

# Administração de coumestrol atenua déficits cognitivos e astrogliose reativa causados pela hipóxia-isquemia neonatal em ratos Wistar

Autores: Tatiana Coser Normann, Carlos Alexandre Netto  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Introdução:** A hipóxia-isquemia (HI) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em neonatos. A HI é o resultado do déficit no fluxo sanguíneo e no aporte de oxigênio ao encéfalo. Ao sofrer uma lesão HI, inicia no cérebro uma robusta resposta glial que envolve os astrócitos, células importantes para uma variedade de processos fisiológicos e patológicos durante o desenvolvimento. Até o momento, nenhum tratamento eficaz para reduzir o dano cerebral foi desenvolvido. Fitoestrógenos são substâncias vegetais não esteróides que mimetizam os efeitos neuroprotetores do estrogênio. O coumestrol é um fitoestrógeno presente na soja, alfafa, ervilha e é bem conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias, anti-adipogênese, anti-câncer e neuroprotetora em modelo experimental de isquemia cerebral em adultos.

**Objetivo:** Testar os efeitos do fitoestrógeno coumestrol na atenuação dos efeitos deletérios causados pela HI neonatal.

**Métodos:** Ratos Wistar (7 dias de idade) foram alocados aleatoriamente em 4 grupos (n=12): grupo controle (Sham), HI+Veí (HI + veículo), HI+Cpré (HI + coumestrol pré-hipóxia), HI+Cpós (HI + coumestrol 3h pós-hipóxia). No sétimo dia pós-natal (DPN) os animais foram submetidos à oclusão da artéria carótida comum direita com subsequente exposição à hipóxia (8% O<sub>2</sub> e 92% N<sub>2</sub>) por 60min. Animais Sham receberam anestesia e incisão cervical sem a oclusão da carótida e hipóxia. Aprovação CEUA 29801.

Injeções intraperitoneais de coumestrol (sigma), 20mg/kg. Animais Sham receberam o mesmo volume de veículo (DMSO). Avaliação comportamental foi conduzida no DPN 60 através da tarefa Water Maze. Após avaliação comportamental, foi realizada eutanásia, análise histológica para avaliar volume de lesão e imunofluorescência (GFAP) para avaliar da astrogliose reativa.

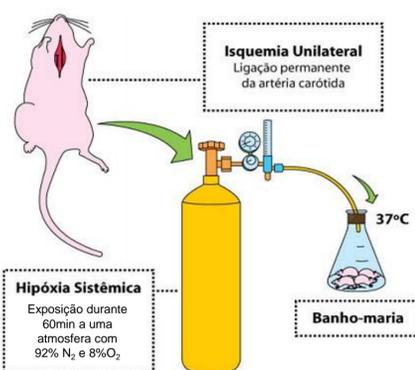


Figura 1 - Modelo de Levine & Rice de HI neonatal

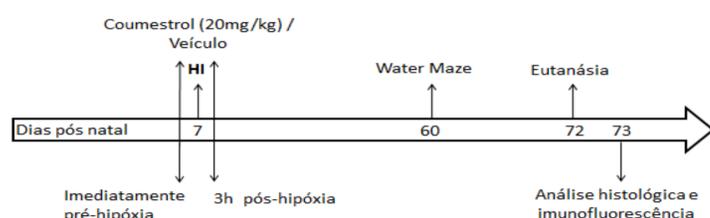


Figura 2. Desenho experimental.

## Resultados:

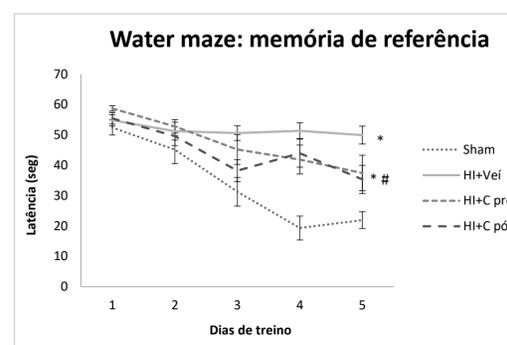


Figura 3 - Performance na tarefa de memória de referência no Water maze. (\*) representa diferença significativa quando comparados ao grupo Sham (#) representa diferença significativa quando comparado ao grupo HI+Veí. (p < 0.05).

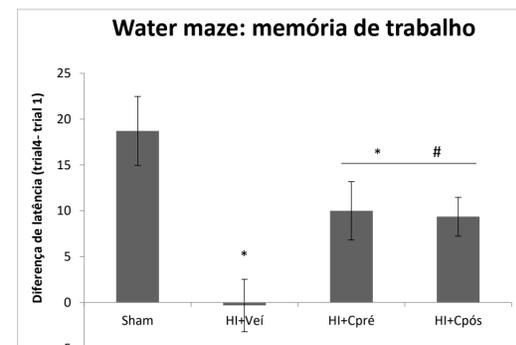


Figura 4 - Performance na tarefa de memória de trabalho no Water maze. (\*) representa diferença significativa quando comparados ao grupo Sham (#) representa diferença significativa quando comparado ao grupo HI+Veí. (p < 0.05).

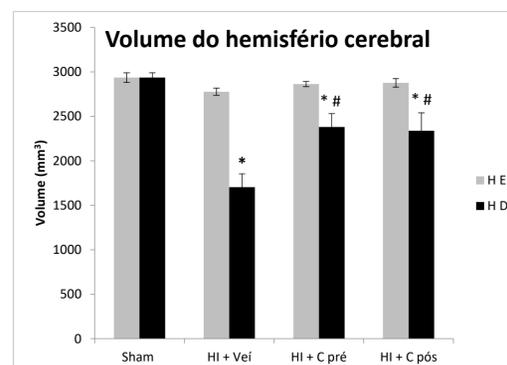


Figura 5 - Análise histológica: volume do hemisfério cerebral. (\*) representa diferença significativa quando comparado ao grupo Sham (#) representa diferença significativa quando comparado ao grupo HI+Veí. (p < 0.05).

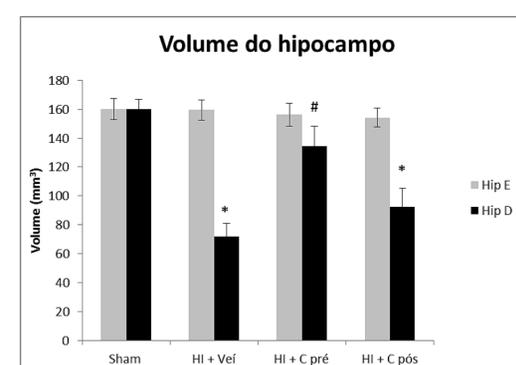


Figura 6 - Análise histológica: volume do hipocampo cerebral. (\*) representa diferença significativa quando comparado ao grupo Sham (#) representa diferença significativa quando comparado ao grupo HI+Veí. (p < 0.05).

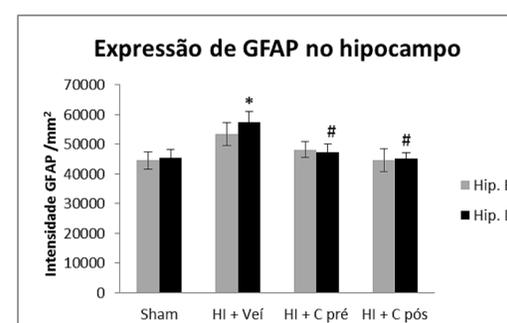


Figura 7 - Densitometria da imunofluorescência de GFAP na região CA1 do hipocampo. (\*) representa diferença significativa quando comparado ao grupo Sham (#) representa diferença significativa quando comparado ao grupo HI+Veí. (p < 0.05).



Figura 8 - Correlação negativa entre imunofluorescência para GFAP no hipocampo direito (GFAP\_D) e a performance no último dia de treino do protocolo da memória de referência (REF 5)

**Conclusões:** Demonstramos que o coumestrol, quando administrado precocemente antes e após hipóxia, foi capaz de reduzir o volume de lesão, prevenir o déficit de memória espacial, bem como bloquear a astrogliose reativa após o insulto hipóxico-isquêmico neonatal.