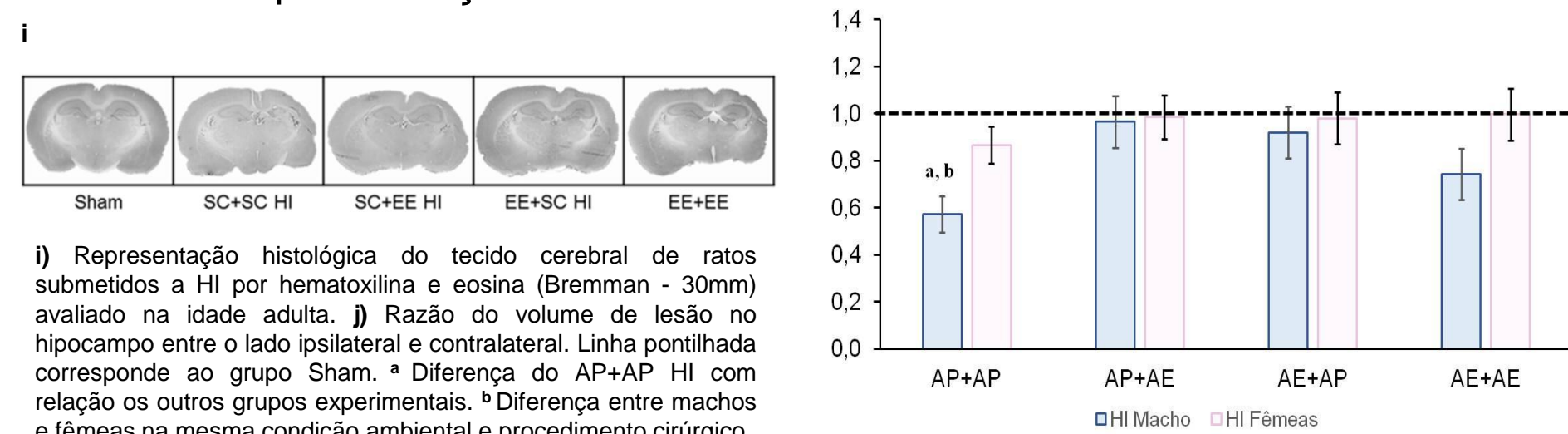
Labirinto Aquático de Morris – Teste
c) Latência para cruzar a região de plataforma por primeira vez d) Relação do tempo no quadrante alvo. Resultados analisados em modelo por distribuição linear. ^b Diferença entre machos e fêmeas na mesma condição ambiental e procedimento cirúrgico. ^c Diferença do grupo controle (AP+AP) para os mesmos procedimento cirúrgico. ^d Diferença dos animais AE+AP de qualquer outro grupo pertencendo o mesmo gênero. ^e Diferença dos animais expostos ao AE após o nascimento quando comparado ao grupo AP pós-natal. ^f Diferença entre os grupos AE+AE e AE+AP machos.

O AE durante qualquer estágio do neurodesenvolvimento promoveu o aumento na expressão de fatores neurotróficos e seus receptores, sendo estes possíveis mecanismos responsáveis pelos efeitos neuroprotetores na lesão HI.



Imunocitoquímica de Proteínas Hipocámpicas em Adultos Jovens: e) Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF); f) Receptor Quinase B de Tropomiosina (TrkB); g) Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP); h) Sinaptofisina. Representação de blots em animais machos e fêmeas. ^aDiferença dos animais HI ao seus respectivos Sham. ^b Diferença dos animais expostos ao AE pós-natal quando comparado ao AP+AP. ^c Diferença de AE+AE dos AE+AP animais do mesmo sexo. ^d Diferença de outros grupos experimentais.

A análise histológica mostrou que nos animais submetidos ao AE mantiveram a arquitetura tecidual do hipocampo após a indução da HI, sugerindo que os benefícios do AE observados na memória dos animais AE se devem à preservação tecidual.



i) Representação histológica do tecido cerebral de ratos submetidos a HI por hematoxilina e eosina (Bremman - 30mm) avaliado na idade adulta. j) Razão do volume de lesão no hipocampo entre o lado ipsilateral e contralateral. Linha pontilhada corresponde ao grupo Sham. ^a Diferença do AP+AP HI com relação aos outros grupos experimentais. ^b Diferença entre machos e fêmeas na mesma condição ambiental e procedimento cirúrgico.

CONCLUSÃO

O AE no período pré-natal, pós-natal ou a combinação em ambos períodos do neurodesenvolvimento promoveu efeitos protetores e/ou terapêuticos dependente do sexo, que puderam ser observados na idade adulta. Os dados apontam o impacto do ambiente no desenvolvimento encefálico, porém estudos futuros são necessários para esclarecer os mecanismos moleculares associados à estimulação contínua ou por intervalos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Volpe JJ (2005) Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics* 116:221–225.
- Yager JY, Ashwal S (2009) Animal models of perinatal hypoxic ischemic brain damage. *Pediatr Neurol* 40:156–167