

IMPACTO DO HIPERTIREOIDISMO E DA ADMINISTRAÇÃO DE RESVERATROL NA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

VINÍCIUS TONIOLLI¹; LARA VALENTE FARIAS²; JOSIANE STOLTZENBURG²;
ANA CAROLINA TEIXEIRA DE OLIVEIRA²; JUCIMARA BALDISSARELLI³

¹Universidade Federal de Pelotas – vinitoniolli@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – laravalente2@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – josi.tonelcosta@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – teixeiradeoliveiraana@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – jucimarabaldissarelli@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo caracteriza-se por uma hiperfunção da glândula tireoide, cujas manifestações clínicas mais frequentes incluem taquicardia, tremores, pele quente e úmida, hiperatividade, irritabilidade, intolerância ao calor, fadiga e perda de peso (LEE; PEARCE, 2023). O distúrbio acomete até 2% da população feminina, com frequência cerca de dez vezes menor em indivíduos do sexo masculino (LOSCALZO et al., 2024) e traz uma série de alterações patológicas, dentre elas o aumento da atividade da enzima acetilcolinesterase já foi demonstrado (KOOHESTANI; BROWN; MEISAMI, 2012).

A enzima acetilcolinesterase (AChE) regula, na fenda sináptica, a concentração de acetilcolina (ACh), que é um neurotransmissor essencial para a homeostase do sistema nervoso (SOREQ; SEIDMAN, 2010). Conforme VON BERNHARDI et al. (2005), acredita-se que a concentração de AChE no sangue é um biomarcador potencialmente estável para a investigação de distúrbios neurodegenerativos. Um aumento da AChE está, então, associado à redução da eficiência da neurotransmissão colinérgica, contribuindo para o comprometimento cognitivo progressivo e outras disfunções neurológicas (SCHMARTZ et al., 2009).

A administração de resveratrol mostrou-se capaz de atenuar a disfunção colinérgica e deterioração cognitiva, ao prevenir a elevação dos níveis de AChE (SCHMARTZ et al., 2009), contudo, pouco se sabe sobre seus efeitos nos distúrbios tireoidianos. De acordo com SHAITO et al. (2020) e ZHOU et al. (2017), o resveratrol é um polifenol natural com um amplo espectro de propriedades terapêuticas, incluindo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Esse polifenol é encontrado na natureza nas suas formas isoméricas *cis* e *trans*, sendo que o isômero *trans* é o mais estável e abundante e é associado aos seus inúmeros benefícios à saúde YOSHINAGA et al. (2024).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade de AChE no sistema nervoso central de ratos com hipertireoidismo e a influência do resveratrol na concentração desta enzima.

2. METODOLOGIA

O experimento obteve aprovação da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) sob o nº de protocolo 12594-2020. Foram utilizados 30 ratos *Wistar* machos com 60 dias de idade, provenientes do Biotério Central da UFPel. Os animais foram divididos em 3 grupos: Controle, Hipertireoidismo e Hipertireoidismo+Resveratrol. Para a indução

do hipertireoidismo, a L-tiroxina foi administrada na água de beber dos animais a uma concentração de 1.2 mg/100mL, durante os 30 dias de execução do protocolo experimental (BALDISSARELLI et al. 2016). Já o resveratrol, foi administrado a uma concentração de 50 mg/kg, via gavagem oral (DE SOUZA CARDOSO et al., 2021). Os animais do grupo Controle e Hipertireoidismo receberam apenas solução salina.

Após o período experimental, os animais foram submetidos à eutanásia sob atmosfera de isoflurano e o cérebro dissecado para posterior utilização nos testes. A atividade da AChE foi determinada espectrofotometricamente a partir da hidrólise da acetilcolina, conforme método de ELMMAN et al. (1961), no córtex e no hipocampo de todos os animais. A determinação de proteínas ocorreu pelo método de Bradford (1976).

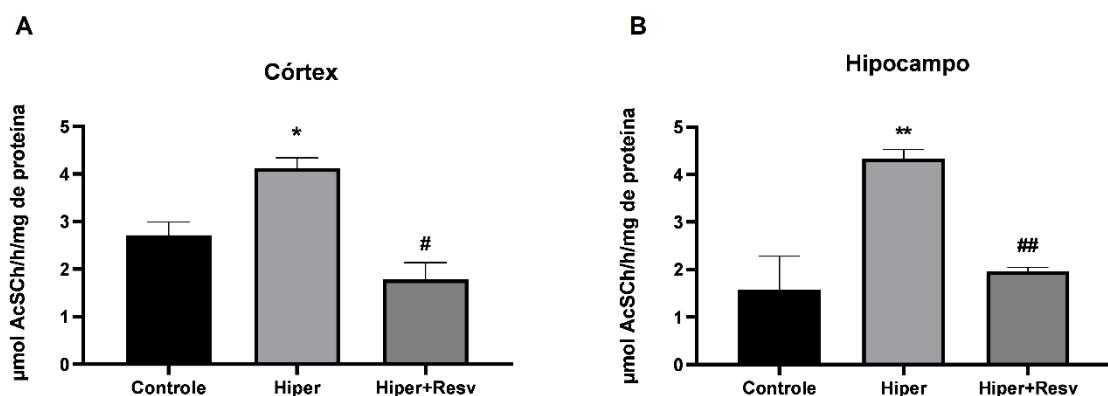
Os dados foram avaliados por análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste *post hoc* de Tukey, sendo $p \leq 0,05$ considerado como diferença significativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) foi avaliada no córtex e no hipocampo de ratos submetidos ao modelo experimental de hipertireoidismo. Observamos um aumento significativo da atividade enzimática nas duas estruturas cerebrais analisadas no grupo Hipertireoidismo em comparação com o grupo controle. O resveratrol foi capaz de prevenir este aumento, mantendo os níveis de atividade próximos aos observados nos animais controle. Esses achados sugerem que o hipertireoidismo promove uma hiperativação da via colinérgica cortical e hipocampal e que, o resveratrol exerce um efeito modulador, possivelmente associado às suas propriedades antioxidantes (SHAITO et al., 2020) e regulatórias sobre sistemas de sinalização, incluindo a modulação de enzimas e receptores envolvidos na neurotransmissão (FOUDAH et al., 2023).

Ainda, nossos resultados se alinham com estudos prévios (DE SOUZA CARDOSO et al., 2021) que demonstram que disfunções da tireoide, promovem aumento da atividade da AChE no córtex e hipocampo, enquanto a administração de resveratrol foi capaz, de prevenir essa elevação. Ainda, em modelos de diabetes induzida por estreptozotocina, o resveratrol previu o déficit de memória e elevação da atividade da AChE nas mesmas estruturas cerebrais as quais analisamos (SCHMATZ et al., 2009).

Figura 1. Atividade da AChE no córtex e hipocampo.



Atividade da AChE no córtex (A) e hipocampo (B) de ratos submetidos ao hipotireoidismo e tratados com resveratrol. Os valores estão expressos como média \pm erro padrão. Diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo Controle são indicadas por * ($p<0,05$) e ** ($p<0,01$), enquanto diferenças em relação ao grupo Hiper são expressas por # ($p<0,05$) e ##

4. CONCLUSÕES

À luz dos dados apresentados, pode-se concluir que este estudo introduz uma abordagem inovadora ao explorar a modulação da atividade da acetilcolinesterase no contexto do hipertireoidismo, destacando o potencial efeito neuroprotetor do resveratrol. Os resultados ampliam a compreensão dos mecanismos neuroquímicos envolvidos e fornecem subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDISSARELLI, J. et al. Quercetin changes purinergic enzyme activities and oxidative profile in platelets of rats with hypothyroidism. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Paris, v. 84, n. 1, p. 1849–1857, 2016.

DE SOUZA CARDOSO, J. et al. Neuroprotection elicited by resveratrol in a rat model of hypothyroidism: Possible involvement of cholinergic signaling and redox status. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Shannon, v. 524, n. 1, p. 111157–111157, 8 jan. 2021.

ELMMAN, G. et al. A new and rapid colorimetric of acetylcholinesterase determination. **Biochemical Pharmacology**, Amsterdam, v. 7, n. 1, p. 88–95, 1961.

FOUDAH, A. I. et al. Anticholinergic effect of resveratrol with vitamin E on scopolamine-induced Alzheimer's disease in rats: Mechanistic approach to prevent inflammation. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 14, n. 1, 2023.

KOOHESTANI, F.; BROWN, C. M.; MEISAMI, E. Differential effects of developmental hypo- and hyperthyroidism on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the spinal cord of developing postnatal rat pups. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [s.l.], v. 30, n. 7, p. 570–577, 2012.

LEE, S. Y.; PEARCE, E. N. Hyperthyroidism: A Review. **JAMA**, Chicago, v. 330, n. 15, p. 1472–1472, 2023.

LOSCALZO, J. et al. **Medicina Interna de Harrison**. Porto Alegre: AMGH, 2024.

SCHMATZ, R. et al. Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 610, n. 1-3, p. 42–48, 2009.

SHAITO, A. et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 6, 2020.

SOREQ, H.; SEIDMAN, S. Acetylcholinesterase — new roles for an old actor. **Nature Reviews Neuroscience**, Londres, v. 2, n. 4, p. 294–302, 2001.

VON BERNHARDI, R. et al. Blood Cells Cholinesterase Activity in Early Stage Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, Basel, v. 19, n. 4, p. 204–212, 2005.

YOSHINAGA, M. et al. Photoisomerization pathways of *trans*-resveratrol. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [s.l.] v. 26, n. 36, p. 24179–24188, 2024.

ZHOU, Z. et al. Anti-inflammatory activity of resveratrol prevents inflammation by inhibiting NF-κB in animal models of acute pharyngitis. **Molecular Medicine Reports**, Atenas, v. 17, n. 1, p. 1269-1274, 2017.