EFEITO NEUROPROTETOR DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA DEPRESSÃO RELACIONADA À DOENÇA DE PARKINSON INDUZIDA PELA 6-OHDA EM RATOS

Bruna Reque Kouba (PIBIC/PROVIC/UEPG), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Curso de Farmácia/
Departamento de Biologia Geral

Farmacologia/ Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: comportamento tipo depressivo, lesão nigroestriatal, suplementação, neuroproteção.

Resumo

A doença de Parkinson é neurodegenerativa e progressiva, sendo comum estar relacionada ao comportamento tipo depressivo. Atualmente buscam-se terapias neuroprotetoras capazes de retardar a progressão da degeneração neuronal, entre estes estão os ácidos graxos ômega-3 (ω-3). Portanto o objetivo do trabalho foi avaliar se a suplementação com ω-3 apresenta um efeito neuroprotetor em relação ao comportamento tipo depressivo. Para os experimentos, foram utilizados 49 ratos machos divididos em 4 grupos: SHAM/salina, SHAM/OP, 6-OHDA/salina, 6-OHDA/OP. Nos grupos OP, foi administrado óleo de peixe 2g/kg/dia (OP) durante 21 dias. Os animais foram submetidos à cirurgia estereotáxica para infusão da 6-OHDA ou solução salina na SN*pc*. Após o intervalo de três semanas, realizaram-se os testes comportamentais: campo aberto, preferência à sacarose e natação forçada. Verificou-se que a lesão gerada pela 6-OHDA na SNpc foi capaz de provocar um comportamento tipo depressivo, sendo atenuado nos animais suplementados com ω-3, oferecendo uma resposta neuroprotetora.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva, que produz queda na produção de dopamina, levando a déficits de neurotransmissores nas sinapses nigroestriatais do sistema nervoso central (CALABRESI P., PICCONI B., et al 2006). É caracterizada por apresentar sinais motores e não motores. Sendo que o distúrbio comportamental tipo depressivo um exemplo de não motores (DICKSON D. W., FUJISHIRO H., DELLEDONNE A., FRIGERIO R., et al, 2009).

Portanto, em muitos casos, são associados ao tratamento da DP antidepressivos. No entanto, em 30% dos casos, há pouca ou nenhuma resposta à medicação (SCHULBERG H. C., KATON W., SIMON G. E., RUSH A. J., 1998). Por isso a uma busca constante por alternativas preventivas.

Estudos apontam que os ácidos graxos ômega-3 (ω-3) garantem integridade estrutural e funcional da célula, pelo seu efeito anti-inflamatório e antioxidante. Além disso, efeitos positivos da suplementação com o ω-3 estão sendo observados em doenças, como a DP (BOUSQUET et al, 2008).

Portanto, o trabalho teve como objetivo avaliar se a suplementação com óleo

de peixe, rico em ácidos graxos ômega-3 em ratos da raça Wistar lesados pela 6-hidroxidopamina (6-OHDA) apresenta um efeito neuroprotetor em relação ao comportamento tipo depressivo.

Materiais e Métodos

Delineamento experimental

Foram utilizados 49 ratos machos da linhagem *Wistar* com 90 dias de vida e peso entre 280 a 320 g os quais foram divididos em 4 grupos: grupo falso lesado e tratado com salina (SHAM/salina, n=12); grupo falso lesado e tratado com ω-3 (SHAM/OP, n=12); grupo lesado e tratado com salina (6-OHDA/salina, n=14) e grupo lesado e tratado com ω-3 (6-OHDA/OP, n=11). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no uso de animais (CEUA/UEPG, nº 9514/2016).

Foi administrado via gavagem o óleo de peixe contendo ácidos graxos ω-3 na dose de 2g/kg/dia, sendo a dose dependente do peso do animal (considerando que os animais pesavam entre 280 a 320 g) pelo período de 21 dias aos grupos tratados. No 15º dia de tratamento, os animais foram submetidos à cirurgia estereotáxica para infusão da 6-hidroxidopamina (6-OHDA) /salina sendo infundidos 6 µg em cada hemisfério, no volume de 1µl, na substância negra *pars compacta.*

Os testes comportamentais ocorreram a partir do 21º dia após a lesão na seguinte ordem: preferência à sacarose, campo aberto e natação forçada. Antes do início do estudo, foi realizado um teste de preferência à sacarose basal, para evitar um viés no resultado do teste.

Testes comportamentais

O teste de campo aberto tem como objetivo avaliar a capacidade motora. Os ratos eram colocados no centro da caixa quadrada, podendo explorar o ambiente durante 5 minutos. Os parâmetros avaliados no teste foram a ambulação, de acordo com o número de linhas cruzadas e o número de atos de levantar (rearing).

O teste de preferência à sacarose tem como objetivo medir a anedonia nos animais. Cada rato tinha acesso a duas garrafas com água durante 24 h de habituação. Após a fase de adaptação, a água de uma das garrafas foi substituída por solução de sacarose a 1% e 24 h depois as garrafas eram invertidas de sua posição inicial de forma a evitar a perseverança do animal por um dos lados. O consumo de água e da solução de sacarose foi estimado pela diferença dos pesos iniciais e finais de cada garrafa em relação ao consumo total de líquidos.

Antes da cirurgia, foi realizado um teste basal para selecionar os ratos que apresentassem preferência pela sacarose, sendo que os animais com preferência por sacarose menor que 70% foram excluídos do estudo (7 animais no total).

O teste de natação forçada avalia o comportamento tipo depressivo dos animais por meio dos seguintes parâmetros: tempo de imobilidade, escalada e natação. Os ratos foram submetidos a natação forçada em um tanque cilíndrico com 50 cm de altura e 20 cm de diâmetro, contendo água em uma profundidade de 30 cm, a uma temperatura de 24±1º C. Durante o teste não foi necessária a adição de massa extra no cilindro afim de se evitar a flutuação do animal.

Resultados e Discussão

Conforme os resultados observados no teste de campo aberto: parâmetros ambulação (F=1,910, p=0,141), *rearing* (F=1,476, p= 0,233) *e* tempo de imobilidade

(F=0,494, p= 0,687) não foi observada diferença significativa entre os grupos avaliados. Portanto, a lesão com 6-OHDA não alterou a atividade motora dos animais.

O teste de natação forçada (Figura1) foi utilizado para avaliar o comportamento tipo depressivo dos animais. No parâmetro tempo de imobilidade, observou-se que o grupo 6-OHDA/salina apresentou tempo de imobilidade maior se comparado aos grupos SHAM/salina, SHAM/OP e 6-OHDA/OP (F= 5,453; p=0,0028). O grupo 6-OHDA/salina teve um tempo de natação menor quando comparado aos demais grupos (F= 8,146; p=0,002).

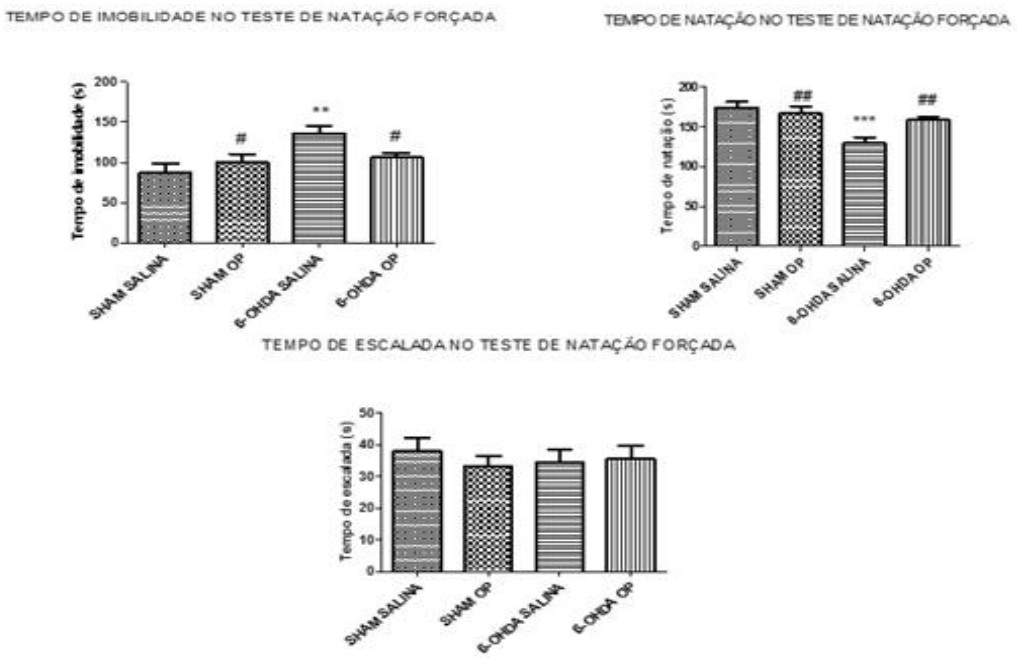


Figura 1. Gráficos do Teste Natação Forçada. Os dados obtidos foram expressos em média ± o erro padrão da média sendo que as diferenças entre os grupos eram consideradas significantes quando p≤ 0,05.

O teste de preferência à sacarose (Figura 2) é utilizado para investigar a presença de anedonia. Comparando-se os resultados obtidos no consumo de sacarose do grupo SHAM/salina e do grupo 6-OHDA/salina, pode-se dizer que a lesão com 6-OHDA causou um comportamento tipo depressivo (F= 6,402; p=0,001). Quanto ao consumo total de líquidos, não houve diferença significativa entre os grupos (F= 0,3125; p= 0,8162). Estes resultados em conjunto com os resultados obtidos no teste de natação forçada confirmam o desenvolvimento do comportamento tipo depressivo ocasionado pela ação da neurotoxina.

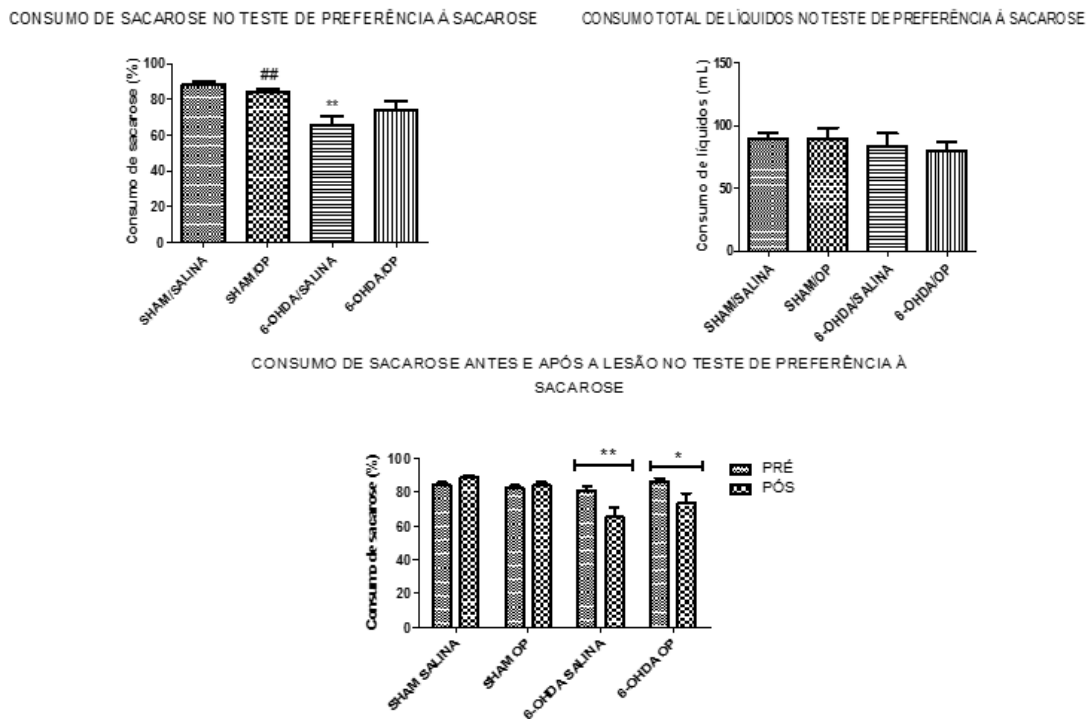


Figura 2. Gráficos do Teste Preferência à Sacarose. Os dados obtidos foram expressos em média ± o erro padrão da média sendo que as diferenças entre os grupos eram consideradas significantes quando p≤ 0,05.

Conclusões

A lesão bilateral na substância negra pars compacta (SNpc) induziu um comportamento tipo depressivo, mas não alterou a atividade motora do animal. Além disso, supõe-se que a suplementação com ácidos graxos ω-3 ofereceu uma resposta neuroprotetora frente às alterações comportamentais (para certificar-se é necessário realizar estudos histológicos).

Agradecimentos

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Referências

BOUSQUET, M. et al. **Beneficial effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid on toxin-induced neuronal degeneration in an animal model of Parkinson's disease**. The FASEB journal,v. 22, n. 4, p. 1213–1225, 2008.

CALABRESI P., PICCONI B., PARNETTI L., DI FILIPPO M. **A convergent model for cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance**. Lancet. 2006.

DICKSON D. W., FUJISHIRO H., DELLEDONNE A., JOSEPHS K. A., FRIGERIO R., et al. **Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease.** Parkinsonism Relat Disord. 2009.

SCHULBERG H. C., KATON W., SIMON G. E., RUSH A. J. **Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines.** Arch Gen Psychiatry. 1998.