



|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Evento</b>     | Salão UFRGS 2018: XIV SALÃO DE ENSINO DA UFRGS  |
| <b>Ano</b>        | 2018  |
| <b>Local</b>      | Campus do Vale - UFRGS  |
| <b>Título</b>     | Análise de traços do espectro obsessivo-compulsivo em humanos e roedores que sofreram hipóxia-isquemia neonatal: um projeto de pesquisa translacional |
| <b>Autores</b>    | ÉVERTON CARLOS BREZOLIN<br>ROBERTA DALLE MOLLE<br>TANIA DINIZ MACHADO<br>GISELE GUS MANFRO  |
| <b>Orientador</b> | CARLOS ALEXANDRE NETTO  |

**RESUMO:** A Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal (EHIN) está relacionada com alta morbimortalidade no primeiro ano de vida, estando associada ao desenvolvimento de ansiedade, epilepsia, de traços do Transtorno do Espectro Autista, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). Esses transtornos tem curso crônico com prejuízos na aprendizagem e complicações motoras que acompanharão a criança ao longo de sua vida. O TOC caracteriza-se por alterações encefálicas estruturais e químicas associadas a obsessões (pensamentos ruminantes) e compulsões (comportamentos repetitivos/estereotipados). Interessantemente na hipóxia-isquemia (HI) e no TOC são vistas alterações encefálicas nas mesmas regiões (córtex, tálamo, estriado, entre outras) e a hiperativação funcional no circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC) é tida como principal hipótese fisiopatológica da compulsividade. Dessa forma, fármacos como o Cloridrato de quimpirol (Cq) que induzem modificações nesse circuito são utilizados em modelos animais de indução de comportamento estereotipado tipo-TOC. O objetivo deste estudo é translacional, portanto visa analisar o comportamento do tipo TOC em roedores (murinos) submetidos ao modelo de HI neonatal, assim como avaliar as consequências em longo prazo da HI neonatal em humanos. O projeto com animais tem a aprovação da Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA), sob nº 32163 e está em execução. O projeto com humanos será encaminhado ao Comitê de Ética para Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para a parte experimental do projeto, foram utilizados machos da linhagem Wistar randomizados nos grupos: controle (sem manipulação), HIP (submetidos ao modelo de HI neonatal) e CqP (administração de Cq). Os animais HIP, no 7º dia pós-natal (DPN), foram submetidos à oclusão permanente da artéria carótida comum direita (com o objetivo de induzir a HI) e seguido de exposição a um ambiente hipóxico (8% oxigênio) por 60 minutos. O grupo CqP, do 25º ao 60º DPN, recebeu 10 aplicações de 0,5 mg/kg de Cq, via intraperitoneal, 2x/semana. Do 61º ao 63º DPN, o comportamento animal foi analisado para alterações de locomoção, ansiedade e estereotipias por meio dos testes: labirinto em cruz elevada, campo aberto, enterramento de bolas-de-gude e teste da microestrutura do *grooming* (autolimpeza) para estereotipias. Após a análise comportamental, uma sub amostra dos animais foram perfundidos transcárdialmente e os encéfalos removidos para análise histológica e imunohistoquímica. A outra amostra foi utilizada para a técnica de *Western Blot*. Na histologia será analisado o volume do estriado, tálamo, córtex, substância branca, corpo caloso, ventrículos e hemisférios totais. Na imunohistoquímica por fluorescência e no *Western Blot* serão quantificados receptores dopaminérgicos tipo-D1 e D2, transportador de dopamina, tirosina-hidroxilase e dopamina na região estriatal. Na parte clínica do projeto, serão revisados os prontuários dos recém-nascidos no HCPA, entre 1990 e 2000, e selecionados aqueles com índices de Apgar  $\leq 5$ , sendo esses estratificados em HI leve, moderada e severa conforme o escore de HI Neonatal da Sociedade Iberoamericana de Neonatologia (Siben). O grupo controle será obtido na mesma coorte de nascimentos. A busca ativa dos indivíduos para a pesquisa será realizada por contato telefônico informado no prontuário, seguindo por busca em redes sociais (Facebook®, e-mail), e por último a visita ao endereço (se a localização for dentro da região metropolitana de Porto Alegre/RS). Para os pacientes localizados, os mesmos serão informados sobre os procedimentos da pesquisa e convidados a participar com o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em dia, hora e local marcados previamente, os indivíduos que assinarem o TCLE serão submetidos ao Questionário Socioeconômico, avaliação da negatividade relacionada a erros (*error-related negativity*; 'ERN') por eletroencefalograma (EEG), ressonância magnética funcional (RMF), e escalas para avaliação de sintomas de TOC (Escala Obsessivo-Compulsiva de Yale-Brown; 'Y-BOCS'), impulsividade (Escala de Impulsividade de Barratt), e ansiedade (Escala de Manifestação de Ansiedade de Taylor). As mesmas estruturas analisadas histologicamente nos animais serão avaliadas nos humanos. Ainda há poucas publicações correlacionando agravos perinatais e manifestação de TOC ao longo do neurodesenvolvimento, principalmente em países em desenvolvimento. E, na pesquisa experimental, não existem ainda estudos correlacionando agravos perinatais, entre eles a hipóxia, com o desenvolvimento tardio de traços tipo-TOC. Dessa forma, esse projeto translacional, com proposta inovadora na área da pesquisa, tenta estudar o processo de neurodesenvolvimento após agravos no período perinatal. Assim, poderemos guiar e criar protocolos de prevenção, tratamento e acompanhamento dos indivíduos, melhorando sua qualidade de vida. O presente projeto foi apresentado como requisito parcial na aprovação da disciplina de Estudos Translacionais em Neurociências do Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFRGS. Palavras-chave: Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal, Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Pesquisa Translacional.