

EFEITO DO 17 β -ESTRADIOL NO MODELO DE LESÃO MEDULAR POR COMPRESSÃO EM RATOS

Caroline Fredrich Dourado Pinto ¹; Raquel do Nascimento de Souza ² & Magda Alves de Medeiros ³

1. Bolsista PIBIC, Discente do Curso de Zootecnia, IZ/UFRRJ; 2. Aluna de Pós - graduação do Programa Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, 3 Professora de Fisiologia do DCF/IB/UFRRJ.

Palavras-chave: 17 β -Estradiol; neuroinflamação; lesão medular.

Introdução

Apesar dos grandes avanços que foram obtidos nos últimos anos sobre o entendimento da complexa fisiopatologia das lesões medulares e das diversas pesquisas para desenvolver terapias neuroprotetoras ou neuroregeneradoras, a reabilitação total dos pacientes humanos e animais ainda está longe de ser conquistada. Desta forma, se faz necessário o estudo do efeito de possíveis terapias sobre esta condição. Diversos estudos têm demonstrado que o 17 β -estradiol (estrogênio) apresenta ação neuroprotetora tanto espinal como supraespinal, agindo em múltiplos aspectos em lesões traumáticas e neurodegenerativas. Portanto, é um agente em potencial no tratamento de lesões medulares por ser um hormônio endógeno e por apresentar ação multifatorial. Entretanto, a dose e a janela terapêutica de administração do 17 β -estradiol para o tratamento da lesão medular experimental ainda não está estabelecida, bem como é necessário elucidar os seus mecanismos de ação.

O objetivo desse trabalho é avaliar se o 17 β -estradiol promove neuroproteção na medula espinal atenuando os danos secundários que ocorrem após o insulto inicial e se este efeito acarreta na recuperação locomotora em ratas ovariectomizadas (CHAOVIPOCH et al., 2006). Neste projeto foi estudado se o tratamento com 17 β -estradiol protege a medula espinal evitando morte celular neuronal e se essa proteção é por alteração do processo inflamatório, principal fator neurodegenerativo após uma lesão medular (SRIBNICK et al., 2005). Para isso foi realizado uma análise comportamental verificando se esse hormônio esteroidal é capaz de promover recuperação locomotora após a lesão medular por compressão.

Metodologia

Todos os procedimentos realizados neste projeto foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Inicialmente as ratas foram submetidas à ovariectomia bilateral (remoção dos ovários). Após uma semana de recuperação, os animais foram submetidos à lesão medular moderada por compressão.

Cirurgia de lesão medular - Os animais foram inicialmente anestesiados com ketamina (75mg/kg, i.p.) e xilasina (25mg/kg, i.p.). Realizou-se posteriormente uma tricotomia extensa do dorso de aproximadamente 4 a 5 cm sobre os processos espinhosos (de T10 a L2), possibilitando a abertura de um pequeno orifício de 2 mm de diâmetro na região caudal do processo espinhoso T10 através do auxílio de uma furadeira dental. A lesão por compressão na medula dos ratos foi gerada com a utilização de um cateter fogarty do tipo 2 conectado a uma microseringa Hamilton de 50 μ L de solução salina 0,9%. A ponta do cateter, em forma de balão, foi introduzida pelo orifício de 2 mm produzido no espaço epidural e avançado cranialmente por 1 cm, para que o centro do balão ficasse entre T8-T9. Em seguida, o balão foi inflado com um volume definido de 15 μ L e após 5 minutos foi removido. Imediatamente após o procedimento cirúrgico de lesão medular os animais receberam uma dose profilática de antibiótico (Pentabiótico, 40.000U/kg, s.c.).

Após a lesão medular os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos:

1. TRATADO (OVX+E2): Os animais deste grupo foram tratados com a dose suprafisiológica de 17 β -estradiol por via subcutânea 15 minutos após a lesão medular por compressão;

2. CONTROLE (OVX+ÓLEO): Os animais deste grupo receberam o veículo (óleo) por via subcutânea 15 min após a lesão medular por compressão;

Resultados e Discussão

O tratamento com estradiol melhorou, de forma significativa, a capacidade locomotora dos animais no 14^o e 21^o dia após a lesão medular em relação aos animais tratados com óleo (controle). Sendo que no 14^o dia o valor estatístico foi $p < 0,01$ e no 21^o foi $p < 0,001$. A análise estatística foi feita através da Anova de duas vias para medidas repetidas, seguida pelo pós-teste Bonferroni. Foram analisados quatro animais tratados com óleo e três animais tratados com estradiol. No primeiro dia após a lesão os animais apresentaram paraplegia, sendo atribuídos baixos índices na escala BBB (0) o que pela tabela significa que os animais não foram capazes de suportar o próprio peso pelos membros posteriores.

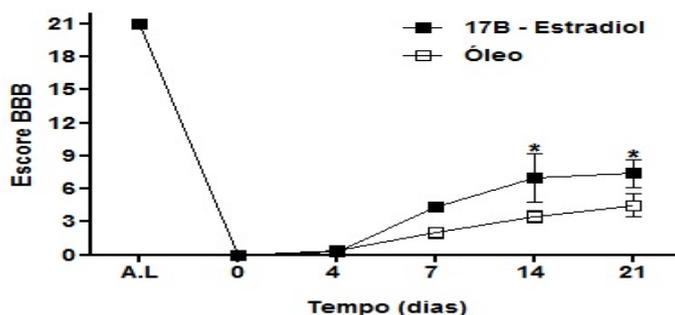


Figura 1: Análise do teste comportamental BBB. Os animais após serem submetidos à lesão medular por compressão e ao tratamento com 17 β -estradiol ou óleo realizaram o teste comportamental do BBB para avaliação da sua capacidade locomotora por 21 dias. *Indica que houve diferença significativa entre os grupos no tempo analisado $p < 0,05$.

Conclusão

Os resultados demonstram que o tratamento com 17 β -estradiol parece ser efetivo, já que, o grupo tratado com 17 β -estradiol apresentou uma capacidade locomotora superior ao grupo controle que recebeu apenas a administração de óleo. Apesar dos resultados indicarem uma melhora em decorrência do tratamento, mais análises devem ser realizadas para elucidação dos possíveis mecanismos envolvidos.

Referências Bibliográficas

- CHAOVIPOCH, P., JELKS, K. A. B., GERHOLD, L. M., WEST, E. J., CHONGTHAMMAKUN, S. E. FLOYD, C. L. 17 β -estradiol is protective in spinal cord injury in post- and premenopausal rats. *J. Neurotrauma* (2006) 23(6): 830-852.
- SRIBNICK, E. A.; WINGRAVE, J. M., MATZELLE, D. D., WILFORD, G. G., RAY, S. K. e BANIK, N. L. Estrogen attenuated markers of inflammation and decreased lesion volume in acute spinal cord injury in rats. *J. Neurosci. Res.* (2005) 82:283–293.