

24. Neurociências

INIBIÇÃO DE MATRIZ DE METALOPROTEINASES 2 E 9 NA PREVENÇÃO DO PREJUÍZO COGNITIVO INDUZIDO PELA MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM RATOS WISTAR

TASHIRO, M. H., BARICHELLO, T., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., QUEVEDO, J.

michaelhikaru@hotmail.com, tba@unesc.net, jsg@unesnet, lrs@unesc.net, quevedo1@terra.com.br

Palavras-chave: Metaloproteinase 2-9, meningite, Streptococcus pneumoniae, barreira hematoencefálica, memória

Introdução

A meningite pneumocócica é uma doença clínica relevante caracterizada por uma reação inflamatória intensa nos espaços subaracnóide e ventricular, levando a quebra da barreira hematoencefálica (BHE), perda auditiva e comprometimento cognitivo. As matrizes de metaloproteinases (MMPs) são capazes de degradar os componentes da lamina basal, contribuindo assim para os danos na BHE e as lesões neuronais. O objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos dos inibidores de MMP-2, MMP-9 e MMP-2/9 sobre a integridade da BHE, a aprendizagem e a memória em ratos Wistar adultos submetidos à meningite pneumocócica.

demonstraram prevenção na memória de habituação e melhoraram a retenção de memória de curto e longo prazo em testes de reconhecimento de objetos.

Conclusão

Novas investigações são necessárias para fornecer suporte à utilização dos inibidores de MMP como alternativa de tratamento para meningite bacteriana, no entanto, estes resultados sugerem que o modelo de meningite pode ser uma boa ferramenta de pesquisa para estudar os mecanismos biológicos envolvidos nas alterações comportamentais associadas com meningite pneumocócica.

Metodologia

Os animais foram submetidos a uma injeção na cisterna magna com uma agulha de calibre 23, os animais receberam 10 µL de solução salina estéril como placebo ou um volume equivalente de suspensão de *K. pneumoniae* com uma concentração de 5x10⁹ UFC/mL. Os ratos foram divididos aleatoriamente em grupos controle e meningite que receberam tratamento adjuvante com inibidores de MMP-2, MMP-9 ou MMP-2/9 além do tratamento com Ceftriaxona 100 mg/kg, via intraperitoneal no grupo meningite duas vezes ao dia durante 7 dias. Foram avaliados 10 dias após a indução da meningite a integridade da BHE, e realizados os testes comportamentais de habituação ao campo aberto e tarefa de reconhecimento de objetos.

Referências Bibliográficas

MOOK-KANAMORI BB; GELDHOF M; VAN der POLL T; Van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24: 557-91.

LEPPERT D; LINDBERG RLP; KAPPOS L; LEIB SL. Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *Brain Research Reviews.* 2001; 36: 249-57.

MOREILLON P e MAJCHERCZYK PA. Proinflammatory activity of cell-wall constituents from gram-positive bacteria. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 632-41.

SHAPIRO S; Miller A; LAHAT N; LERNER A. Expression of matrix metalloproteinases, sicam-1 and il-8 in csf from children with meningitis. *J Neurol Sci.* 2003; 206: 43-8.

Resultados e Discussão

O tratamento adjuvante com inibidores de MMP-2 ou MMP-2/9 preveniu o rompimento da BHE no hipocampo, e os tratamentos com os inibidores de MMP-2, MMP-9 e MMP-2/9 preveniu o rompimento da BHE no córtex pré-frontal. Dez dias após a indução da meningite, os animais que receberam o tratamento adjuvante com o inibidor da MMP-2/9

Fonte Financiadora

CNPQ, FAPESC, UNESC e INCT-TM (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina).

AUMENTO DE DANO À LÍPIDIO EM PARTICULAS SUBMITOCONDRIAS DE LINFÓCITOS DE PACIENTES BIPOLARES DURANTE UM EPISÓDIO DE DEPRESSÃO

CALEGARI, L. F., VALVASSORI, S. S., STECKERT, A. V., VARELA, R. B., QUEVEDO, J.

leticiafc@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, amandasteckert@yahoo.com.br, roger.varela@hotmail.com, quevedo1@terra.com.br

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mania, depressão, estresse oxidativo.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno mental crônico, muitas vezes incapacitante, envolvendo sintomas maníacos tipicamente precedidos e intercedidos por episódios depressivos^{1,2}. Vários estudos têm demonstrado que o stress oxidativo e disfunções mitocondriais podem estar envolvidos no TB³. O objetivo do presente estudo foi avaliar parâmetros de estresse oxidativo entre indivíduos com TB durante episódios de depressão e eutímia, em partículas submitocondriais de linfócitos do sangue periférico.

Metodologia

estudo com desenho tipo caso-controle, composto por 17 pacientes com depressão bipolar e 34 bipolares eutímicos. O diagnóstico foi realizado pela Entrevista Clínica Estruturada para Distúrbios do DSM (SCID-I) e confirmado por entrevista psiquiátrica. Os dois grupos foram pareados por gênero, idade atual, idade ao primeiro episódio e idade em que foi feito o diagnóstico. Após a venopunção, foram isolados linfócitos e destes extraído as suas partículas submitocondriais para avaliação do radical superóxido⁴ e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)⁵, o primeiro trata-se uma espécie reativa de oxigênio e o segundo um indicador de danos para os lipídeos. Para as comparações entre grupos foi empregado o teste t de Student.

Resultados e Discussão

Não foi observado diferença significativa entre os grupos quando avaliado os níveis de superóxido mitocondrial nos linfócitos dos pacientes. Entretanto houve um aumento nos níveis de TBARS mitocondrial dos linfócitos nos paciente deprimidos quando comparado com os pacientes eutímicos.

Conclusão

Nossos resultados apóiam a noção de que o episódio depressivo bipolar ocorre com danos temporários aos lipídios e que este dano é um fator associado a disfunções mitocondriais.

Referências Bibliográficas

1. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Lklerman G. The enduring psychological consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993; 150:720-7.
2. Yuan-Who C, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry*. 1996; 39:896-9.
3. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000; 2:180-90.
4. Boveris A. Determination of the production of superoxide radicals and hydrogen peroxide in mitochondria. *Methods in Enzymology*. 1984; 105:429-35.
5. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in Enzymology*. 1990; 186:407-21

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC

AUMENTO DE DANO À LÍPIDIO EM PARTICULAS SUBMITOCONDRIAS DE LINFÓCITOS DE PACIENTES BIPOLARES DURANTE UM EPISÓDIO DE DEPRESSÃO

CALEGARI, L. F., VALVASSORI, S. S., STECKERT, A. V., VARELA, R. B., QUEVEDO, J.

leticiafc@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, amandasteckert@yahoo.com.br, roger.varela@hotmail.com, joaoquevedo@unesc.net

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mania, depressão, estresse oxidativo.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno mental crônico, muitas vezes incapacitante, envolvendo sintomas maníacos tipicamente precedidos e intercedidos por episódios depressivos^{1,2}. Vários estudos têm demonstrado que o stress oxidativo e disfunções mitocondriais podem estar envolvidos no TB³. O objetivo do presente estudo foi avaliar parâmetros de estresse oxidativo entre indivíduos com TB durante episódios de depressão e eutímia, em partículas submitocondriais de linfócitos do sangue periférico.

Metodologia

Estudo com desenho tipo caso-controle, composto por 17 pacientes com depressão bipolar e 34 bipolares eutímicos. O diagnóstico foi realizado pela Entrevista Clínica Estruturada para Distúrbios do DSM (SCID-I) e confirmado por entrevista psiquiátrica. Os dois grupos foram pareados por gênero, idade atual, idade ao primeiro episódio e idade em que foi feito o diagnóstico. Após a venopunção, foram isolados linfócitos e destes extraído as suas partículas submitocondriais para avaliação do radical superóxido⁴ e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)⁵, o primeiro trata-se uma espécie reativa de oxigênio e o segundo um indicador de danos para os lipídeos. Para as comparações entre grupos foi empregado o teste t de Student.

Resultados e Discussão

Não foi observado diferença significativa entre os grupos quando avaliado os níveis de superóxido mitocondrial nos linfócitos dos pacientes. Entretanto houve um aumento nos níveis de TBARS mitocondrial dos linfócitos nos paciente deprimidos quando comparado com os pacientes eutímicos.

Conclusão

Nossos resultados apóiam a noção de que o episódio depressivo bipolar ocorre com danos temporários aos lipídios e que este dano é um fator associado a disfunções mitocondriais.

Referências Bibliográficas

1. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Lklerman G. The enduring psychological consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993; 150:720-7.
2. Yuan-Who C, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry*. 1996; 39:896-9.
3. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000; 2:180-90.
4. Boveris A. Determination of the production of superoxide radicals and hydrogen peroxide in mitochondria. *Methods in Enzymology*. 1984; 105:429-35.
5. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in Enzymology*. 1990; 186:407-21

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC

INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM INIBIDORES DE PKC EM RATAS WISTAR

BIANCHINI, G., VALVASSORI, S. S., BORGES, C. P., VARELA, R. B., QUEVEDO, J.

gui.b_@hotmail.com, samirasv@yahoo.com.br, cenitaborges@gmail.com, roger.varela@hotmail.com, joq@unesnet

Palavras-chave: Transtorno bipolar, tamoxifeno, hipericina, pkc

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é caracterizado por mudanças recorrentes do humor, apresentando episódios maníacos e depressivos. Há mais de 50 anos, desde a identificação dos efeitos antimaniacos de lítio (Li) e ainda não foi desenvolvido outro fármaco específico para o tratamento do TB¹. Um dos alvos moleculares do Li é a inibição da proteína quinase C (PKC). A PKC regula principalmente morte celular, excitação neuronal e liberação de neurotransmissores. Evidências pré-clínicas e clínicas têm demonstrado que o tamoxifeno (TMX), inibidor de PKC possui efeitos antimaniacos, sugerindo seu potencial como possível estabilizador do humor². Entretanto, algumas referências demonstram uma diminuição dos níveis de PKC em pacientes depressivos³. Além de inibir PKC, o TMX possui efeito anti-estrogênico⁴. O hormônio estrogênio é responsável pela modulação e crescimento neuronal, e liberação de neurotransmissores, o que destaca sua importância na modulação do humor⁵. Sendo assim, tem sido discutido se a administração crônica de TMX pode causar alterações comportamentais do tipo depressivas em longo prazo devido aos seus mecanismos de ação. O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da administração crônica de TMX e hipericina, um inibidor específico de PKC, sobre os parâmetros comportamentais de atividade locomotora, ansiedade e comportamento do tipo depressivo em ratas.

Metodologia

No presente estudo foram utilizadas ratas Wistar jovens adultas, pesando entre 250-300g. As ratas receberam durante 28 dias via oral, por gavagem, TMX, hipericina ou água. Um dia após o término do tratamento, foram realizados os testes comportamentais de campo aberto, nado forçado e labirinto em cruz elevada. Imediatamente após os testes, os animais foram mortos por decapitação, o cérebro dissecado em córtex frontal, hipocampo, núcleo acumbens e estriado para posterior análise de dano a lipídio e proteína pelas técnicas de

TBARS e carbonil, respectivamente. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA seguido por post hoc de Tukey.

Resultados e Discussão

Nas análises comportamentais, não houve diferença significativa em nenhum tratamento quando comparado ao controle em todos os testes avaliados. Os resultados das análises bioquímicas mostraram que a administração crônica de TMX protegeu o cérebro contra o dano a lipídio no núcleo accumbens e estriado, enquanto a hipericina diminuiu os níveis de TBARS no hipocampo, núcleo accumbens e estriado. Foi demonstrado que, no córtex frontal, o tratamento com TMX e hipericina diminuíram o dano à proteína, ao passo que apenas a hipericina diminuiu os níveis de proteínas carboniladas no estriado.

Conclusão

Com os dados apresentados, podemos sugerir que a inibição da PKC em longo prazo, através da administração do TMX e da hipericina, além de não causar comprometimento comportamental, apresentaram efeitos antioxidantes no cérebro dos animais.

Referências Bibliográficas

1. Gueddes TR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381: 1672–1682.
2. Zarate CA, Manji HK. Protein Kinase C Inhibitors: Rationale for Use and Potential in the Treatment of Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2009; 23(7): 569–582.
3. Shelton RC. The Molecular Neurobiology of Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2007; 30(1): 1–11.
4. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ, Mershon J, Mitlak BH, Powles

T, Veronesi U, Vogel V, Wickerham DL. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013; 381: 1827–1834.

5. Fernandez JW, Grizzell JA, Wecker L. The role of estrogen receptor β and nicotinic cholinergic receptors in postpartum depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013; 40: 199–206.

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC.

INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM INIBIDORES DE PKC EM RATAS WISTAR

BIANCHINI, G., VALVASSORI, S. S., BORGES, C. P., VARELA, R. B., QUEVEDO, J.

gui.b_@hotmail.com, samirasv@yahoo.com.br, cenitaborges@gmail.com, roger.varela@hotmail.com, joq@unesnet

Palavras-chave: Transtorno bipolar, tamoxifeno, hipericina, pkc

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é caracterizado por mudanças recorrentes do humor, apresentando episódios maníacos e depressivos. Há mais de 50 anos, desde a identificação dos efeitos antimaniacos de lítio (Li) e ainda não foi desenvolvido outro fármaco específico para o tratamento do TB¹. Um dos alvos moleculares do Li é a inibição da proteína quinase C (PKC). A PKC regula principalmente morte celular, excitação neuronal e liberação de neurotransmissores. Evidências pré-clínicas e clínicas têm demonstrado que o tamoxifeno (TMX), inibidor de PKC possui efeitos antimaniacos, sugerindo seu potencial como possível estabilizador do humor². Entretanto, algumas referências demonstram uma diminuição dos níveis de PKC em pacientes depressivos³. Além de inibir PKC, o TMX possui efeito anti-estrogênico⁴. O hormônio estrogênio é responsável pela modulação e crescimento neuronal, e liberação de neurotransmissores, o que destaca sua importância na modulação do humor⁵. Sendo assim, tem sido discutido se a administração crônica de TMX pode causar alterações comportamentais do tipo depressivas em longo prazo devido aos seus mecanismos de ação. O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da administração crônica de TMX e hipericina, um inibidor específico de PKC, sobre os parâmetros comportamentais de atividade locomotora, ansiedade e comportamento do tipo depressivo em ratas.

Metodologia

No presente estudo foram utilizadas ratas Wistar jovens adultas, pesando entre 250-300g. As ratas receberam durante 28 dias via oral, por gavagem, TMX, hipericina ou água. Um dia após o término do tratamento, foram realizados os testes comportamentais de campo aberto, nado forçado e labirinto em cruz elevada. Imediatamente após os testes, os animais foram mortos por decapitação, o cérebro dissecado em córtex frontal, hipocampo, núcleo acumbens e estriado para posterior análise de dano a lipídio e proteína pelas técnicas de

TBARS e carbonil, respectivamente. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA seguido por post hoc de Tukey.

Resultados e Discussão

Nas análises comportamentais, não houve diferença significativa em nenhum tratamento quando comparado ao controle em todos os testes avaliados. Os resultados das análises bioquímicas mostraram que a administração crônica de TMX protegeu o cérebro contra o dano a lipídio no núcleo accumbens e estriado, enquanto a hipericina diminuiu os níveis de TBARS no hipocampo, núcleo accumbens e estriado. Foi demonstrado que, no córtex frontal, o tratamento com TMX e hipericina diminuíram o dano à proteína, ao passo que apenas a hipericina diminuiu os níveis de proteínas carboniladas no estriado.

Conclusão

Com os dados apresentados, podemos sugerir que a inibição da PKC em longo prazo, através da administração do TMX e da hipericina, além de não causar comprometimento comportamental, apresentaram efeitos antioxidantes no cérebro dos animais.

Referências Bibliográficas

1. Gueddes TR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381: 1672–1682.
2. Zarate CA, Manji HK. Protein Kinase C Inhibitors: Rationale for Use and Potential in the Treatment of Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2009; 23(7): 569–582.
3. Shelton RC. The Molecular Neurobiology of Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2007; 30(1): 1–11.
4. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ, Mershon J, Mitlak BH, Powles

T, Veronesi U, Vogel V, Wickerham DL. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013; 381: 1827–1834.

5. Fernandez JW, Grizzell JA, Wecker L. The role of estrogen receptor β and nicotinic cholinergic receptors in postpartum depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013; 40: 199–206.

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC.

INIBIÇÃO DE INDOLEAMINA 2,3-DIOXIGENASE IMPEDE DEFICIE COGNITIVO EM RATOS WISTAR ADULTOS SUBMETIDOS A MENINGITE PNEUMOCÓCICA

ELIAS, S. G., BARICHELLO, T., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., QUEVEDO, J.

sg@unesc.net, tba@unesc.net, jsg@unesc.net, lrs@unesc.net, quevedo1@terra.com.br

Palavras-chave: Meningite, citocinas, quimiocinas, memória, streptococcus pneumoniae, indoleamina 2,3-dioxigenase

Introdução

Streptococcus pneumoniae é uma comum causadora da meningite bacteriana, apresentando elevada taxa de mortalidade e sequelas neurológicas a longo prazo em cerca de 50% de adultos sobreviventes. Componentes pneumocócicos são mediadores pró-inflamatórios que induzem as células do sistema imune inato a iniciar a produção de citocinas e quimiocinas assim como a expressão de moléculas co-estimuladoras. Essas citocinas ativam a enzima metabólica indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) que é amplamente expressa em todos os tecidos. IDO na microglia cataboliza o aminoácido l-triptofano a quinurenina que é posteriormente metabolizada em uma sucessão de novos compostos que possuem propriedades neurotóxicas. Um desses metabólitos, o ácido quinolinico, leva ao estresse oxidativo nos sinaptossomos do cérebro de ratos, e a exposição de neurônios humanos durante longos períodos a esse ácido leva a modificações na ultra-estrutura dentrítica. Paralelamente, macrófagos e microglias presentes no sistema nervoso central (SNC), podem converter l-triptofano em ácido quinolinico neurotóxico em condições de doenças

Metodologia

O experimento foi realizado em duas etapas. Na primeira os animais foram divididos em quatro grupos: grupo sham, grupo sham tratados com inibidor de IDO, grupo meningite e grupo meningite tratados com inibidor de IDO. Os animais foram mortos em 24 horas após a indução da meningite para contagem de leucócitos e dosagem de tnf- α , il-4, il-6, il-10 e cinc-1. Na segunda etapa os animais foram mortos 10 dias após a indução da meningite. Os animais foram submetidos a testes comportamentais com posterior dosagem de citocinas.

Resultados e Discussão

Na primeira etapa do experimento, os animais induzidos apenas a meningite apresentaram um aumento significativo no número médio de leucócitos contidos no líquido cefalorraquidiano em comparação com os animais dos demais grupos inclusive grupo meningite tratado com inibidor de IDO. Para a dosagem de citocinas, tnf- α , il-6 e cinc-1 apresentaram um aumento significativo comparado ao grupo sham, no entanto o grupo meningite tratado com o inibidor de IDO apresentou significativa redução nos níveis de tnf- α e cinc-1. Na segunda etapa do experimento, os animais do grupo meningite apresentaram uma taxa de sobrevivência superior a 50 % enquanto que os animais tratados com o inibidor demonstraram pouco mais de 29 %. No teste de esquiiva inibitória de múltiplos treinos os animais do grupo sham e sham tratado com inibidor demonstraram uma redução significativa na atividade horizontal e exploratória na sessão teste em comparação com a sessão treino, indicando preservação da memória. No entanto para o grupo meningite, não houve diferença estatística entre a sessão teste e treino, indicando dano a memória aversiva, comtrapondo-se a esse quadro, os animais induzidos a meningite e tratados com o inibidor, demonstraram preservação da memória, sendo indicado pela significância entre as sessões treino e teste. Sequelas neurológicas em pacientes sobreviventes à meningite pneumocócica ocorrem em cerca de 30 a 52 %, o que corrobora com nossos resultados. Para os níveis de citocinas, tnf- α , il-6 e cinc-1 não apresentaram significativa alteração no grupo meningite. Os níveis de il-4 e il-10 foram aumentados no grupo meningite em comparação com o Grupo Sham

Conclusão

Estes resultados demonstram o duplo efeito do inibidor de IDO em modelo animal de meningite pneumocócica, uma vez que prejudicou a sobrevivência dos animais assim como produziu efeitos benéficos incluindo a atividade anti-inflamatória e neuroproteção contra défices comportamentais

Referências Bibliográficas

van de BEEK D, SCHMAND B, de GANS J, et al. J Infect Dis 2002;186(7):1047-52.

BARICHELO T, GENEROSO JS, Silvestre C, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31(8):2005-9.

BARICHELO T, dos Santos I, Savi GD, et al. J Neuroimmunol 2010;221(1-2):42-5.

Fonte Financiadora

Essa pesquisa foi financiada por CNPQ, FAPESC, FAPEMIG, UNESC e INCT-TM (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina).

INIBIDORES DE HISTONAS DEACETILASES REVERTEM COMPORTAMENTOS DO TIPO MANÍACO E PROTEGEM O CÉREBRO DE RATOS CONTRA ALTERAÇÕES NO METABOLISMO ENERGÉTICO INDUZIDAS POR OUABAÍNA

BORGES, J. L., VALVASSORI, S. S., VARELA, R. B., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

jelopesborges@gmail.com, samirasv@yahoo.com.br, roger.varela@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com, joq@unesc.net

Palavras-chave: Histonas de acetilase, Modelo Animal de Mania, Ouabaína

Introdução

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico caracterizado por alterações do humor que se alternam entre mania, depressão e eutímia. A injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína, um potente inibidor da Na⁺K⁺ATPase, em ratos tem sido considerado um bom modelo animal de mania. Além disso, vários estudos sugerem que disfunções mitocondriais tem um papel central no TB. Recentemente, estudos pré-clínicos tem sugerido que inibidores de histonas de acetilases (HDAC) podem ter efeitos antimaníacos (Zarate e Manji, 2006; Gigante et al, 2011; El-Mallakh, 2003). O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos dos inibidores de HDAC sobre alterações comportamentais e em parâmetros do metabolismo energético em um modelo animal induzido por ouabaína.

Metodologia

Foram usados ratos Wistar machos adultos pesando aproximadamente entre 250-300g. Os animais receberam uma única injeção ICV de ouabaína ou fluido cerebrospinal artificial (ACSF). Logo após a administração ICV os animais receberam duas injeções diárias intraperitoneal (I.P.) de lítio (Li), valproato (VPA), butirato de sódio (SB) ou salina (Sal) que se seguiram por sete dias consecutivos. No teste do campo aberto foram avaliados o comportamento de risco, a atividade locomotora e a exploratória. A atividade das enzimas do ciclo de Krebs, malato desidrogenase (MD), citrato sintase (CS) e succinato desidrogenase (SD), foram avaliadas no córtex frontal e no hipocampo dos ratos de acordo com Sheperd e Garland (1969), Kitoo (1969), Fisher e colegas (1985), respectivamente.

Resultados e Discussão

A administração ICV de ouabaína nos ratos aumentou o comportamento de risco, a atividade locomotora e a exploratória. A administração dos estabilizadores do humor, Li e VPA, e do SB reverteu as alterações comportamentais induzidas pela ouabaína. Além disso, a ouabaína inibiu as atividades das enzimas do ciclo de Krebs em todas as estruturas avaliadas; entretanto, somente os inibidores de HDAC, VPA e SB, conseguiram reverter essas disfunções enzimáticas induzidas pela ouabaína.

Conclusão

Esses resultados sugerem que a inibição do ciclo de Krebs pode ser um importante link para as disfunções mitocondrias vistas no TB. Ainda, os inibidores de HDAC exerceram efeitos protetores contra as disfunções do ciclo de Krebs induzidas pela ouabaína.

Referências Bibliográficas

1. Zarate CA Jr, Manji HK (2006) Cellular plasticity cascades targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 59:1006–1020.
2. Gigante AD, Andreazza AC, Lafer B, Yatham LN, Beasley CL, Young LT (2011) Decreased mRNA expression of uncoupling protein 2, a mitochondrial proton transporter, in post-mortem prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 505:47–51.
3. El-Mallakh RS, El-Masri MA, Uhf MO, Li XP, Decker S, Levy RS (2003) Intracerebroventricular administration of ouabain as a model of mania in rats. *Bipolar Disorder* 5:362e5.
4. Fischer JC, Ruitenbeek W, Berden JA, Trijbels JM, Veerkamp JH, Stadhouders AM, Sengers RC, Janssen AJ (1985) Differential investigation of the

capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. Clin Chim Acta 153:23–6.

5. Kitto GB (1969) Intra- and extramitochondrial malate dehydrogenases from chicken and tuna heart. Methods Enzymol 23:106–16.

6. Shepherd D, Garland PB (1969) The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. Biochem J 114:597–610.

Fonte Financiadora

UNESC, CNPq

Poster - Pesquisa

Neurociências

INIBIDORES DE HISTONAS DEACETILASES REVERTEM COMPORTAMENTOS DO TIPO MANÍACO E PROTEGEM O CÉREBRO DE RATOS CONTRA ALTERAÇÕES NO METABOLISMO ENERGÉTICO INDUZIDAS POR OUABAÍNA

BORGES, J. L., VALVASSORI, S. S., VARELA, R. B., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

jelopesborges@gmail.com, samirasv@yahoo.com.br, roger.varela@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com, joq@unesc.net

Palavras-chave: Histonas de acetilase, Modelo Animal de Mania, Ouabaína

Introdução

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico caracterizado por alterações do humor que se alternam entre mania, depressão e eutímia. A injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína, um potente inibidor da Na⁺K⁺ATPase, em ratos tem sido considerado um bom modelo animal de mania. Além disso, vários estudos sugerem que disfunções mitocondriais tem um papel central no TB. Recentemente, estudos pré-clínicos tem sugerido que inibidores de histonas de acetilases (HDAC) podem ter efeitos antimaníacos (Zarate e Manji, 2006; Gigante et al, 2011; El-Mallakh, 2003). O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos dos inibidores de HDAC sobre alterações comportamentais e em parâmetros do metabolismo energético em um modelo animal induzido por ouabaína.

Metodologia

Foram usados ratos Wistar machos adultos pesando aproximadamente entre 250-300g. Os animais receberam uma única injeção ICV de ouabaína ou fluido cerebrospinal artificial (ACSF). Logo após a administração ICV os animais receberam duas injeções diárias intraperitoneal (I.P.) de lítio (Li), valproato (VPA), butirato de sódio (SB) ou salina (Sal) que se seguiram por sete dias consecutivos. No teste do campo aberto foram avaliados o comportamento de risco, a atividade locomotora e a exploratória. A atividade das enzimas do ciclo de Krebs, malato desidrogenase (MD), citrato sintase (CS) e succinato desidrogenase (SD), foram avaliadas no córtex frontal e no hipocampo dos ratos de acordo com Sheperd e Garland (1969), Kitoo (1969), Fisher e colegas (1985), respectivamente.

Resultados e Discussão

A administração ICV de ouabaína nos ratos aumentou o comportamento de risco, a atividade locomotora e a exploratória. A administração dos estabilizadores do humor, Li e VPA, e do SB reverteu as alterações comportamentais induzidas pela ouabaína. Além disso, a ouabaína inibiu as atividades das enzimas do ciclo de Krebs em todas as estruturas avaliadas; entretanto, somente os inibidores de HDAC, VPA e SB, conseguiram reverter essas disfunções enzimáticas induzidas pela ouabaína.

Conclusão

Esses resultados sugerem que a inibição do ciclo de Krebs pode ser um importante link para as disfunções mitocondrias vistas no TB. Ainda, os inibidores de HDAC exerceram efeitos protetores contra as disfunções do ciclo de Krebs induzidas pela ouabaína.

Referências Bibliográficas

1. Zarate CA Jr, Manji HK (2006) Cellular plasticity cascades targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 59:1006–1020.
2. Gigante AD, Andreatza AC, Lafer B, Yatham LN, Beasley CL, Young LT (2011) Decreased mRNA expression of uncoupling protein 2, a mitochondrial proton transporter, in post-mortem prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 505:47–51.
3. El-Mallakh RS, El-Masri MA, Uhf MO, Li XP, Decker S, Levy RS (2003) Intracerebroventricular administration of ouabain as a model of mania in rats. *Bipolar Disorder* 5:362e5.
4. Fischer JC, Ruitenbeek W, Berden JA, Trijbels JM, Veerkamp JH, Stadhouders AM, Sengers RC, Janssen AJ (1985) Differential investigation of the

capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. Clin Chim Acta 153:23–6.

5. Kitto GB (1969) Intra- and extramitochondrial malate dehydrogenases from chicken and tuna heart. Methods Enzymol 23:106–16.

6. Shepherd D, Garland PB (1969) The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. Biochem J 114:597–610.

Fonte Financiadora

UNESC, CNPq

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM RATOS SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA E EXPOSTOS À FUMAÇA DE CIGARRO

HEYLMANN, A. S. A., WESSLER, P. G., SILVEIRA, F. R., DAMAZIO, L. S., ZUGNO, A. I.

stephanieheylmann@hotmail.com, patriciagomes_paty@hotmail.com, fla_1060@hotmail.com, louyse3@hotmail.com, alz@unesc.net

Palavras-chave: cetamina, comportamento e esquizofrenia.

Introdução

Estudos mostram que existe uma limitada ação das drogas antipsicóticas para aliviar os sintomas negativos e cognitivos, e estes medicamentos muitas vezes apresentam efeitos colaterais. Este transtorno psiquiátrico crônico e grave é causado por profundo prejuízo nas funções mentais, emoção e comportamento que afeta até 1% da população mundial. Dados da literatura indicam alta prevalência (70-80%) de pacientes com esquizofrenia que fumam cigarros. Dessa forma, tende-se a pensar que o cigarro possua algum efeito farmacológico nesses pacientes que possam ajudar a minimizar os sintomas desse transtorno. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da fumaça de cigarro na esquizofrenia nos sintomas negativos e positivos usando um modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Metodologia

Foram utilizados ratos wistar machos adultos jovens que foram distribuídos em seis grupos (n=15). A cetamina (25 mg / kg, intraperitoneal,ip) foi administrado durante 14 dias, enquanto o cigarro, a exposição à fumaça ocorreu durante 7 ou 21 dias (Fraga et al., 2011). Após a conclusão do tratamento os animais foram submetidos à avaliação de comportamento: atividade locomotora e interação social em seguida foram decapitados e tiveram as estruturas cerebrais retiradas (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado)(Canever et al., 2010).

Resultados e Discussão

Os resultados indicaram que o cigarro, pelo menos em parte, reduz os sintomas negativos da esquizofrenia neste modelo animal confirmando o que mostra em um estudo anterior que pacientes fumantes esquizofrênicos apresentaram menos sintomas negativos e, possivelmente, menos sintomas de parkinsonismo do que os não-fumantes

com esquizofrenia. Além disso, alterações cognitivas induzida pela cetamina podem ser atenuadas por efeitos crônicos da nicotina em seres humanos, como evidenciado pela diferença nos efeitos da cetamina entre fumantes e não fumantes.

Conclusão

Os resultados deste trabalho indicaram que os ratos expostos a fumaça de cigarro tiveram redução, pelo menos em parte, dos sintomas negativos da esquizofrenia (déficit de interação social), mas não nos sintomas positivos da esquizofrenia (hiperlocomoção) no modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina. Este estudo pré-clínico, considerando suas limitações (por exemplo, modelo animal de roedores, os ratos normais e saudáveis, a curto duração da exposição à fumaça de cigarro), mostra que o tabagismo pode modular os sintomas negativos em pacientes com esquizofrenia, ajudando assim a entender a hipótese da auto-medicação para altas taxas de tabagismo na esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

FRAGA DB; DEROZA PF; GHEDIM FV; STECKERT AV; DE LUCA RD; SILVERIO A; CIPRIANO AL; LEFFA DD; BORGES GD; QUEVEDO J; PINHO RA; ANDRADE VM; PIZZOL FD; ZUGNO AI. Prenatal exposure to cigarette smoke causes persistent changes in the oxidative balance and in DNA structural integrity in rats submitted to the animal model of schizophrenia. J Psychiatr Res in press. 2011.

CANEVER L; OLIVEIRA L; DE LUCA R; CORREA PT; DE B FRAGA D; MATOS MP; SCAINI G; QUEVEDO J; STRECK EL; ZUGNO AI. A rodent model of schizophrenia reveals increase in creatine kinase activity with associated behavior changes. Oxid Med Cell Longev 3(6): 421-427. 2010.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC.

O AMBIENTE ENRIQUECIDO PREVINE DÉFICIT COGNITIVO EM RATOS WISTAR ADULTOS QUE SOBREVIVERAM A MENINGITE PNEUMOCÓCICA DURANTE A INFÂNCIA

MOREIRA, A. P., GENEROSO, J. S., TEIXEIRA, A. L., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T.

anamoreira@unesc.net, jsg@unesc.net, altexr@gmail.com, joq@unesc.net, tba@unesc.net

Palavras-chave: meningite pneumocócica, ambiente enriquecido, citocinas, BDNF

Introdução

A meningite bacteriana é uma infecção com altas taxas de mortalidade, podendo causar graves sequelas cognitivas, especialmente em crianças e recém-nascidos (KIM, 2010). A longo prazo, sequelas neurológicas são encontradas em pacientes sobreviventes a meningite bacteriana durante a infância, incluindo surdez, deficiências sensorio-motoras, distúrbios convulsivos, e comprometimento cognitivo, tais como, déficit de aprendizagem e memória (Grandgirard e Leib, 2010; Meli et al, 2002). Na tentativa de minimizar danos cognitivos, o enriquecimento ambiental tem sido utilizado em vários modelos animais. No presente estudo, foi avaliada a influência do enriquecimento ambiental (AE) nos níveis de mediadores pró-inflamatórios e na memória de ratos Wistar adultos submetidos à meningite pneumocócica durante a infância.

Metodologia

Ratos Wistar com 11 dias de vida foram submetidos a punção na cisterna magna, os animais foram divididos em dois grupos experimentais, o grupo controle, que recebeu uma dose 10 µL de solução salina estéril, e um grupo meningite que recebeu 10 µL de suspensão de *Streptococcus pneumoniae*. O AE iniciou aos 21 dias de vida dos animais e continuou até a idade adulta, quando os animais foram então submetidos a testes comportamentais de habituação ao campo aberto e esQUIVA inibitória.

Resultados e Discussão

No teste de habituação ao campo aberto não houve diferença entre as sessões treino e teste no grupo de meningite, demonstrando prejuízo de memória neste grupo. Entretanto, no grupo meningite/AE, houve diferença entre as sessões treino e teste, mostrando que a memória foi preservada. Na tarefa de esQUIVA inibitória não houve diferença entre as sessões treino e teste no grupo de meningite,

demonstrando diminuição da memória. No entanto, no grupo meningite/AE o desempenho foi significativamente diferente entre as sessões treino e teste, demonstrando que os animais tiveram memória aversiva. No hipocampo, os níveis de IL-4, IL-10 e BDNF foram aumentados em ambos os grupos meningite. Os níveis de TNF- α , IL-6 e CINC-1 não tiveram diferença. No LCR, os níveis de BDNF foram aumentados nos grupos meningite e meningite/AE quando comparados com o grupo controle e, além disso, os níveis de TNF- α foram alterados.

Conclusão

A terapia não invasiva de AE pode proporcionar benefícios para a memória prejudicada na idade adulta. Novas investigações são necessárias para fornecer suporte para o AE como uma alternativa de tratamento para meningite bacteriana.

Referências Bibliográficas

- Grandgirard, D., Leib, S.L. Meningitis in Neonates: Bench to Bedside. *Clinics in Perinatology*, n. 37, p. 655-676, 2012.
- Kim, K. S. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*, n. 10, v. 1, p. 32-42, 2012.
- Meli, D.N., Christen, S., Leib, S.L., Tauber, M.G. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Infect Dis*, n. 15, p. 253-257, 2002.

Fonte Financiadora

UNESC / INCT- MT / CNPq / FAPESC / LOREAL

LÍLIO MODULA METABOLISMO ENERGÉTICO NO PRÉ-FRONTAL DE RATOS TRATADOS COM CETAMINA

VARELA, R. B., BUDNI, J., VALVASSORI, S. S., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

roger.varela@hotmail.com, jobudni@yahoo.com.br, samirasv@yahoo.com.br, emiliostreck@gmail.com, joq@unesc.net

Palavras-chave: Transtorno bipolar, cetamina, lítio, ciclo de Krebs, cadeia respiratória

Introdução

Lítio é um fármaco de primeira linha utilizado como um agente estabilizador de humor para a manutenção no tratamento de mania, um sintoma típico de transtorno bipolar (TB)¹. O termo bipolar expressa dois polos de humor ou estado afetivos que alternam entre depressão e o seu oposto, hipomania ou mania². A fisiopatologia do TB envolve disfunção no metabolismo energético celular que tem papel central nesse transtorno³. Estudos prévios do nosso grupo mostraram que a administração de cetamina pode ser um promissor modelo animal farmacológico de mania, porém, para consolidação do modelo, mais parâmetros devem ser analisados⁴. O presente estudo se objetivou a avaliar os efeitos do lítio nas enzimas do ciclo de Krebs e atividade dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial no córtex pré-frontal de ratos submetidos a um modelo animal de mania induzido por cetamina.

Metodologia

Ratos wistar machos adultos receberam injeções intraperitoneais de cetamina (25 mg/kg) ou salina uma vez ao dia durante 14 dias. Entre o 8º e o 14º dia, os animais foram tratados com lítio (47,5 mg/kg, i.p. duas vezes ao dia) ou salina durante 14 dias. No 15º dia de tratamento, os animais receberam uma única injeção de cetamina ou salina. Após 30 minutos a atividade locomotora foi avaliada através do teste de campo aberto, imediatamente após o teste, os animais foram mortos por decapitação e o córtex pré-frontal removido e armazenado para posteriores análises bioquímicas. A atividade das enzimas do ciclo de krebs e complexos da cadeia respiratória foram avaliadas na estrutura removida.

Resultados e Discussão

A administração de cetamina por 14 dias nos ratos induziu hiperlocomoção no teste de campo aberto e o tratamento com lítio foi capaz de reverter esse efeito. Além disso, os animais tratados com

cetamina mostraram um aumento na atividade das enzimas do ciclo de krebs (citrato-sintase e succinato-desidrogenase) e dos complexos da cadeia respiratória (I, II, III e IV) no cortex pré-frontal. O tratamento com lítio foi capaz de reverter esse efeito, mas não foi capaz de reduzir a atividade do complexo IV da cadeia respiratória.

Conclusão

Esses achados suportam a ideia de que a administração de cetamina pode ser um promissor modelo farmacológico de mania, uma vez que induz alterações fisiopatológicas observadas no TB e lítio consegue reverter esses efeitos.

Referências Bibliográficas

1. Gueddes TR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381: 1672–1682.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre : ARTMED, 2002.
3. Nierenberg AA, Kansky C, Brennan BP, Shelton RC, Perlis R, Iosifescu DV. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: a pathophysiologically informed paradigm for new drug development. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47(1): 26-42.
4. Ghedim FV, Fraga Dde B, Deroza PF, Oliveira MB, Valvassori SS, Steckert AV, Budni J, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Zugno AI. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania. *J Psychiatr Res*. 2012; 46(12):1569-1575

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC.

LÍLIO MODULA METABOLISMO ENERGÉTICO NO PRÉ-FRONTAL DE RATOS TRATADOS COM CETAMINA

VARELA, R. B., BUDNI, J., VALVASSORI, S. S., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

roger.varela@hotmail.com, jobudni@yahoo.com.br, samirasv@yahoo.com.br, emiliostreck@gmail.com, joq@unesc.net

Palavras-chave: Transtorno bipolar, cetamina, lítio, ciclo de Krebs, cadeia respiratória.

Introdução

Lítio é um fármaco de primeira linha utilizado como um agente estabilizador de humor para a manutenção no tratamento de mania, um sintoma típico de transtorno bipolar (TB)¹. O termo bipolar expressa dois polos de humor ou estado afetivos que alternam entre depressão e o seu oposto, hipomania ou mania². A fisiopatologia do TB envolve disfunção no metabolismo energético celular que tem papel central nesse transtorno³. Estudos prévios do nosso grupo mostraram que a administração de cetamina pode ser um promissor modelo animal farmacológico de mania, porém, para consolidação do modelo, mais parâmetros devem ser analisados⁴. O presente estudo se objetivou a avaliar os efeitos do lítio nas enzimas do ciclo de Krebs e atividade dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial no córtex pré-frontal de ratos submetidos a um modelo animal de mania induzido por cetamina.

Metodologia

Ratos wistar machos adultos receberam injeções intraperitoneais de cetamina (25 mg/kg) ou salina uma vez ao dia durante 14 dias. Entre o 8º e o 14º dia, os animais foram tratados com lítio (47,5 mg/kg, i.p. duas vezes ao dia) ou salina durante 14 dias. No 15º dia de tratamento, os animais receberam uma única injeção de cetamina ou salina. Após 30 minutos a atividade locomotora foi avaliada através do teste de campo aberto, imediatamente após o teste, os animais foram mortos por decapitação e o córtex pré-frontal removido e armazenado para posteriores análises bioquímicas. A atividade das enzimas do ciclo de krebs e complexos da cadeia respiratória foram avaliadas na estrutura removida.

Resultados e Discussão

A administração de cetamina por 14 dias nos ratos induziu hiperlocomoção no teste de campo aberto e o tratamento com lítio foi capaz de reverter esse efeito. Além disso, os animais tratados com

cetamina mostraram um aumento na atividade das enzimas do ciclo de krebs (citrato-sintase e succinato-desidrogenase) e dos complexos da cadeia respiratória (I, II, III e IV) no cortex pré-frontal. O tratamento com lítio foi capaz de reverter esse efeito, mas não foi capaz de reduzir a atividade do complexo IV da cadeia respiratória.

Conclusão

Esses achados suportam a ideia de que a administração de cetamina pode ser um promissor modelo farmacológico de mania, uma vez que induz alterações fisiopatológicas observadas no TB e lítio consegue reverter esses efeitos.

Referências Bibliográficas

1. Gueddes TR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381: 1672–1682.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre : ARTMED, 2002.
3. Nierenberg AA, Kansky C, Brennan BP, Shelton RC, Perlis R, Iosifescu DV. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: a pathophysiologically informed paradigm for new drug development. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47(1): 26-42.
4. Ghedim FV, Fraga Dde B, Deroza PF, Oliveira MB, Valvassori SS, Steckert AV, Budni J, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Zugno AI. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania. *J Psychiatr Res*. 2012; 46(12):1569-1575.

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC.

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM RATOS SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA E EXPOSTOS À FUMAÇA DE CIGARRO

HEYLMANN, A. S. A., WESSLER, P. G., SILVEIRA, F. R., DAMAZIO, L. S., ZUGNO, A. I.

stephanieheylmann@hotmail.com, patriciagomes_paty@hotmail.com, fla_1060@hotmail.com, louyse3@hotmail.com, alz@unesc.net

Palavras-chave: Cetamina, comportamento e esquizofrenia.

Introdução

Estudos mostram que existe uma limitada ação das drogas antipsicóticas para aliviar os sintomas negativos e cognitivos, e estes medicamentos muitas vezes apresentam efeitos colaterais. Este transtorno psiquiátrico crônico e grave é causado por profundo prejuízo nas funções mentais, emoção e comportamento que afeta até 1% da população mundial. Dados da literatura indicam alta prevalência (70-80%) de pacientes com esquizofrenia que fumam cigarros. Dessa forma, tende-se a pensar que o cigarro possua algum efeito farmacológico nesses pacientes que possam ajudar a minimizar os sintomas desse transtorno. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da fumaça de cigarro na esquizofrenia nos sintomas negativos e positivos usando um modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Metodologia

Foram utilizados ratos wistar machos adultos jovens que foram distribuídos em seis grupos (n=15). A cetamina (25 mg / kg, intraperitoneal,ip) foi administrado durante 14 dias, enquanto o cigarro, a exposição à fumaça ocorreu durante 7 ou 21 dias (Fraga et al., 2011). Após a conclusão do tratamento os animais foram submetidos à avaliação de comportamento: atividade locomotora e interação social em seguida foram decapitados e tiveram as estruturas cerebrais retiradas (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado)(Canever et al., 2010).

Resultados e Discussão

Os resultados indicaram que o cigarro, pelo menos em parte, reduz os sintomas negativos da esquizofrenia neste modelo animal confirmando o que mostra em um estudo anterior que pacientes fumantes esquizofrênicos apresentaram menos sintomas negativos e, possivelmente, menos sintomas de parkinsonismo do que os não-fumantes

com esquizofrenia. Além disso, alterações cognitivas induzida pela cetamina podem ser atenuadas por efeitos crônicos da nicotina em seres humanos, como evidenciado pela diferença nos efeitos da cetamina entre fumantes e não fumantes.

Conclusão

Os resultados deste trabalho indicaram que os ratos expostos a fumaça de cigarro tiveram redução, pelo menos em parte, dos sintomas negativos da esquizofrenia (Déficit de Interação Social), mas não nos sintomas positivos da esquizofrenia (Hiperlocomoção) no Modelo Animal de Esquizofrenia induzido por cetamina. Este estudo pré-clínico, considerando suas limitações (por exemplo, modelo animal de roedores, os ratos normais e saudáveis, a curto duração da exposição à fumaça de cigarro), mostra que o tabagismo pode modular os sintomas negativos em pacientes com esquizofrenia, ajudando assim a entender a hipótese da auto-medicação para altas taxas de tabagismo na esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

Fraga DB; Deroza PF; Ghedim FV; Steckert AV; DE Luca RD; Silverio A; Cipriano AL; Leffa DD; Borges GD; Quevedo J; Pinho RA; Andrade VM; Pizzol FD; Zugno AI. Prenatal exposure to cigarette smoke causes persistent changes in the oxidative balance and in dna structural integrity in rats submitted to the animal model of schizoprenia. J Psychiatr Res in press. 2011.

Canever L; Oliveira L; de Luca R; Correa PT; DE B Fraga D; Matos MP; Scaini G; Quevedo J; Streck EI; Zugno AI. A Rodent Model of schizoprenia reveals increase in creatine kinase activity with associated behavior changes. Oxid med cell longev 3(6): 421-427. 2010.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC.

ATENUAÇÃO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO PELO ANTIBIÓTICO NÃO-BACTERIOLÍTICO DAPTOMICINA EM RATOS WISTAR SUBMETIDOS À MENINGITE PNEUMOCÓCICA

COSTA, C. S., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T.

caroline@unesc.net, jsg@unesc.net, lrs@unesc.net, fq@unesc.net, tba@unesc.net

Palavras-chave: meningite, daptomicina, comportamento, streptococcus pneumoniae

Introdução

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria Gram-positiva que está associada com seqüelas neurológicas, tais como convulsões, déficit sensório-motor, perda de audição, dificuldade de aprendizagem e perda de memória, que pode ocorrer em cerca de 30 a 52% dos pacientes sobreviventes. Danos neuronais podem ser causados pela reação inflamatória intensa e os efeitos diretos dos fatores de virulência das bactérias. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do antimicrobiano não-bacteriolítico daptomicina em comparação com a ceftriaxona através de parâmetros comportamentais em ratos Wistar adultos submetidos à meningite pneumocócica.

Metodologia

Foram utilizados para o experimento ratos Wistar machos (250-350 g). Os animais foram divididos em grupos (Controle, Meningite + Ceftriaxona e Meningite + Daptomicina) e receberam, diretamente na cisterna magna, uma concentração de 5×10^9 UFCol/ml de *S. pneumoniae*, ou salina, de acordo com seu grupo. Os antimicrobianos foram administrados duas vezes por dia, durante sete dias, após a indução da meningite. Após 10 dias, os animais estavam livres de infecção, e foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao campo aberto, esquiva inibitória, esquiva inibitória de treinos contínuos e memória de reconhecimento de objetos.

Resultados e Discussão

Dez dias após a indução verificou-se que o grupo meningite tratado com daptomicina apresentou retenção de memória aversiva e memória de reconhecimento de objetos em curto e longo prazo. Na esquiva inibitória de treinos contínuos, o grupo meningite tratado com ceftriaxona necessitou cerca de duas vezes mais estímulo para atingir o critério

de aquisição, quando comparado com o grupo tratado com daptomicina. No entanto, no teste de memória de habituação não houve diferença significativa no número de cruzamentos e levantamentos nas sessões teste e treino, demonstrando comprometimento na tarefa de habituação ao campo aberto, em ambos os grupos de meningite.

Conclusão

O presente estudo evidencia a potencial alternativa do tratamento com daptomicina na prevenção de deficiências de aprendizado e memória causadas pela meningite pneumocócica. Outras investigações são necessárias para fornecer suporte para a avaliação da daptomicina como um tratamento alternativo da meningite bacteriana.

Referências Bibliográficas

BARICHELLO, T. et al. Cognitive impairment in sepsis survivors from cecal ligation and perforation. *Critical Care Medicine*, v. 33, n. 1, p. 221-223, 2005.

GRANDGIRARD, D. et al. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, n. 51, p. 2173-2178, 2007a.

KOEDER, U; SCHELD, W.M; PFISTER, H.W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis*, n. 2, p. 721-36, 2002.

MOOK-KANAMORI, B.B. et al. Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis. *Clin microb rev*, n. 3, v. 24, p. 557-591, 2011.

Fonte Financiadora

FAPESC/CNPq/UNESC.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM RATOS WISTAR ADULTOS SUBMETIDOS À MENINGITE POR ESCHERICHIA COLI K1 NO PERÍODO NEONATAL

SILVA, G. S., BARICHELLO, T., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., QUEVEDO, J.

gustavosangiogo@hotmail.com, tba@unesc.net, jsg@unesc.net, lrs@unesc.net, quevedo1@terra.com.br

Palavras-chave: meningite neonatal; Escherichia coli, citocinas, quimiocinas, memória

Introdução

A meningite neonatal por *Escherichia coli* continua a ser uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A taxa de mortalidade de meningite bacteriana neonatal é acima de 10% e pode causar sequelas neurológicas em 20 a 50% dos casos. As complicações precoces podem incluir abscessos cerebrais, ventriculite e lesões isquêmicas. As sequelas a longo prazo são frequentes, particularmente neurossensorial e neurológicas. Além disso, *E. coli* é a segunda causa de meningite neonatal, sendo *Streptococcus agalactiae* a primeira causa de meningite neonatal na França e em outros países industrializados. A reação inflamatória é caracterizada por infecção aguda e purulenta das meninges que afetam a pia mater, aracnóide e espaço subaracnóide. O objetivo deste estudo foi investigar os mediadores inflamatórios e níveis de BDNF e parâmetros comportamentais em ratos Wistar neonatos submetidos à meningite por *E. coli* K1.

Metodologia

Ratos Wistar neonatos, foram submetidos a uma punção na cisterna magna e receberam 10 µL de solução salina estéril (grupo controle) ou um volume equivalente de suspensão de *E. coli* na concentração de 1×10^6 UFC/mL (grupo meningite). Os animais foram sacrificados em diferentes tempos após a indução e as estruturas cerebrais hipocampo e córtex foram isoladas para posterior análise dos níveis de citocinas/quimiocinas e BDNF. Os parâmetros comportamentais foram avaliados quando os animais completaram 60 dias de vida através da tarefa de habituação ao campo aberto, esquivas inibitória, reconhecimento de objetos, e nado forçado.

Resultados e Discussão

No hipocampo os níveis de IL-4 aumentaram em 96 h; IL-6 em 12, 48 e 96 h; IL-10 em 96 h; CINC-1 às 6, 12, 24, 48 e 96 h e BDNF 48 e 96 h após a

indução da meningite. No líquido cefalorraquidiano, os níveis de TNF- α aumentaram em 6, 12, 24, 48 e 96 h após a indução da meningite. Os animais do grupo meningite apresentaram comprometimento de memória de habituação e aversiva, além disso, na tarefa de esquivas inibitória de múltiplos treinos o grupo meningite requereu aproximadamente duas vezes mais estímulo para atingir o critério de aquisição de memória, quando comparado com o grupo controle.

No presente estudo, nós mostramos o perfil de citocinas em diferentes tempos e o comprometimento cognitivo na idade adulta, sendo que o modelo animal deve ser interpretado com cautela antes de correlacionar com a clínica.

Conclusão

Novas estratégias para reduzir a frequência de sequelas neurológicas em pacientes sobreviventes de meningite bacteriana são sem dúvida necessárias.

Referências Bibliográficas

Grandgirard, D., Steiner, O., Tauber, M.G., Leib, S.L. 2007. An infant mouse model of brain damage in pneumococcal meningitis. *Acta neuropathologica*. 114, 609-17.

Kim, K.S. 2012. Current concepts on the pathogenesis of *Escherichia coli* meningitis: implications for therapy and prevention. *Current opinion in infectious diseases*. 25, 273-8.

Klein, M., Koedel, U., Pfister, H.W. 2006. Oxidative stress in pneumococcal meningitis: a future target for adjunctive therapy? *Prog Neurobiol*. 80, 269-80.

Van Furth, A.M., Roord, J.J., Van Furth, R. 1996. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infect Immun*. 64, 4883-90.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC, FAPEMIG, UNESC e INCT-TM.

EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDA POR CETAMINA: AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

WESSLER, P. G., OLIVEIRA, M. B., HEYLMANN, A. S. A., SILVEIRA, F. R., ZUGNO, A. I.

patriciagomes_paty@hotmail.com,
fla_1060@hotmail.com, alz@unesc.net

mariana.bittencourt@lv@gmail.com,

stephanieheylmann@hotmail.com,

Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; atividade locomotora; interação social; pré-pulso inibitório; ácido fólico.

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave causado por profundo prejuízo nas funções mentais, emoção e comportamento. A fisiopatologia completa da esquizofrenia é desconhecida, porém, não há dúvidas da existência de alterações anatômicas e bioquímicas cerebrais em sua gênese (APA, 1994). O ácido fólico está envolvido no funcionamento e metabolismo de muitas substâncias extremamente importantes para o SNC. De tal forma, sua deficiência está associada a múltiplas condições psiquiátricas entre as quais se inclui a esquizofrenia, correlacionando-se assim, com a severidade dos sintomas negativos da doença (Coppen & Bolander-Gouaille, 2005). Adicionalmente, estudos revelam que a suplementação com esta vitamina pode reduzir os sintomas em pacientes com esquizofrenia (Mattson & Shea, 2003). Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar o envolvimento do ácido fólico na fisiopatologia deste transtorno através de um modelo animal de esquizofrenia induzida pela administração de cetamina sobre os parâmetros comportamentais.

Metodologia

Foram utilizados ratos wistar machos adultos. Os animais foram tratados com ácido fólico (10 e 50 mg/kg, p.o.) ou água, uma vez ao dia durante 15 dias. A partir do nono dia os ratos receberam cetamina (25 mg/kg, i.p.) ou salina durante 7 dias. No último dia, após 30 minutos da última injeção de cetamina os animais foram submetidos à avaliação da atividade locomotora, interação social e pré-pulso inibitório. Posteriormente, foram decapitados e tiveram as estruturas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) retiradas para posterior análises bioquímicas.

Resultados e Discussão

A administração de cetamina (25 mg/kg, i.p.) durante 7 dias em ratos induziu aumento da

atividade locomotora destes animais, e o tratamento com ácido fólico durante os 14 dias nas doses de 10 e 50 mg/kg foi capaz de reverter completamente este efeito hiperlocomotor. A administração repetida em ratos de cetamina (25 mg/kg, i.p.) durante 7 dias induziu aumento da latência para o primeiro contato, bem como redução dos número de contatos sociais, e o tratamento com ácido fólico (10 e 50 mg/kg) durante os 14 dias foi capaz de reverter completamente o aumento da latência e a redução dos números de contatos sociais. Além disso, a cetamina (25 mg/kg, i.p.) administrada também promoveu déficit do percentual de inibição do reflexo de sobressalto induzido por pré-pulso, e neste caso somente ácido fólico na dose de 10 mg/kg foi capaz de reverter completamente o déficit. De acordo com os resultados do presente trabalho o ácido fólico mostrou reduzir os sintomas tipo esquizofrenia induzidos por cetamina.

Conclusão

Há muitas evidências que relacionam ácido fólico e esquizofrenia. Vários estudos clínicos mostram que os níveis plasmáticos, eritrocitários e centrais de ácido fólico encontram-se baixos em pacientes com esquizofrenia (Kale et al., 2010), e a suplementação com ácido fólico reduz os sintomas deste transtorno (Mattson & Shea, 2003). Considerando que a eficácia do tratamento farmacológico está longe do ideal, os dados do presente estudo mostram que o ácido fólico pode ser uma importante vitamina no tratamento adjuvante dos sintomas da esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

APA - American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases", fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

COPPEN A; BOLANDER-GOUAILLE C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. J Psychopharmacol 19(1): 59-65. 2005.

KALE A; NAPHADE N; SAPKALE S; KAMARAJU M; PILLAI A; JOSHI S; MAHADIK S. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 175(1-2): 47-53. 2010.

MATTSON MP; SHEA TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuroscience* 26: 137-146. 2003.

Fonte Financiadora

UNESC / CNPq

Poster - Pesquisa

Neurociências

ÔMEGA-3 PREVINE A RESPOSTA COMPORTAMENTAL E DANOS OXIDATIVOS NO CEREBRAIS DE RATOS SUBMETIDOS A MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDA PELA CETAMINA

ZUGNO, A. I., DAMAZIO, L. S., HEYMANN, A. S. A., SILVEIRA, F. R., WESSLER, P. G.

alz@unesc.net, louyse3@hotmail.com, stephanieheylmann@hotmail.com, fla_1060@hotmail.com, patriciagomes_paty@hotmail.com

Palavras-chave: ômega-3, esquizofrenia, danos oxidativos, comportamento

Introdução

A Esquizofrenia é um transtorno grave do neurodesenvolvimento, causando incapacidade cognitiva para a maior parte dos afetados, na qual está implicada o sistema de neurotransmissão colinérgico (Karson et al., 1996). Neste trabalho abordamos o valor da abordagem preventiva com administração de ácidos graxos ômega-3 em um modelo animal de esquizofrenia com cetamina. A cetamina induz, em voluntários humanos, sintomas semelhantes à esquizofrenia (Lahti et al., 2001).

Metodologia

Ômega-3 (0.8g/kg) ou veículo foram dados a ratos Wistar jovens por gavagem orogástrica uma vez por dia. Ambos os tratamentos foram realizados durante 21 dias, começando aos 30 dias de vida. Após 14 dias de tratamento com ômega-3 ou veículo, um tratamento concomitante com solução salina ou cetamina (25mg/kg ip por dia) foi iniciado e mantido até o último dia do experimento. Nós avaliamos inibição por pré-pulso do reflexo de sobressalto, e após esta avaliação comportamental os animais foram mortos por decapitação, suas estruturas cerebrais dissecadas e foi avaliada a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) no córtex prefrontal, hipocampo e estriado.

Resultados e Discussão

Quanto ao teste comportamental, a cetamina administrada por 15 dias induziu redução da inibição por prepulso, sendo esta uma alteração frequente em seres humanos com esquizofrenia (Inui et al., 2012). A administração crônica de ômega-3 reverteu parcialmente a diminuição da porcentagem de inibição por prepulso induzida pela cetamina.

Os resultados mostraram ainda que o tratamento com cetamina por 15 dias induziu aumento da atividade da AChE em todas as estruturas, o qual foi

revertido parcialmente com administração de ômega-3. A transmissão colinérgica está alterada em pacientes esquizofrênicos (Kucinski et al., 2011) e a inibição farmacológica desta enzima causa reversão das alterações cognitivas em modelo de esquizofrenia (Zugno et al., 2013).

Conclusão

Este trabalho corrobora o valor da administração de ômega-3 para prevenção de sintomas relacionados à esquizofrenia. Novas pesquisas são necessárias para elucidar seu mecanismo de ação e sua aplicação em seres humanos.

Referências Bibliográficas

Inui K, Tsuruhara A, Kodaira M, Motomura E, Tani H, Nishihara M, Keceli S, Kakigi R. Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *BMC Neurosci.* 2012 ;13:135.

Karson CN, Mrak RE, Husain MM, Griffin WS. 1. Decreased mesopontine choline acetyltransferase levels in schizophrenia. Correlations with cognitive functions. *Mol Chem Neuropathol* . 1996; 29:181-191.

Kucinski AJ, Stachowiak MK, Wersinger SR, Lippiello PM, Bencherif M. Alpha7 neuronal nicotinic receptors as targets for novel therapies to treat multiple domains of schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 1;12(3):437-48.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 4, 455- 67.

Zugno AI, Julião RF, Budni J, Volpato AM, Fraga DB, Pacheco FD, Deroza PF, Luca RD, de Oliveira MB, Heylmann AS, Quevedo J. Rivastigmine reverses cognitive deficit and acetylcholinesterase

activity induced by ketamine in an animal model of schizophrenia. *Metab Brain Dis.* 2013; 28(3):501-8.

Fonte Financiadora

CNPQ, FAPESC, INCT, UNESC

Poster / Oral - Pesquisa

Neurociências

EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDA POR CETAMINA: AVALIAÇÃO NEUROQUÍMICA

SILVEIRA, F. R., ZUGNO, A. I., HEYMAN, A. S. A., DAMAZIO, L. S., WESSLER, P. G.

fla_1060@hotmail.com,
patriciagomes_paty@hotmail.com

alz@unesc.net,

stephanieheylmann@hotmail.com,

louyse3@hotmail.com,

*Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; acetilcolinesterase; BDNF; ácido fólico***Introdução**

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave causado por profundo prejuízo nas funções mentais, emoção e comportamento. (APA, 1994). A deficiência de ácido fólico está associada a múltiplas condições psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia (Coppen & Bolander-Gouaille, 2005), e muitos estudos clínicos mostram a melhora nos sintomas da patologia com o uso desta vitamina. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do tratamento repetido de ácido fólico no modelo pré-clínico de esquizofrenia induzida por cetamina em ratos.

Metodologia

Foram utilizados ratos wistar machos adultos. Os animais foram tratados com ácido fólico (10 e 50 mg/kg, oral, p.o.) durante 15 dias. A partir do nono dia os ratos receberam cetamina (25 mg/kg, intraperitoneal, i.p.) durante 7 dias. Após 30 minutos da última injeção de cetamina os animais foram decapitados e tiveram as estruturas cerebrais retiradas (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) para posterior análises bioquímicas.

Resultados e Discussão

Os resultados mostram que a administração de cetamina (25 mg/kg, i.p.) durante 7 dias induziu aumento da atividade da acetilcolinesterase no córtex pré-frontal e hipocampo e ácido fólico (10 e 50 mg/kg) foi capaz de reverter este efeito. Além disso, cetamina induziu redução do BDNF no córtex pré-frontal e ácido fólico 10 mg/kg também reverteu este efeito.

Os resultados deste trabalho sugerem que o ácido fólico pode melhorar os sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia induzido por cetamina em ratos e este efeito pode ser mediado, pelo menos em parte, pela redução da atividade da AChE e aumento de BDNF.

Conclusão

Há muitas evidências que relacionam ácido fólico e esquizofrenia. Muitos estudos clínicos mostram que os níveis plasmáticos, eritrocitários e centrais de ácido fólico encontram-se baixos em pacientes com esquizofrenia (Kale et al., 2010). E a suplementação com ácido fólico reduz os sintomas deste transtorno (Levine et al., 2006). Considerando que fármacos utilizados na clínica não são tão eficazes contra os sintomas negativos da esquizofrenia (Buchanan, 2013). Os dados do presente estudo mostram que o ácido fólico pode ser uma importante vitamina no tratamento adjuvante dos sintomas positivos da esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

APA - American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases", fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

COPPEN A; BOLANDER-GOUAILLE C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 19(1): 59-65. 2005.

KALE A; NAPHADE N; SAPKALE S; KAMARAJU M; PILLAI A; JOSHI S; MAHADIK S. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 175(1-2): 47-53. 2010.

LEVINE J; STAHL Z; SELA BA; RUDERMAN V; SHUMAICO O; BABUSHKIN I; OSHER Y; BERSUDSKY Y; BELMAKER RH. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* 60: 265-269. 2006.

Fonte Financiadora

CNPQ- UNESC

AUMENTO DO ESTRESSE OXIDATIVO E DESEQUILÍBRIO EM ENZIMAS ANTIOXIDANTES NO CÉREBRO DE RATOS DIABÉTICOS

CARLESSI, A. S., RÉUS, G. Z., DAL-PIZZOL, F., QUEVEDO, J., CERETTA, L. B.

anelise.carlessi@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, pizzol.ez@terra.com.br, quevedo@unesc.net, lk@unesc.net

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, diabético, aloxano.

Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é associado a alterações patológicas do sistema nervoso central (SNC), bem como alterações no estresse oxidativo. Assim, o principal objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do modelo animal de diabetes induzido por aloxano sobre a memória e sobre parâmetros de estresse oxidativo.

Metodologia

A diabetes foi induzida em ratos Wistar utilizando uma única injeção de aloxano (150 mg / kg), 15 dias após a indução, a memória dos ratos foi avaliada por meio da utilização da tarefa de reconhecimento de objetos e o dano em lipídio, proteína e atividade de enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) foram medidas em tecido cerebral.

Resultados e Discussão

Os resultados mostraram que os ratos diabéticos não apresentaram alterações na memória de reconhecimento. No entanto, os resultados mostraram que ratos diabéticos tiveram aumentos nos níveis de superóxido no córtex pré-frontal, e de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no córtex pré-frontal e na amígdala em partículas submitocondriais. Além disso, houve um aumento na oxidação de proteínas no hipocampo e no estriado, e em TBARS no estriado e amígdala. A atividade da SOD diminuiu em ratos diabéticos no estriado e na amígdala. No entanto, a atividade da CAT foi aumentada no hipocampo de ratos diabéticos.

Conclusão

Em conclusão, os nossos resultados mostraram que o modelo animal de diabetes induzido por aloxano não provocou alterações na memória, mas é produziu dano em lipídios e proteínas, além de um

desequilíbrio entre SOD e CAT, o que poderia contribuir para a fisiopatologia do diabetes.

Referências Bibliográficas

G. I. Robles and D. Singh-Franco, "A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes," *Drug Design, Development and Therapy*, no. 3, pp. 219–240, 2009.

G. J. Biessels, L. P. Van der Heide, A. Kamal, R. L. A. W. Bleys, and W. H. Gispen, "Ageing and diabetes: implications for brain function," *European Journal of Pharmacology*, vol. 441, no. 1-2, pp. 1–14, 2002.

G. J. Biessels and W. H. Gispen, "The impact of diabetes on cognition: what can be learned from rodent models?" *Neurobiology of Aging*, vol. 26, no. 1, supplement, pp. S36–S41, 2005.

D. R. Tomlinson and N. J. Gardiner, "Glucose neurotoxicity," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 1, pp. 36–45, 2008.

K. Srinivasan and P. Ramarao, "Animal models in type 2 diabetes research: an overview," *Indian Journal of Medical Research*, vol. 125, no. 3, pp. 451–472, 2007.

Fonte Financiadora

CNPq, CAPES, FAPESC, INCT e UNESC.

O TRATAMENTO COM A CETAMINA E A IMIPRAMINA REGULAM A ATIVIDADE DE HISTONAS DEACETILASE EM NÚCLEO ACCUMBENS DE RATOS ADULTOS PRIVADOS DOS CUIDADOS MATERNS

CARLESSI, A. S., RÉUS, G. Z., ABELAIRA, H. M., QUEVEDO, J., SANTOS, M. A. B.

anelise.carlessi@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, helena.abelaira@hotmail.com, quevedo@unesc.net, augusta@unesc.net

Palavras-chave: histonas deacetilase; privação materna, comportamento, depressão.

Introdução

Estudos indicam que a deacetilação das histonas é importante para mudanças de longo prazo relacionados ao estresse e ao tratamento com antidepressivos. O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da imipramina, um antidepressivo clássico, e de um antagonista do receptor N-metil-D-asparto (NMDA), a cetamina, no comportamento e na atividade de histonas deacetilase (HDAC) em tecido cerebral de ratos adultos privados matematicamente.

Metodologia

Para este objetivo, ratos Wistar privados e não privados (controle) machos foram tratados com imipramina (30 mg/kg), cetamina (15 mg/kg) e solução salina, uma vez por dia durante 14 dias, durante a fase adulta. O comportamento foi então avaliado através do teste de natação forçada. Além disso, a atividade de HDAC foi avaliada no córtex pré-frontal, hipocampo, a amígdala e núcleo accumbens usando o teste ELISA sanduíche.

Resultados e Discussão

Em ratos tratados com solução salina, observou-se um aumento no tempo de imobilidade, mas os tratamentos com imipramina e cetamina foram capazes de reverter esta alteração, diminuindo o tempo de imobilidade. A atividade HDAC não alterou no córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala pela privação ou através de tratamento com imipramina ou cetamina. No entanto, no núcleo accumbens, observou-se um aumento da atividade de HDAC em ratos privados, porém, a imipramina e a cetamina foram capazes de diminuir a atividade de HDAC nesta área do cérebro.

Conclusão

Estes resultados fornecem uma visão nova para a regulação epigenética da histona deacetilase no núcleo accumbens causada por imipramina e cetamina e indicam que tais eventos moleculares são necessários para reverter comportamentos induzidos por estresse.

Referências Bibliográficas

Afifi TO, Enns MW, Cox BJ, Asmundson GJG, Stein MB, Sareen J. Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts associated with adverse childhood experiences. *Am J Public Health* 2008; 98:946–52.

Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey Replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:113–23.

Holmes A, le Guisquet AM, Vogel E, Millstein RA, Leman S, Belzung C. Early life genetic, epigenetic, and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29:1335–46.

Levine A, Worrell TR, Zimnisky R, Schmauss C. Early life stress triggers sustained changes in histone deacetylase expression and histone H4 modifications that alter responsiveness to adolescent antidepressant treatment. *Neurobiol Dis* 2012; 45:488-98.

Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, et al. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature Rev* 2008; 7:426-37.

Fonte Financiadora

CNPq, Capes, FAPESC, INCT e UNESC.

O TRATAMENTO COM TIANEPTINA INDUZ EFEITOS SEMELHANTES A ANTIDEPRESSIVOS E ALTERA OS NÍVEIS DE NEUROTROFINAS, COMPLEXOS DA CADEIA RESPIRATÓRIA MITOCONDRIAL E ENZIMAS DO CICLO DE KREBS NO CÉREBRO DE RATOS ADULTOS PRIVADOS MATERNALMENTE

LIRANÇO, J. L. G., RÉUS, G. Z., ABELAIRA, H. M., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

jl_garcia1@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, helena.abelaira@hotmail.com, est@unesc.net, quevedo@unesc.net

Palavras-chave: Tianeptina, Neurotrofina, Metabolismo Energético, Privação Materna e Depressão.

Introdução

As primeiras experiências de vida adversas representam um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão. O presente estudo teve por objetivo investigar os efeitos comportamentais e moleculares do tratamento com tianeptina em ratos privados maternalmente.

Metodologia

Para este objetivo, ratos Wistar machos privados maternalmente e ratos não privados (controle) foram tratados com tianeptina (15mg/kg) uma vez por dia durante 14 dias na sua fase adulta. O comportamento foi então avaliado através do teste de nado forçado e campo aberto. Após, foram avaliados os níveis de BDNF, NGF e o metabolismo energético em tecido cerebral.

Resultados e Discussão

Os ratos privados maternalmente mostraram um aumento no tempo de imobilidade, mas o tratamento com tianeptina reverteu esse efeito e aumentou o tempo de natação. Os níveis de BDNF diminuíram na amígdala dos ratos privados tratados com salina e também no núcleo accumbens em todos os grupos. Os níveis de NGF diminuíram no hipocampo, amígdala e núcleo accumbens dos ratos privados. A atividade da citrato sintase aumentou no hipocampo de ratos não privados tratados com tianeptina, e a atividade da creatina quinase diminuiu no hipocampo e amígdala dos ratos privados. As atividades dos complexos mitocondriais I e II-III foram inibidas, e a tianeptina aumentou a atividade do complexo mitocondrial III e IV no hipocampo dos ratos não privados. A succinato desidrogenase aumentou no hipocampo dos ratos não privados tratados com tianeptina.

Conclusão

A tianeptina mostrou efeitos antidepressivos no teste do nado forçado realizados em ratos maternalmente privados, e tal efeito pode ser atribuído à sua ação sobre as vias neuroquímicas relacionadas com a depressão.

Referências Bibliográficas

Castanon N, Konsman JP, Médina C, Chauvet N, Dantzer R (2003) Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in the rat paraventricular nucleus and HPA axis activation. *Psychoneuroendocrinol* 28:19–34

Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:12796–12801

Morley-Fletcher S, Darnaudery M, Koehl M, Casolini P, Van Reeth O, Maccari S (2003) Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test, effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Res* 989:246–251

Plotsky PM, Meaney MJ (1993) Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res* 18:195–200

Pryce CR, Feldon J (2003) Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 27:57–71

Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR et al (2007) Tianeptine increases brain-derived neurotrophic

factor expression in the rat amygdala. Eur J
Pharmacol 565:68–75

Fonte Financiadora

CAPES, CNPq, FAPESC, INCT e UNESC.

Oral - Pesquisa

Neurociências

AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA DE HABITUAÇÃO E DA MEMÓRIA AVERSIVA APÓS UM CURTO OU LONGO PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO DE ANFETAMINA

DALPONT, G. C., VALVASSORI, S. S., FRIES, G., QUEVEDO, J.

gustavodalpont@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, kqpcz@terra.com.br, friesgabriel@terra, joq@unesc.net

*Palavras-chave: memória aversiva, memória de habituação, d-anfetamina, Transtorno Bipolar***Introdução**

Vários estudos demonstram que o comprometimento cognitivo é uma característica clínica do transtorno bipolar (TB)¹⁻³. Apesar disso, não se sabe se esses déficits são decorrentes de episódios maníacos e se estes estão presentes no início do transtorno. A administração de d-anfetamina (d-AMPH) em ratos induz hiperatividade e tem sido usada como modelo animal de mania.

administração da d-AMPH causou dano à memória de habituação e à memória aversiva, sugerindo que quanto maior o número de episódios maníacos, maior o dano cognitivo do paciente bipolar.

Metodologia

No primeiro experimento (curto período de administração), ratos Wistar adultos foram submetidos a sete dias de administração intraperitoneal (i.p) de d-AMPH (2mg/kg) ou salina (n=15 animais por grupo) e posteriormente sete dias de "washout". No segundo experimento (longo período de administração), os animais foram submetidos à administração i.p de d-AMPH ou salina (n=15 animais por grupo) durante 5 semanas (35 dias - 1 injeções/dia), intercaladas por 1 semana de "washout" cada. A memória de habituação e a memória aversiva foram avaliadas um dia após o último período de "washout" no campo aberto e na esquiava inibitória, respectivamente.

Referências Bibliográficas

1. Daniel BD, Montali A, Gerra ML, Innamorati M, Girardi P, Pompili M, Amore M. Cognitive impairment and its associations with the path of illness in affective disorders: a comparison between patients with bipolar and unipolar depression in remission. *J Psychiatr Pract.* 2013;19(4):275-87.
2. Pålsson E, Figueras C, Johansson AG, Ekman CJ, Hultman B, Ostlind J, Landén M. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry.* 2013;13:165.
3. Radanovic M, Villela Nunes P, Vicente Forlenza O, Braga Ladeira R, Farid Gattaz W. Cognitive-linguistic deficits in euthymic elderly patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013.

Fonte Financiadora

CNPq e UNESC.

Resultados e Discussão

O curto período de administração de d-AMPH prejudicou a memória de habituação, mas não a memória aversiva. Entretanto, o longo período de administração de d-AMPH prejudicou tanto a memória de habituação quanto a memória aversiva.

Conclusão

Os dados do presente estudo sugerem que os déficits cognitivos presentes no TB podem ser decorrentes dos episódios maníacos. Além disso, o curto período de administração de d-AMPH causa prejuízo na memória de habituação, sugerindo que os déficits cognitivos do TB podem estar presentes no início do transtorno. O longo período de

Poster - Pesquisa

Neurociências

AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA DE HABITUAÇÃO E DA MEMÓRIA AVERSIVA APÓS UM CURTO OU LONGO PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO DE ANFETAMINA

DALPONT, G. C., VALVASSORI, S. S., FRIES, G., QUEVEDO, J.

gustavodalpont@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, kqpcz@terra.com.br, friesgabriel@terra, joq@unesc.net

Palavras-chave: memória aversiva, memória de habituação, d-anfetamina, Transtorno Bipolar

Introdução

Vários estudos demonstram que o comprometimento cognitivo é uma característica clínica do transtorno bipolar (TB)¹⁻³. Apesar disso, não se sabe se esses déficits são decorrentes de episódios maníacos e se estes estão presentes no início do transtorno. A administração de d-anfetamina (d-AMPH) em ratos induz hiperatividade e tem sido usada como modelo animal de mania.

Metodologia

No primeiro experimento (curto período de administração), ratos Wistar adultos foram submetidos a sete dias de administração intraperitoneal (i.p) de d-AMPH (2mg/kg) ou salina (n=15 animais por grupo) e posteriormente sete dias de "washout". No segundo experimento (longo período de administração), os animais foram submetidos à administração i.p de d-AMPH ou salina (n=15 animais por grupo) durante 5 semanas (35 dias - 1 injeções/dia), intercaladas por 1 semana de "washout" cada. A memória de habituação e a memória aversiva foram avaliadas um dia após o último período de "washout" no campo aberto e na esquiava inibitória, respectivamente.

Resultados e Discussão

O curto período de administração de d-AMPH prejudicou a memória de habituação, mas não a memória aversiva. Entretanto, o longo período de administração de d-AMPH prejudicou tanto a memória de habituação quanto a memória aversiva.

Conclusão

Os dados do presente estudo sugerem que os déficits cognitivos presentes no TB podem ser decorrentes dos episódios maníacos. Além disso, o curto período de administração de d-AMPH causa prejuízo na memória de habituação, sugerindo que os déficits cognitivos do TB podem estar presentes no início do transtorno. O longo período de

administração da d-AMPH causou dano à memória de habituação e à memória aversiva, sugerindo que quanto maior o número de episódios maníacos, maior o dano cognitivo do paciente bipolar.

Referências Bibliográficas

1. Daniel BD, Montali A, Gerra ML, Innamorati M, Girardi P, Pompili M, Amore M. Cognitive impairment and its associations with the path of illness in affective disorders: a comparison between patients with bipolar and unipolar depression in remission. *J Psychiatr Pract.* 2013;19(4):275-87.
2. Pålsson E, Figueras C, Johansson AG, Ekman CJ, Hultman B, Ostlind J, Landén M. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry.* 2013;13:165.
3. Radanovic M, Villela Nunes P, Vicente Forlenza O, Braga Ladeira R, Farid Gattaz W. Cognitive-linguistic deficits in euthymic elderly patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013.

Fonte Financiadora

CNPq e UNESC.

Poster - Pesquisa

Neurociências

EFEITO DO PRÉ-TRATAMENTO COM N-METIL-D-ASPARTATO NA ATIVIDADE DAS ECTO-NUCLEOTIDASES NO HIPOCAMPO DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À CONVULSÃO

ABREU, L. L., RODRIGUES, L., ALVES, M. C., PACHECO, R., BOECK, C. R.

*larissaletieli@yahoo.com.br, lucas.farm.gen@gmail.com, marciocorrea19@hotmail.com, robipacheco@hotmail.com, bcr@unesc.net**Palavras-chave: neuroproteção; ecto-NTPDase, ecto-5'-nucleotidase.***Introdução**

A adenosina protege as células do dano induzido pela excessiva ativação do sistema glutamatérgico. O pré-tratamento com baixas doses de NMDA (pré-condicionamento) evita danos e convulsões evocadas pelo agonista do receptor de glutamato, o ácido quinolínico (AQ) (Boeck. et al 2004). Este estudo teve como objetivo investigar a formação da adenosina extracelular, após convulsões induzidas por AQ, em camundongos pré-tratados com NMDA.

previne o acúmulo extracelular de ATP e conseqüentemente induz a neuroproteção.

Referências Bibliográficas

Boeck, C.R., Ganzella, M., Lottermann, A., Vendite, D., 2004. NMDA Preconditioning Protects against Seizures and Hippocampal Neurotoxicity Induced by Quinolinic Acid in Mice. *Epilepsia*. 45, 745-750.

Metodologia

Foram utilizados camundongos albinos Swiss machos (30-40g), submetidos à cirurgia estereotáxica para a implantação de uma cânula guia no ventrículo lateral. Foram pré-tratados com dose subconvulsiva de NMDA (75mg/kg de animal) 24h antes da administração de AQ (4µL; 9,2mM) e então observados para ocorrência de convulsão. As fatias de hipocampo foram preparadas 24h após ocorrer convulsão para medir a hidrólise de ATP e AMP por quantificação de fosfato inorgânico (Pi) liberado.

Resultados e Discussão

Os resultados demonstram que a hidrólise de ATP extracelular diminuiu 24h após convulsão do grupo AQ comparado ao grupo salina. O pré-condicionamento com NMDA impediu a redução da atividade da NTPDases em ambos os animais, com ou sem convulsão. A hidrólise de AMP foi aumentada em camundongos tratados com NMDA mais AQ, que apresentaram convulsões em comparação com o grupo salina

Conclusão

A redução da hidrólise do ATP depois do AQ pode contribuir para a crise convulsiva. O pré-condicionamento com NMDA, provavelmente

Oral - Pesquisa

Neurociências

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE ENZIMAS DO CICLO DE KREBS EM ANIMAIS MDX

DOMINGUINI, D., MINA, F., STRECK, E., QUEVEDO, J., COMIM, C.

diogo_dominguini@hotmail.com,
clarissamc@terra.com.br

franciellemina@yahoo.com.br,

els@unesc.net,

joq@unesc.net,

*Palavras-chave: Distrofia Muscular; Sistema Nervoso Central; MDX***Introdução**

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é caracterizada por uma alteração no braço curto do cromossomo X, afetando a produção da proteína distrofina, cuja ausência acarreta as alterações musculares. Recentemente foi descrita no Sistema Nervoso Central uma isoforma da proteína distrofia e que sua ausência poderia estar relacionada com as alterações cognitivas apresentadas por pacientes e modelos animais. Recentemente nosso grupo de pesquisa mostrou que animais mdx apresentavam alterações energéticas em tecido cerebral. o objetivo deste trabalho é avaliar a atividade das enzimas citrato sintase, malato desidrogenase, isocitrato desidrogenase e succinato desidrogenase em córtex, diafragma e quadríceps de animais MDX.

Metodologia

Foram utilizados camundongos MDX adultos machos e como controle camundongos C57BL10. Os animais foram mortos com 60 dias e amostras do córtex, diafragma e quadríceps foram retiradas para avaliação.

Resultados e Discussão

Foi observado que os animais MDX apresentaram um aumento da atividade da citrato sintase em quadríceps; um aumento da atividade do malato desidrogenase em córtex e quadríceps; um aumento da atividade da isocitrato desidrogenase em córtex e quadríceps e; um aumento da atividade da succinato desidrogenase em diafragma.

Conclusão

O aumento da atividade destas das enzimas pode estar associada a um aumento da função das estruturas avaliadas visto que são estruturas que possuem uma grande quantidade de distrofina e a falta dela pode acarretar alterações da função.

Referências Bibliográficas

Hoffman, EP, et al. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.*, 51 (1987), pp. 919-928.

Comim CM, Tuon L, Stertz L, Vainzof M, Kapczinski F, Quevedo J. Striatum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Decreased In Dystrophin-Deficient Mice. *Neuroscience Letters* 459: 66-68. 2009.

Ohlendieck K, Campbell KP, Dystrophin-associated proteins are greatly reduced in skeletal muscle from mdx mice. *J. Cell Biol.*, 115 (1991), pp. 1685-1694

Fonte Financiadora

UNESC; CNPq; INCT-TM

Poster - Pesquisa

Neurociências

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE ENZIMAS DO CICLO DE KREBS EM ANIMAIS MDX**DOMINGUINI, D., MINA, F., STRECK, E., QUEVEDO, J., COMIM, C.**diogo_dominguini@hotmail.com,
clarissamc@terra.com.br

franciellemina@yahoo.com.br,

els@unesc.net,

joq@unesc.net,

*Palavras-chave: Distrofia Muscular; Sistema Nervoso Central; MDX***Introdução**

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é caracterizada por uma alteração no braço curto do cromossomo X, afetando a produção da proteína distrofina, cuja ausência acarreta as alterações musculares. Recentemente foi descrita no Sistema Nervoso Central uma isoforma da proteína distrofia e que sua ausência poderia estar relacionada com as alterações cognitivas apresentadas por pacientes e modelos animais. Recentemente nosso grupo de pesquisa mostrou que animais mdx apresentavam alterações energéticas em tecido cerebral. o OBJETIVO deste trabalho consiste em avaliar a atividade das enzimas citrato sintase, malato desidrogenase, isocitrato desidrogenase e succinato desidrogenase em córtex, diafragma e quadríceps de animais MDX.

Metodologia

Foram utilizados camundongos MDX adultos machos e como controle camundongos C57BL10. Os animais foram mortos com 60 dias e amostras do córtex, diafragma e quadríceps foram retiradas para avaliação.

Resultados e Discussão

Foi observado que os animais MDX apresentaram um aumento da atividade da citrato sintase em quadríceps; um aumento da atividade do malato desidrogenase em córtex e quadríceps; um aumento da atividade da isocitrato desidrogenase em córtex e quadríceps e; um aumento da atividade da succinato desidrogenase em diafragma.

Conclusão

O aumento da atividade destas das enzimas pode estar associada a um aumento da função das estruturas avaliadas visto que são estruturas que possuem uma grande quantidade de distrofina e a falta dela pode acarretar alterações da função.

Referências Bibliográficas

Comim CM, Tuon L, Stertz L, Vainzof M, Kapczinski F, Quevedo J. Striatum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Decreased In Dystrophin-Deficient Mice. *Neuroscience Letters* 459: 66–68. 2009.

Hoffman, EP, et al. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.*, 51 (1987), pp. 919–928.

Ohlendieck K, Campbell KP, Dystrophin-associated proteins are greatly reduced in skeletal muscle from mdx mice. *J. Cell Biol.*, 115 (1991), pp. 1685–1694

Fonte Financiadora

UNESC; CNPq; INCT-TM

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DE CAMUNDONGOS MDX

FAVARIN, M. R., MENDONÇA, B. P., DOMINGUINI, D., COMIM, C., QUEVEDO, J.

marianefavarin@hotmail.com, brupescador@gmail.com, diogo_dominguini@hotmail.com, clarissamc@terra.com.br, joq@unesc.net

Palavras-chave: Distrofia Muscular; Sistema Nervoso Central; Alterações cognitivas.

Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é caracterizada por uma alteração no braço curto do cromossomo X, afetando a produção da proteína distrofina, cuja ausência acarreta em alterações musculares. Recentemente foi descrito que no Sistema Nervoso Central (SNC) há uma isoforma da proteína distrofina e que sua ausência está associada a alterações celulares e moleculares dos neurônios. O objetivo foi avaliar a memória e o aprendizado aversivo, a memória de reconhecimento, a memória de habituação e o comportamento ansioso e depressivo em animais mdx.

funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). Rev Neurocienc 2006; 14(1):015-022.

Fonte Financiadora

UNESC; CNPq e INCT-TM.

Metodologia

Foram utilizados camundongos mdx adultos machos e como controle camundongos C57BL10, com um n de 10 para cada grupo. Os animais com 60 dias foram submetidos aos testes de habituação ao campo aberto, esquiva inibitória, esquiva inibitória de múltiplos treinos, reconhecimento de objetos, natação forçada e labirinto de cruz elevada.

Resultados e Discussão

Foi observado que os animais mdx apresentaram alteração na memória aversiva e no comportamento ansioso e depressivo quando comparados com os animais controles.

Conclusão

A ausência da proteína distrofina em células do SNC pode estar associada às alterações cognitivas apresentadas pelos animais mdx adultos.

Referências Bibliográficas

Santos NM, Rezende MM, Terni A, Hayashi MCB, Fávero FM, Quadros AAJ, Reis LIO, Adissi M, Langer AL, Fontes SV, Oliveira ASB. Perfil clínico e

Poster - Pesquisa

Neurociências

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DE CAMUNDONGOS MDX

FAVARIN, M. R., QUEVEDO, J., MENDONÇA, B. P., COMIM, C., DOMINGUINI, D.

*marianefavarin@hotmail.com,
diogo_dominguini@hotmail.com*

joq@unesc.net,

brupesador@gmail.com,

clarissamc@terra.com.br,

Palavras-chave: Distrofia Muscular; Sistema Nervoso Central; Alterações cognitivas

Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é caracterizada por uma alteração no braço curto do cromossomo X, afetando a produção da proteína distrofina, cuja ausência acarreta em alterações musculares. Recentemente foi descrito que no Sistema Nervoso Central (SNC) há uma isoforma da proteína distrofina e que sua ausência está associada a alterações celulares e moleculares dos neurônios. O objetivo foi avaliar a memória e o aprendizado aversivo, a memória de reconhecimento, a memória de habituação e o comportamento ansioso e depressivo em animais mdx.

funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). Rev Neurocienc 2006; 14(1):015-022.

Fonte Financiadora

UNESC; CNPq e INCT-TM.

Metodologia

Foram utilizados camundongos mdx adultos machos e como controle camundongos C57BL10. Os animais com 60 dias foram submetidos aos testes de habituação ao campo aberto, esquiva inibitória, esquiva inibitória de múltiplos treinos, reconhecimento de objetos, natação forçada e labirinto de cruz elevada.

Resultados e Discussão

Foi observado que os animais mdx apresentaram alteração na memória aversiva e no comportamento ansioso e depressivo quando comparados com os animais controles.

Conclusão

A ausência da proteína distrofina em células do SNC pode estar associada às alterações cognitivas apresentadas pelos animais mdx adultos.

Referências Bibliográficas

Santos NM, Rezende MM, Terni A, Hayashi MCB, Fávero FM, Quadros AAJ, Reis LIO, Adissi M, Langer AL, Fontes SV, Oliveira ASB. Perfil clínico e

Oral - Pesquisa

Neurociências

INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE E AUMENTO DOS NÍVEIS DE PROTEÍNA QUINASE C AOPÓS ADMINISTRAÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR DE OUABAÍNA EM RATOS

CARVALHO, J. F., VALVASSORI, S. S., FRAGA, D., ZUGNO, A. I., QUEVEDO, J.

julianefc@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, daianefraga@gmail.com, alz@unesc.net, joq@unesc.net

Palavras-chave: Acetilcolinesterase, transtorno bipolar, proteína quinase c, ouabaína

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno do humor grave com elevada morbidade e alta probabilidade de reincidência. Apesar da gravidade pouco se sabe sobre a neurobiologia do transtorno bipolar¹. Os modelos animais tem sido uma ferramenta importante para o estudo da neuropatologia do TB. A injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína (OUA), um potente inibidor da Na⁺/K⁺-ATPase, em ratos tem sido considerado um bom modelo animal de mania². Varias evidencias tem sugerido que disfunções no sistema colinérgico e na proteína quinase C (PKC) estão envolvidos no transtorno do humor³⁻⁴. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da administração ICV de OUA sobre a atividade da acetilcolinesterase (AChE) e níveis de PKC no córtex frontal e hipocampo de ratos.

Metodologia

Foram usados ratos Wistar machos adultos pesando entre 250-300g. Os animais foram submetidos a uma cirurgia estereotáxica, para implantação de uma cânula guia no ventrículo, e três dias após receberam a administração ICV de OUA (10-3M) ou líquido encéfalo raquidiano artificial (aCSF). A atividade locomotora dos animais foi avaliada no teste do campo aberto. Os níveis de PKC foram avaliados por imunoblotting e a atividade da AChE foi avaliada de acordo com Ellman e colegas⁵.

Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram que a OUA induziu hiperlocomoção nos animais, a qual foi acompanhada pelo aumento da PKC e diminuição da atividade da AChE em ambas as estruturas cerebrais avaliadas. Interessantemente, alguns estudos in vitro tem demonstrado uma importante relação entre o aumento da PKC e diminuição da atividade da AChE⁶⁻⁷.

Conclusão

A partir dos nossos resultados podemos sugerir que a inibição da Na⁺/K⁺-ATPase vista no TB pode estar diretamente ligada as disfunções colinérgicas e alterações dos níveis da PKC, ambas também observadas neste transtorno.

Referências Bibliográficas

1. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*. 2002;359:241-7.
2. Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:209-24.
3. Varela RB, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Fraga DB, Resende WR, Arent CO, Zugno AI, Quevedo J. Evaluation of acetylcholinesterase in an animal model of mania induced by d-amphetamine. *Psychiatry Res*. 2012; 1781:771-8.
4. Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010;31:580-6.
5. Ellman GI, Courtney KD, Andres-Jr V, Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961;7:88-95.
6. Garg LC, Saha PK, Mohuczy-Dominiak D. Cholinergic inhibition of Na-K-ATPase via activation of protein kinase C in Madin-Darby canine kidney cells. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:195-205.
7. Krauz VA, Kushchinskaia AI, Drozdov AA, Perevoznik NV. Role of cholinergic mechanisms in the regulation of ATPase activity and the intensity of glycolysis in the rat neocortex, hippocampus and brain stem. *Farmakol Toksikol*. 1982;45:22-6.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC, CNPq

INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE E AUMENTO DOS NÍVEIS DE PROTEÍNA QUINASE C AOPÓS ADMINISTRAÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR DE OUABAÍNA EM RATOS

CARVALHO, J. F., VALVASSORI, S. S., FRAGA, D., ZUGNO, A. I., QUEVEDO, J.

julianefc@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, daianefraga@gmail.com, alz@unesc.net, joq@unesc.net

Palavras-chave: Acetilcolinesterase, transtorno bipolar, proteína quinase c, ouabaína

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno do humor grave com elevada morbidade e alta probabilidade de reincidência. Apesar da gravidade pouco se sabe sobre a neurobiologia do transtorno bipolar¹. Os modelos animais tem sido uma ferramenta importante para o estudo da neuropatologia do TB. A injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína (OUA), um potente inibidor da Na⁺/K⁺-ATPase, em ratos tem sido considerado um bom modelo animal de mania². Varias evidencias tem sugerido que disfunções no sistema colinérgico e na proteína quinase C (PKC) estão envolvidos no transtorno do humor³⁻⁴. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da administração ICV de OUA sobre a atividade da acetilcolinesterase (AChE) e níveis de PKC no córtex frontal e hipocampo de ratos.

Metodologia

Foram usados ratos Wistar machos adultos pesando entre 250-300g. Os animais foram submetidos a uma cirurgia estereotáxica, para implantação de uma cânula guia no ventrículo, e três dias após receberam a administração ICV de OUA (10-3M) ou líquido encéfalo raquidiano artificial (aCSF). A atividade locomotora dos animais foi avaliada no teste do campo aberto. Os níveis de PKC foram avaliados por immunoblotting e a atividade da AChE foi avaliada de acordo com Ellman e colegas⁵.

Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram que a OUA induziu hiperlocomoção nos animais, a qual foi acompanhada pelo aumento da PKC e diminuição da atividade da AChE em ambas as estruturas cerebrais avaliadas. Interessantemente, alguns estudos in vitro tem demonstrado uma importante relação entre o aumento da PKC e diminuição da atividade da AChE⁶⁻⁷.

Conclusão

A partir dos nossos resultados podemos sugerir que a inibição da Na⁺/K⁺-ATPase vista no TB pode estar diretamente ligada as disfunções colinérgicas e alterações dos níveis da PKC, ambas também observadas neste transtorno.

Referências Bibliográficas

1. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*. 2002;359:241-7.
2. Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:209-24.
3. Varela RB, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Fraga DB, Resende WR, Arent CO, Zugno AI, Quevedo J. Evaluation of acetylcholinesterase in an animal model of mania induced by d-amphetamine. *Psychiatry Res*. 2012; 1781:771-8.
4. Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010;31:580-6.
5. Ellman GI, Courtney KD, Andres-Jr V, Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961;7:88-95.
6. Garg LC, Saha PK, Mohuczy-Dominiak D. Cholinergic inhibition of Na-K-ATPase via activation of protein kinase C in Madin-Darby canine kidney cells. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:195-205.
7. Krauz VA, Kushchinskaia AI, Drozdov AA, Perevoznik NV. Role of cholinergic mechanisms in the regulation of ATPase activity and the intensity of glycolysis in the rat neocortex, hippocampus and brain stem. *Farmakol Toksikol*. 1982;45:22-6.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC, CNPq

Oral - Pesquisa

Neurociências

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE EM RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE CIGARRO DURANTE O PERÍODO PRÉ-NATAL E SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA: COMPARAÇÃO ENTRE MACHOS E FÊMEAS

MASTELLA, G. A., ZUGNO, A. I., OLIVEIRA, M. B., VOLPATO, A. M., CITADIN, S. A.

gugamas@hotmail.com,
scitadin@hotmail.com

alz@unesc.net,

mariana.bittencourtolv@gmail.com,

volpatoam@gmail.com,

Palavras-chave: acetilcolinesterase cigarro cetamina

Introdução

A esquizofrenia é caracterizada por uma mudança abrupta no perfil social e afetivo do indivíduo, iniciando-se predominantemente no final da adolescência e início da idade adulta (APA, 1994; Marsman e col., 2011; Nagai e col., 2011; Weiden e col., 2007). O tabagismo durante o período pré-natal vem sendo estudado como fator causador de anormalidades obstétricas e baixo peso logo após o nascimento, levando a alterações cognitivas e comportamentais associadas, podendo ser considerado um fator de risco para o surgimento da esquizofrenia (Baguelin-Pinaud e col., 2010).

O objetivo desse trabalho foi avaliar ratos e ratas Wistar com 60 dias de vida, e que foram expostos à fumaça de cigarro durante o período pré-natal, com relação à predisposição ao desenvolvimento da esquizofrenia.

Metodologia

Ratas wistar fêmeas adultas foram expostas à inalação passiva de 12 cigarros ao dia, durante o período gestacional (Zugno e col., 2013). Os filhotes (machos e fêmeas), na fase adulta, foram submetidos à administração de salina ou cetamina na dose de 25 mg/kg i.p., por um período de sete dias (Oliveira e col., 2009; Reddy e Yao, 1996). Após a realização deste protocolo, os animais foram mortos por decaptação e suas estruturas cerebrais retiradas foram utilizadas para a realização do teste bioquímico para avaliação da atividade da acetilcolinesterase (Ellman e col. 1961).

Resultados e Discussão

O teste bioquímico para avaliação da atividade da acetilcolinesterase, mostrou resultados alterados por influência do tratamento com cetamina em machos. Neste mesmo parâmetro, a exposição à

fumaça de cigarro foi capaz de exacerbar os efeitos da cetamina nos machos. As alterações em nível bioquímico foram menores nas fêmeas. É possível que a diferença encontrada entre os sexos seja atribuída ao perfil hormonal diferenciado.

Conclusão

A exposição ao cigarro afetou o sistema colinérgico em estruturas cerebrais da prole adulta submetida ao modelo de cetamina. Demonstrando que o bloqueio do receptor NMDA induzido pela cetamina gera degradação da acetilcolina em grupos tratados com cetamina. Os valores de acetilcolinesterase mostraram-se exacerbados na presença da fumaça de cigarro, um fator que sensibiliza o animal ao efeito da cetamina. A acetilcolina é um neurotransmissor excitatório, que apresenta papel fundamental nas funções motora, cognitivas e de memória. Em pacientes esquizofrênicos, as disfunções cognitivas são frequentemente encontradas e relacionam-se a alterações no sistema colinérgico. Esses dados apontam para a importância do período pré-natal na gênese da esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

APA - American Psychiatric Association, ?Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases?, fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

BAGUELIN-PINAUD A; ROBERT, S; MÉNARD JF; THIBAUT F; Prenatal exposure to tobacco and risk for schizophrenia: a retrospective epidemiological study. *Comprehensive Psychiatry* 51: 106-109. 2010.

DE OLIVEIRA L; SPIAZZI CM; BORTOLIN T; CANEVER L PETRONILHO F; MINA FG; DAL-PIZZOL F; QUEVEDO J; ZUGNO AI. Different sub-

anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Progress In Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33: 1003-1008. 2009.

ELLMAN GL; COURTNEY KD; ANDRES V JR; FEATHER-STONE RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology* 7: 88-95. 1961.

ZUGNO AI; FRAGA DB; DE LUCA RD; GHEDIM FV; DEROZA PF; CIPRIANO AL; OLIVEIRA MB; HEYLMANN AS; BUDNI J; SOUZA RP; QUEVEDO J. Chronic exposure to cigarette smoke during gestation results in altered cholinesterase enzyme activity and behavioral deficits in adult rat offspring: Potential relevance to schizophrenia. *Journal Of Psychiatric Research* 47(6): 1-7. 2013.

Fonte Financiadora

UNESC- CNPQ

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE EM RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE CIGARRO DURANTE O PERÍODO PRÉ-NATAL E SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA: COMPARAÇÃO ENTRE MACHOS E FÊMEAS

MASTELLA, G. A., ZUGNO, A. I., OLIVEIRA, M. B., VOLPATO, A. M., CITADIN, S. A.

gugamas@hotmail.com,
scitadin@hotmail.com

alz@unesc.net,

mariana.bittencourtolv@gmail.com,

volpatoam@gmail.com,

Palavras-chave: acetilcolinesterase cigarro cetamina

Introdução

A esquizofrenia é caracterizada por uma mudança abrupta no perfil social e afetivo do indivíduo, iniciando-se predominantemente no final da adolescência e início da idade adulta (APA, 1994; Marsman e col., 2011; Nagai e col., 2011; Weiden e col., 2007). O tabagismo durante o período pré-natal vem sendo estudado como fator causador de anormalidades obstétricas e baixo peso logo após o nascimento, levando a alterações cognitivas e comportamentais associadas, podendo ser considerado um fator de risco para o surgimento da esquizofrenia (Baguelin-Pinaud e col., 2010).

O objetivo desse trabalho foi avaliar ratos e ratas Wistar com 60 dias de vida, e que foram expostos à fumaça de cigarro durante o período pré-natal, com relação à predisposição ao desenvolvimento da esquizofrenia.

Metodologia

Ratas wistar fêmeas adultas foram expostas à inalação passiva de 12 cigarros ao dia, durante o período gestacional (Zugno e col., 2013). Os filhotes (machos e fêmeas), na fase adulta, foram submetidos à administração de salina ou cetamina na dose de 25 mg/kg i.p., por um período de sete dias (Oliveira e col., 2009; Reddy e Yao, 1996). Após a realização deste protocolo, os animais foram mortos por decaptação e suas estruturas cerebrais retiradas foram utilizadas para a realização do teste bioquímico para avaliação da atividade da acetilcolinesterase (Ellman e col. 1961).

Resultados e Discussão

O teste bioquímico para avaliação da atividade da acetilcolinesterase, mostrou resultados alterados por influência do tratamento com cetamina em machos. Neste mesmo parâmetro, a exposição à

fumaça de cigarro foi capaz de exacerbar os efeitos da cetamina nos machos. As alterações em nível bioquímico foram menores nas fêmeas. É possível que a diferença encontrada entre os sexos seja atribuída ao perfil hormonal diferenciado.

Conclusão

A exposição ao cigarro afetou o sistema colinérgico em estruturas cerebrais da prole adulta submetida ao modelo de cetamina. Demonstrando que o bloqueio do receptor NMDA induzido pela cetamina gera degradação da acetilcolina em grupos tratados com cetamina. Os valores de acetilcolinesterase mostraram-se exacerbados na presença da fumaça de cigarro, um fator que sensibiliza o animal ao efeito da cetamina. A acetilcolina é um neurotransmissor excitatório, que apresenta papel fundamental nas funções motora, cognitivas e de memória. Em pacientes esquizofrênicos, as disfunções cognitivas são frequentemente encontradas e relacionam-se a alterações no sistema colinérgico. Esses dados apontam para a importância do período pré-natal na gênese da esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

APA - American Psychiatric Association, ?Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases?, fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

BAGUELIN-PINAUD A; ROBERT, S; MÉNARD JF; THIBAUT F; Prenatal exposure to tobacco and risk for schizophrenia: a retrospective epidemiological study. *Comprehensive Psychiatry* 51: 106-109. 2010.

DE OLIVEIRA L; SPIAZZI CM; BORTOLIN T; CANEVER L PETRONILHO F; MINA FG; DAL-PIZZOL F; QUEVEDO J; ZUGNO AI. Different sub-

anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Progress In Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33: 1003-1008. 2009.

ELLMAN GL; COURTNEY KD; ANDRES V JR; FEATHER-STONE RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology* 7: 88-95. 1961.

ZUGNO AI; FRAGA DB; DE LUCA RD; GHEDIM FV; DEROZA PF; CIPRIANO AL; OLIVEIRA MB; HEYLMANN AS; BUDNI J; SOUZA RP; QUEVEDO J. Chronic exposure to cigarette smoke during gestation results in altered cholinesterase enzyme activity and behavioral deficits in adult rat offspring: Potential relevance to schizophrenia. *Journal Of Psychiatric Research* 47(6): 1-7. 2013.

Fonte Financiadora

UNESC- CNPQ

Oral - Pesquisa

Neurociências

TRATAMENTO COM LAMOTRIGINA REVERTE COMPORTAMENTO DEPRESSIVO E ALTERA OS NÍVEIS DE BDNF EM CÉREBRO DE RATOS ADULTOS SUBMETIDOS À PRIVAÇÃO MATERNA

TOMAZ, D. B., ABELAIRA, H. M., RÉUS, G. Z., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

debora_borges@live.com, helena.abelaira@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com, joq@unesc.net

Palavras-chave: LAMOTRIGINA, BDNF, NGF, privação materna, depressão

Introdução

A lamotrigina é um anticonvulsivante que possui ação antiglutamatérgica, o que pode contribuir para os seus efeitos antidepressivo, uma vez que, o glutamato tem sido associado a depressão. O objetivo do presente estudo foi investigar a efeitos comportamentais e moleculares do tratamento com lamotrigina em ratos privados matematicamente.

Metodologia

Ratos machos privados e não-privados (controle) foram tratados com lamotrigina (20 mg/kg) uma vez por dia durante 14 dias, durante a fase adulta. O comportamento foi então avaliado nos testes do campo aberto e nado forçado. Além disto, os níveis de BDNF e NGF foram avaliados no córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala.

Resultados e Discussão

Neste estudo foi demonstrado que ratos submetidos ao protocolo de privação materna tratados com salina e lamotrigina mostraram um aumento no seu tempo de imobilidade e uma diminuição nos tempos de escalada e nado quando comparado com ratos não-privados tratados apenas com salina. Por outro lado, e lamotrigina inverteu o aumento do tempo de imobilidade nos ratos privados. Os níveis de BDNF foram reduzidos na amígdala em ratos privados tratados com solução salina, já o tratamento com lamotrigina reverteu tal efeito. Os níveis de NGF foram diminuídos no hipocampo de ratos privados tratados com solução salina, mas o tratamento com lamotrigina não causou alterações nos níveis de NGF.

Conclusão

A lamotrigina mostrou efeitos antidepressivos no teste de nado-forçado, e apresentou efeitos

positivos sobre os níveis de BDNF na amígdala de ratos privados dos cuidados matematicos.

Referências Bibliográficas

Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez MJ. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinol* 2007;32:256–66.

Bowden CL, Mitchell P, Suppes T. Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:113–7.

Chung EK, Bian ZX, Xu HX, Sung JJ. Neonatal maternal separation increases brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B expression in the descending pain modulatory system. *Neurosignals* 2009;17:213–21.

Cirulli F, Micera A, Alleva E, Aloe L. Early maternal separation increases NGF expression in the developing rat hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59:853–8.

Fonte Financiadora

CAPES, CNPq, FAPESC, INCT e UNESC.

EFEITOS DO ESTRESSE INDUZIDO PELA PRIVAÇÃO MATERNA SOBRE O COMPORTAMENTO, METABOLISMO ENERGÉTICO, CITOCINAS E BDNF SÃO MODULADOS PELO TRATAMENTO COM CETAMINA

NEOTTI, M. V., RÉUS, G. Z., DAL-PIZZOL, F., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

morgana_wottre@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, pizzol.ez@terra.com.br, est@unesc.net, quevedo@unesc.net

Palavras-chave: Cetamina, metabolismo energético, BDNF, citocinas, privação materna, depressão

Introdução

A depressão afeta milhões de pessoas em todo o mundo, e muitos pacientes não respondem aos tratamentos existentes. Assim, muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de melhor compreensão da neurobiologia do transtorno, bem como encontrar alvos farmacológicos com ação mais rápida e eficaz. Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos comportamentais e moleculares da cetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-asparto (NMDA) em ratos adultos privados matematicamente.

Metodologia

Ratos Wistar machos privados e não privados (controle) foram tratados com cetamina (15 mg / kg) uma vez por dia durante 14 dias, durante a fase adulta. O comportamento foi então avaliado através do teste de natação forçada. Além disso, as citocinas IL-1 β IL-10, TNF- α foram avaliados no soro e fluido cerebrospinal (CSF), os níveis do fator neurotrófico-derivado do cérebro (BDNF) e parâmetros de estresse oxidativo e metabolismo energético foram avaliados em tecido cerebral

Resultados e Discussão

Em ratos tratados com solução salina, observou-se um aumento no tempo de imobilidade, mas o tratamento de cetamina reverteu tal efeito. Na amígdala (AMI) e núcleo accumbens (NAc) de ratos privados houve uma diminuição nos níveis de BDNF, no entanto, a cetamina reverteu esta alteração. O complexo I foi reduzido no córtex pré-frontal (PF) e AMI de ratos privados, o complexo II-III foi reduzido no PF e no hipocampo de ratos privados. O tratamento com cetamina aumentou a atividade do complexo IV no PF e AMI de ratos privados. A atividade da creatina quinase foi diminuída no PF e AMI de ratos privados, mas o tratamento com cetamina reverteu este efeito na AMI. O tratamento com cetamina reduziu o dano em

proteína no PF e AMI causado pela privação materna e aumentou a atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase no PF e NAc de ratos não-privados. Além disso, a cetamina reduziu as citocinas, TNF- α , IL-1 e -6 no soro e CSF de ratos privados.

Conclusão

Estes resultados indicam uma relação entre ativação imune, alteração de neurotrofinas, metabolismo energético, estresse oxidativo e depressão, e considerando a ação da cetamina, sugere-se que o antagonistas do receptor NMDA podem exercer seus efeitos antidepressivos através da modulação do sistema imunológico, do BDNF e do metabolismo energético.

Referências Bibliográficas

Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Heresco-Levy U, Lerer B. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*1999; 4:163–72.

Albrecht P, Lewerenz J, Dittmer S, Noack R, Maher P, Methner A. Mechanisms of oxidative glutamate toxicity: the glutamate/cystine antiporter system xc- as a neuroprotective drug target. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9:973–82.

Bannister JV, Calabrese L. Assays for superoxide dismutase. *Methods Biochem Anal* 1987;32:279-312.

Nguyen D, Alavi MV, Kim KY, Kang T, Scott RT, Noh YH, Lindsey JD, Wissinger B, Ellisman MH, Weinreb RN, Perkins GA, and Ju WK. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics. *Cell Death Dis* 2011;2:240.

Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Ferraro AK, Vitto MF, Cesconetto P, Souza CT, Quevedo J. Ketamine plus imipramine treatment induces antidepressant-like behavior and increases CREB and BDNF protein levels and PKA and PKC phosphorylation in rat brain. *Behav Brain Res* 2011b; 221:166–71.

Fonte Financiadora

CAPES, FAPESC, CNPq, INCT e UNESC.

Oral - Pesquisa

Neurociências

TÍTULO O TRATAMENTO COM IMIPRAMINA REVERTE COMPORTAMENTO DEPRESSIVO E AUMENTA OS NÍVEIS DE BDNF EM CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DE RATOS DIABÉTICOS**SILVA, M. C. B., RÉUS, G. Z., SANTOS, M. A. B., CERETTA, L. B., QUEVEDO, J.***manoellabudni@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, augusta@unesc.net, luk@unesc.net, joq@unesc.net**Palavras-chave: imipramina; BDNF; teste de nado forçado, depressão, diabetes***Introdução**

Evidências têm demonstrado uma associação entre diabetes e depressão, bem como um papel de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), na diabetes e na depressão. O presente estudo foi desenhado para avaliar os efeitos comportamentais e moleculares do antidepressivo imipramina em ratos diabéticos.

Metodologia

Para este objetivo, após a indução de diabetes por aloxano (150 mg/kg), Ratos Wistar foram tratados com imipramina (30 mg/kg) uma vez por dia durante 14 dias e então avaliado o tempo de imobilidade no teste do nado forçado e a atividade motora no teste do campo aberto. Após foram avaliados os níveis de BDNF no córtex pré-córtex frontal, hipocampo e amígdala.

Resultados e Discussão

Em ratos diabéticos tratados com solução salina, observou-se um aumento no tempo de imobilidade, em comparação com ratos controle tratados com solução salina. O tratamento com imipramina diminuiu o tempo de imobilidade, em ratos não-diabéticos e diabéticos, tanto em comparação com os ratos não-diabéticos e diabéticos tratados com solução salina. No teste de campo aberto, verificou-se que o tratamento com imipramina reduziu a atividade motora, em comparação com ratos tratados com solução salina. Os ratos diabéticos tratados salina não apresentaram níveis de BDNF alterados no córtex pré-frontal, hipocampo ou amígdala, mas, curiosamente, o tratamento com imipramina em animais diabéticos aumentou os níveis de BDNF no córtex pré-frontal.

Conclusão

Em conclusão, este estudo demonstra uma ligação entre diabetes e depressão em ratos e que a

imipramina exerceu efeitos antidepressivos em animais diabéticos.

Referências Bibliográficas

1. Dismuke CE, Egede LE. Association between major depression, depressive symptoms and personal income in US adults with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 484–491.
2. Held RF, DePue J, Rosen R, et al. Patient and health care provider views of depressive symptoms and diabetes in American Samoa. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2010; 16: 461–467.
3. Manderbacka K, Sund R, Koski S, Keskimäki I, Elovainio M. Diabetes and depression? Secular trends in the use of antidepressants among persons with diabetes in Finland in 1997–2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20: 338–343.
4. Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence & determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res* 2010; 132: 195–200.
5. Egede LE, Simpson K. Epidemiology, treatment and costs of depression in adults with Type 2 diabetes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2003; 3:251–262.

Fonte Financiadora

CNPq, CAPES, FAPESC, INCT e UNESC.

Oral - Pesquisa

Neurociências

EFEITO DO PRÉ-TRATAMENTO COM N-METIL-D-ASPARTATO NA ATIVIDADE DAS ECTO-NUCLEOTIDASES NO HIPOCAMPO DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À CONVULSÃO

RODRIGUES, L., ABREU, L. L., ALVES, M. C., PACHECO, R., BOECK, C. R.

lucas.farm.gen@gmail.com, larissaletieli@yahoo.com.br, marciocorrea19@hotmail.com, robipacheco@hotmail.com, bcr@unesc.net

Palavras-chave: neuroproteção; ecto-NTPDase, ecto-5'-nucleotidase

Introdução

A adenosina protege as células do dano induzido pela excessiva ativação do sistema glutamatérgico. O pré-tratamento com baixas doses de NMDA (pré-condicionamento) evita danos e convulsões evocadas pelo agonista do receptor de glutamato, o ácido quinolínico (AQ) (Boeck et al., 2004). Este estudo teve como objetivo investigar a formação da adenosina extracelular após convulsões induzidas por AQ em camundongos pré-tratados com NMDA.

previne o acúmulo extracelular de ATP e consequentemente induz a neuroproteção

Referências Bibliográficas

Boeck, C.R., Ganzella, M., Lottermann, A., Vendite, D., 2004. NMDA Preconditioning Protects against Seizures and Hippocampal Neurotoxicity Induced by Quinolinic Acid in Mice. *Epilepsia*. 45, 745-750.

Metodologia

Foram utilizados camundongos albinos Swiss machos (30-40g), submetidos à cirurgia estereotáxica para a implantação de uma cânula guia no ventrículo lateral. Foram pré-tratados com dose subconvulsiva de NMDA (75mg/kg de animal) 24h antes da administração de AQ (4µL; 9,2mM) e então observados para ocorrência de convulsão. As fatias de hipocampo foram preparadas 24h após ocorrer convulsão para medir a hidrólise de ATP e AMP por quantificação de fosfato inorgânico (Pi) liberado.

Resultados e Discussão

Os resultados demonstram que a hidrólise de ATP extracelular diminuiu 24h após convulsão do grupo AQ comparado ao grupo salina. O pré-condicionamento com NMDA impediu a redução da atividade da NTPDases em ambos os animais, com ou sem convulsão. A hidrólise de AMP foi aumentada em camundongos tratados com NMDA mais AQ que apresentaram convulsões, em comparação com o grupo salina.

Conclusão

A redução da hidrólise do ATP depois do AQ pode contribuir para a crise convulsiva. O pré-condicionamento com NMDA, provavelmente

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE ECTO-NUCLEOTIDASES EM CÉREBRO DE CAMUNDOGOS ADULTOS-VELHOS TRATADOS COM CAFEÍNA

FERREIRA, T. H. T., GARCEZ, M. L., ABREU, L. L., ALVES, M. C., BOECK, C. R.

taishferreira@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, larissaletieli@yahoo.com.br, marciocorrea19@hotmail.com, bcr@unesc.net

Palavras-chave: envelhecimento; cafeína; ecto-NTPDase; ecto-5'-nucleotidase

Introdução

A cafeína é a substância psicoativa mais consumida no mundo, muito presente em bebidas diárias, possui atividade psicoestimulante, melhorando o desempenho cognitivo e motor. Estudos sugerem que seu uso pode desencadear proteção contra doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento. O efeito se deve à sua ação como antagonista não-seletivo de receptores de adenosina. A adenosina é um importante neuromodulador que é produzida no meio extracelular a partir da cascata de ecto-nucleotidases. O objetivo do presente estudo é investigar a atividade das ecto-nucleotidases no hipocampo de camundongos jovens e adultos-velhos tratados cronicamente com cafeína.

Metodologia

Os camundongos machos Swiss (3-4 ou 14-16 meses), foram tratados com solução de cafeína (0,3 g/L) na garrafa de água durante quatro semanas. O grupo controle ingeriu água. Para a avaliação da atividade de ecto-nucleotidases, foi realizada a medição da hidrólise de ATP, ADP e AMP em fatias de hipocampo. A reação foi realizada durante 20 min a 37 °C. A atividade da ecto-NTPDase e da ecto-5'-nucleotidase foi determinada pela medida de formação de fosfato inorgânico (Pi) por minuto de reação.

Resultados e Discussão

A hidrólise de ATP manteve-se inalterada entre todos os grupos, não houve diferença significativa nem entre as idades, nem entre os tratamentos. A hidrólise de ADP e AMP em camundongos adultos-velhos foi maior do que nos jovens, porém a cafeína não teve nenhum efeito sobre a atividade das ecto-nucleotidases entre os animais jovens ou adultos-velhos. O aumento da hidrólise de ADP e AMP em animais adultos-velhos sugere que há um aumento da produção de adenosina extracelular nesses animais. Já se sabe que adenosina formada

extracelularmente age preferencialmente em receptores A2a de adenosina, em contrapartida, a ativação de receptores A2a leva a diminuição da afinidade de adenosina por receptores A1 que são inibitórios, podendo induzir a hiperregulação de receptores A2a durante o envelhecimento, podendo contribuir para possíveis danos excitotóxicos observados no envelhecimento que por sua vez, aumentam a suscetibilidade a doenças neurodegenerativas.

Conclusão

Apesar de a cafeína ser conhecida neuroprotetora em vários modelos de doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento, o tratamento crônico com cafeína em animais adultos-velhos não reverteu o aumento das ecto-nucleotidases em animais adultos-velhos.

Referências Bibliográficas

Cunha RA, Constantino MD, Sebastião AM, Ribeiro JA. Modifications of A1 and A2A adenosine receptor binding in aged striatum, hippocampus and cortex of the rat. *Neuro Report*. 1995; 6:1583–1588.

Duarte JMN, Carvalho RA, Cunha RA, Gruetter R. Caffeine consumption attenuates neurochemical modifications in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Neurochem*. 2009; 111:368–379.

Fuchs JL. 5'-Nucleotidase activity increases in aging rat brain. *Neurobiol Aging* 1991; 12:523–30.

Leite MR, Wilhelm EA, Jesse CR, Brandão R, Nogueira CW. Protective effect of caffeine and a selective A2A receptor antagonist on impairment of memory and oxidative stress of aged rats. *Exp. Gerontol* 2011; 46: 309–315.

Nobre HL; Cunha GMA; Vasconcelos LM; Magalhães HIF; Neto RNO; Maia FD; Moraes MO;

Leal KM; Viana GSB. Caffeine and CSC, adenosine A2A antagonists, offer neuroprotection against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rat mesencephalic cells. *Neurochem Int.* 2010; 56: 51–58.

Wei CJ, Li W, Chen J-F. Normal and abnormal functions of adenosine receptors in the central nervous system revealed by genetic knockout studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.* 2011; 1808:1358-1379.

Fonte Financiadora

PRO-STRICTO UNESC

Oral - Pesquisa

Neurociências

BUTIRATO DE SÓDIO REVERTE O DANO MITOCONDRIAL EM UM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO

SILVA, E. M., VALVASSORI, S. S., RÉUS, G. Z., STRECK, E. L., QUEVEDO, J.

edimilsonmariot@hotmail.com, samirasv@yahoo.com.br, gislainezilli@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com, joq@unesc.net

*Palavras-chave: butirato de sódio, depressão, metabolismo energético, Malato desidrogenase, succinato desidrogenase***Introdução**

A depressão maior (DM) é um dos distúrbios psiquiátricos mais recorrentes e com alto índice de comorbidades. Os principais sintomas da DM são redução da autoestima, humor deprimido ou irritável, sono prejudicado, fadiga ou perda da energia, diminuição da capacidade de pensar ou concentrar-se e anedonia. O tratamento monoaminérgico é o mais utilizado, no entanto nem todos os pacientes respondem de forma positiva. Estudos pré-clínicos demonstram que o butirato de sódio (BS), um inibidor de histonas deacetilase (HDAC), apresentou alguns efeitos antidepressivos¹. Estudos indicam que o dano ao metabolismo energético pode estar envolvido na fisiopatologia de alguns transtornos psiquiátricos². O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do butirato de sódio sobre a cadeia respiratória mitocondrial e metabolismo energético do ciclo de Krebs em um modelo animal de depressão induzido por privação materna.

Metodologia

A privação materna (PM) constitui na retirada da mãe deixando o filhotes na caixa apenas com o odor materno, este protocolo de PM não necessita da manipulação dos filhotes. No final de cada sessão de privação as mães são devolvidas às gaiolas. Os ratos controle permaneceram na gaiola com suas mães durante todo o período. Para o presente estudo foram utilizados ratos wistar adultos, número de 5 animais por caixa, ciclo claro escuro 12 hs (luz 7:00 da manhã). Os animais foram divididos em dois grupos (n=15 cada), receberam uma única injeção por via intraperitoneal (ip) de solução salina (NaCl a 0,09%) ou BS (500 mg / kg) dissolvido em solução salina. Todos os tratamentos foram administrados num volume de 1ml/kg³. Malato desidrogenase (n = 5-6) foi medido de acordo com descrição da literatura⁴. Atividade do succinato desidrogenase, succinate-2,6-dichloroindophenol (DCIP)-oxidoreductase (complexo II) e succinate: cytochrome c

oxidoreductase (complexo III) foram determinadas segundo o método de Fischer e colegas⁵. NADH dehydrogenase (complexo I) foi avaliado Segundo descrito por Cassina e Radi⁶. A atividade do citocromo c oxidase (complexo IV) foi mensurado Segundo descrito por Rustin⁷.

Resultados e Discussão

A privação materna reduziu a atividade dos complexos I, II, II-III e IV e aumentou a atividade da malato e da succinato dehidrogenase em relação ao grupo não privado. O butirato de sódio reverteu o dano causado pela privação no complexo I, II e IV, bem como na atividade da malato e succinato dehidrogenase.

Conclusão

Esses resultados em conjunto sugerem que o butirato de sódio age na cadeia respiratória mitocondrial revertendo os danos causados por um modelo animal de depressão.

Referências Bibliográficas

- Gundersen, B.B., Blendy, J.A. Effects of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology* 2009; 57 (1), 67–74.
- Kato T., Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2000;2, 3, 180–190
- Moretti, M., Valvassori, S.S., Varela, R.B., Ferreira, C.L., Rochi, N., Benedet, J., Scaini, G., Kapczinski, F., Streck, E.L., Zugno, A.I., Quevedo, J. Behavioral and neurochemical effects of sodium butyrate in an animal model of mania. *Behav. Pharmacol.* 2011; 22, 766-772.

4. Kitto GB. Intra- and extramitochondrial malate dehydrogenases from chicken and tuna heart. *Methods Enzymol* 1969; 13,106–116.

5. Fischer JC, Ruitenbeek W, Berden JA et al. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clin Chim Acta* 1995;153:23–26.

6. Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys* 1996;328:309–316.

7. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994; 228:35–51.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC e CNPq

Poster - Pesquisa

Neurociências

BUTIRATO DE SÓDIO REVERTE O DANO MITOCONDRIAL EM UM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO

SILVA, E. M.

edimilsonmariot@hotmail.com

*Palavras-chave: butirato de sódio, depressão, metabolismo energético, Malato desidrogenase, succinato desidrogenase***Introdução**

A depressão maior (DM) é um dos distúrbios psiquiátricos mais recorrentes e com alto índice de comorbidades. Os principais sintomas da DM são redução da autoestima, humor deprimido ou irritável, sono prejudicado, fadiga ou perda da energia, diminuição da capacidade de pensar ou concentrar-se e anedonia. O tratamento monoaminérgico é o mais utilizado, no entanto nem todos os pacientes respondem de forma positiva. Estudos pré-clínicos demonstram que o butirato de sódio (BS), um inibidor de histonas deacetilase (HDAC), apresentou alguns efeitos antidepressivos¹. Estudos indicam que o dano ao metabolismo energético pode estar envolvido na fisiopatologia de alguns transtornos psiquiátricos². O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do butirato de sódio sobre a cadeia respiratória mitocondrial e metabolismo energético do ciclo de Krebs em um modelo animal de depressão induzido por privação materna.

Metodologia

A privação materna (PM) constitui na retirada da mãe deixando o filhotes na caixa apenas com o odor materno, este protocolo de PM não necessita da manipulação dos filhotes. No final de cada sessão de privação as mães são devolvidas às gaiolas. Os ratos controle permaneceram na gaiola com suas mães durante todo o período. Para o presente estudo foram utilizados ratos wistar adultos, número de 5 animais por caixa, ciclo claro escuro 12 hs (luz 7:00 da manhã). Os animais foram divididos em dois grupos (n=15 cada), receberam uma única injeção por via intraperitoneal (ip) de solução salina (NaCl a 0,09%) ou BS (500 mg / kg) dissolvido em solução salina. Todos os tratamentos foram administrados num volume de 1ml/kg³. Malato desidrogenase (n = 5-6) foi medido de acordo com descrição da literatura⁴. Atividade do succinato desidrogenase, succinate-2,6-dichloroindophenol (DCIP)-oxidoreductase (complexo II) e succinate: cytochrome c oxidoreductase (complexo III) foram determinadas

segundo o método de Fischer e colegas⁵. NADH dehydrogenase (complexo I) foi avaliado Segundo descrito por Cassina e Radi⁶. A atividade do citocromo c oxidase (complexo IV) foi mensurado Segundo descrito por Rustin⁷.

Resultados e Discussão

A privação materna reduziu a atividade dos complexos I, II, II-III e IV e aumentou a atividade da malato e da succinato desidrogenase em relação ao grupo não privado. O butirato de sódio reverteu o dano causado pela privação no complexo I, II e IV, bem como na atividade da malato e succinato desidrogenase.

Conclusão

Esses resultados em conjunto sugerem que o butirato de sódio age na cadeia respiratória mitocondrial revertendo os danos causados por um modelo animal de depressão.

Referências Bibliográficas

- Gundersen, B.B., Blendy, J.A. Effects of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology* 2009; 57 (1), 67–74.
- Kato T., Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2000;2, 3, 180–190.
- Moretti, M., Valvassori, S.S., Varela, R.B., Ferreira, C.L., Rochi, N., Benedet, J., Scaini, G., Kapczinski, F., Streck, E.L., Zugno, A.I., Quevedo, J. Behavioral and neurochemical effects of sodium butyrate in an animal model of mania. *Behav. Pharmacol.* 2011; 22, 766-772.
- Kitto GB. Intra- and extramitochondrial malate dehydrogenases from chicken and tuna heart. *Methods Enzymol* 1969; 13,106–116.

5. Fischer JC, Ruitenbeek W, Berden JA et al. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clin Chim Acta* 1995;153:23–26.

6. Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys* 1996;328:309–316.

7. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994; 228:35–51.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC e CNPq

EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDA POR CETAMINA: AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

WESSLER, P. G., OLIVEIRA, M. B., HEYLMANN, A. S. A., SILVEIRA, F. R., ZUGNO, A. I.

patriciagomes_paty@hotmail.com,
fla_1060@hotmail.com, alz@unesc.net

mariana.bittencourt@lv@gmail.com,

stephanieheylmann@hotmail.com,

Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; atividade locomotora; interação social; pré-pulso inibitório; ácido fólico

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave causado por profundo prejuízo nas funções mentais, emoção e comportamento. A fisiopatologia completa da esquizofrenia é desconhecida, porém, não há dúvidas da existência de alterações anatômicas e bioquímicas cerebrais em sua gênese (APA, 1994). O ácido fólico está envolvido no funcionamento e metabolismo de muitas substâncias extremamente importantes para o SNC. De tal forma, sua deficiência está associada a múltiplas condições psiquiátricas entre as quais se inclui a esquizofrenia, correlacionando-se assim, com a severidade dos sintomas negativos da doença (Coppen & Bolander-Gouaille, 2005). Adicionalmente, estudos revelam que a suplementação com esta vitamina pode reduzir os sintomas em pacientes com esquizofrenia (Mattson & Shea, 2003). Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar o envolvimento do ácido fólico na fisiopatologia deste transtorno através de um modelo animal de esquizofrenia induzida pela administração de cetamina sobre os parâmetros comportamentais.

Metodologia

Foram utilizados ratos wistar machos adultos. Os animais foram tratados com ácido fólico (10 e 50 mg/kg, p.o.) ou água, uma vez ao dia durante 15 dias. A partir do nono dia os ratos receberam cetamina (25 mg/kg, i.p.) ou salina durante 7 dias. No último dia, após 30 minutos da última injeção de cetamina os animais foram submetidos à avaliação da atividade locomotora, interação social e pré-pulso inibitório. Posteriormente, foram decapitados e tiveram as estruturas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) retiradas para posterior análises bioquímicas.

Resultados e Discussão

A administração de cetamina (25 mg/kg, i.p.) durante 7 dias em ratos induziu aumento da

atividade locomotora destes animais, e o tratamento com ácido fólico durante os 14 dias nas doses de 10 e 50 mg/kg foi capaz de reverter completamente este efeito hiperlocomotor. A administração repetida em ratos de cetamina (25 mg/kg, i.p.) durante 7 dias induziu aumento da latência para o primeiro contato, bem como redução dos número de contatos sociais, e o tratamento com ácido fólico (10 e 50 mg/kg) durante os 14 dias foi capaz de reverter completamente o aumento da latência e a redução dos números de contatos sociais. Além disso, a cetamina (25 mg/kg, i.p.) administrada também promoveu déficit do percentual de inibição do reflexo de sobressalto induzido por pré-pulso, e neste caso somente ácido fólico na dose de 10 mg/kg foi capaz de reverter completamente o déficit. De acordo com os resultados do presente trabalho o ácido fólico mostrou reduzir os sintomas tipo esquizofrenia induzidos por cetamina.

Conclusão

Há muitas evidências que relacionam ácido fólico e esquizofrenia. Vários estudos clínicos mostram que os níveis plasmáticos, eritrocitários e centrais de ácido fólico encontram-se baixos em pacientes com esquizofrenia (Kale et al., 2010), e a suplementação com ácido fólico reduz os sintomas deste transtorno (Mattson & Shea, 2003). Considerando que a eficácia do tratamento farmacológico está longe do ideal, os dados do presente estudo mostram que o ácido fólico pode ser uma importante vitamina no tratamento adjuvante dos sintomas da esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

APA - American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases", fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

COPPEN A; BOLANDER-GOUAILLE C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 19(1): 59-65. 2005.

KALE A; NAPHADE N; SAPKALE S; KAMARAJU M; PILLAI A; JOSHI S; MAHADIK S. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 175(1-2): 47-53. 2010.

MATTSON MP; SHEA TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuroscience* 26: 137-146. 2003.

Fonte Financiadora

UNESC/CNPQ

AVALIAÇÃO DO EFEITO HORMÉTICO DO N-METIL-D-ASPARTATO EM MODELOS DE EPILEPSIA EM CAMUNDONGOS

FRANCISCO, N. S., GARCEZ, M. L., PACHECO, R., FERREIRA, T. H. T., BOECK, C. R.

neidianasantos@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, robipacheco@hotmail.com, taishferreira@hotmail.com, bcr@unesc.net

Palavras-chave: Epilepsia, tratamento com NMDA, PTZ.

Introdução

Sabe-se que pacientes que são submetidos a exames de cateterismo, que sofrem uma pequena obstrução de uma determinada artéria por um curto intervalo de tempo, apresentam uma menor morbidade após um Acidente Vascular Encefálico caracterizando este evento como uma tolerância a um possível dano subsequente. A esta tolerância chamamos de 'pré-condicionamento', e esta condição pode ser referida como o efeito hormético da isquemia breve que leva a um processo adaptativo com conseqüências favoráveis. Sabe-se que o pré-condicionamento químico com N-metil-D-aspartato (NMDA) em baixas doses protege contra dano cognitivo induzido por traumatismo crânio encefálico e também protege camundongo contra convulsões induzidas por ácido quinolínico, além de reduzir danos celulares no hipocampo. Epilepsia é um termo genérico que se refere a conjunto heterogêneo de distúrbios do sistema nervoso central, neste estudo avaliamos se o tratamento com diferentes doses de NMDA altera a escala de severidade de convulsões induzidas por kindling com pentilenotetrazol (PTZ) em camundongos.

Metodologia

Os camundongos Swiss, machos, 3-4 meses, receberam injeções subcutâneas de PTZ diluído em salina (NaCl 0,9%) em um volume de 0,1mL/10g em uma dose de 60 mg/kg uma vez a cada três dias, num total de seis tratamentos (16 dias). Após cada injeção, os animais foram observados individualmente, por 30 minutos para detecção de alterações comportamentais. O NMDA foi dissolvido em solução salina e administrado em uma única dose i.p. Os animais receberam 37,5 mg/kg ou 75 mg/kg de NMDA 30 minutos antes da última dose de PTZ. Cada camundongo foi observado por 30 minutos para a ocorrência de mudanças comportamentais após a administração do NMDA. A severidade das convulsões induzidas pelo kindling foi avaliada por meio da seguinte escala: 0: sem comportamento convulsivo; 1, movimentos

mandibulares involutários de curta duração; 2: convulsões clônicas das patas dianteiras com duração menor que 3 segundos; 3: convulsões clônicas das patas dianteiras com duração maior que 3 segundos; 4: convulsões generalizadas com episódios de extensão clônica e status epilepticus completo; 5: morte. O kindling foi considerado estabelecido quando o animal apresentou convulsões da escala 3 ou mais.

Resultados e Discussão

Os resultados demonstram que o NMDA administrado 30 minutos antes da última dose de PTZ nas doses de 37,5 mg/kg ou 75 mg/kg não foi capaz de diminuir a escala de severidade das convulsões. Houve uma mortalidade de 50% dos camundongos até o último dia de aplicações do PTZ, o NMDA não protegeu os animais contra a morte induzida pelas convulsões em nenhuma das duas doses estudadas. O PTZ é um antagonista não competitivo de receptores GABA, este antagonismo leva a diminuição do influxo de íons cloreto. Esta diminuição do influxo de íons cloreto leva a liberação de neurotransmissores excitatórios causando excitotoxicidade neuronal que ocasiona crises convulsivas, caracterizadas por fases clônicas e tônicas. O pré-condicionamento químico com NMDA modula a excitotoxicidade principalmente glutamatérgica, em vários modelos de dano cerebral. Porém, neste modelo de kindling por PTZ, o NMDA não foi capaz de diminuir a escala de severidade das convulsões, o maior envolvimento de receptores GABA neste modelo de PTZ, pode ter sido o motivo pelo qual o NMDA não levou a proteção neste estudo.

Conclusão

O NMDA apesar de ser protetor em vários estudos contra danos cerebrais em outros modelos, não foi protetor neste estudo, contra convulsões com PTZ, mais estudos devem ser realizados para descobrir os mecanismos adjacentes a proteção por NMDA.

Referências Bibliográficas

Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S, Valen G, Vaage J. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:1006–1010.

Granfeldt A, David J. Lefer, and Jakob Vinten-Johansen. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovascular Research* (2009) 83, 234–246

Fonte Financiadora

CNPQ

Oral - Extensão

Neurociências

PROJETO DE APOIO ASSOCIAÇÃO SUL CATARINENSE DE FAMILIARES E PORTADORES DE DISTROFIAS MUSCULARES PROGRESSIVAS

DEBIASI, D. F.

deborah.debiasi@hotmail.com

Palavras-chave: Distrofia Muscular, Fisioterapia, Fraqueza Muscular

Introdução

Inicialmente observou a existência de um número alto de pacientes com diagnóstico médico de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e Distrofia Muscular de Becker (DMB), entre outras patologias musculares degenerativas. A incidência destas patologias é elevada, em torno de 1 a cada 3.500 meninos nascidos vivos, sendo que atualmente há um número considerável de portadores atendidos na Clínica de Fisioterapia da UNESC. Por conta dessa constatação iniciou-se, no mês de março de 2005, um estudo com portadores de DMD e DMB para a realização de trabalhos de conclusão de curso. Em razão das avaliações que a que seria submetidos os pacientes, realizou-se uma reunião com os pais dos portadores de DMD e DMB, que relataram a carência de informações sobre as patologias na região, afirmando que no Estado de Santa Catarina não havia uma Associação que pudesse auxiliá-los diante de suas dúvidas e das necessidades de seus filhos, principalmente no que se refere a tratamentos que reduziriam a progressão da doença, seus direitos, entre outros tipos de informação.

Decorrente dessas reuniões, esses pais e familiares se organizaram e criaram uma Associação dedicada aos Portadores de Distrofias Musculares Progressivas, que está em fase de registro legal e implantação, que tem por fim principal a disseminação de informações sobre as diversas patologias englobadas no conceito de Distrofias Musculares Progressivas tanto entre os familiares dos portadores como para toda a comunidade envolvida ou interessada no tema.

A proposta do presente projeto de extensão é a de ajudar os familiares e portadores com conhecimentos adequados, auxiliando nas atividades da Associação no princípio da mesma, possibilitando condições para que portadores e familiares passem com essa formação a conviver melhor com as patologias, proporcionando condições de vida mais saudáveis para todos.

Metodologia

Realizar reuniões semanais com os bolsistas, estagiários voluntários, professores orientadores e colaboradores para discussão de artigos e literatura científica;

- Realizar reuniões para preparar os encontros com os pais, familiares e amigos dos pacientes portadores das Distrofias Musculares;

- Realizar encontros com os pais, familiares e amigos dos pacientes portadores das Distrofias Musculares todo último sábado de cada mês;

- Relatar nestes encontros, a importância dos profissionais da saúde para a melhora da qualidade de vida dos pacientes;

- Proporcionar vivências e interação entre a equipe multidisciplinar e os familiares e amigos dos pacientes portadores das Distrofias Musculares;

- Proporcionar oficinas culinárias aos pais, familiares e portadores das Distrofias Musculares, para melhor aproveitamento dos alimentos;

- Proporcionar informações das diferentes Áreas da Saúde para sanar dúvidas frequentes dos pacientes, pais, familiares e amigos dos portadores das Distrofias Musculares Progressivas;

- Realizar avaliações Fisioterapêuticas, Nutricionais e Psicológicas a cada seis (06) meses para analisar o quadro evolutivo individual do paciente;

- Analisar a evolução do paciente e confrontar com o atendimento Fisioterapêutico realizado, alterações emocionais e estado nutricional individual do paciente;

- Proporcionar ao bolsista e estagiário voluntário a vivência entre a teoria e a prática sendo esta uma oportunidade extracurricular.

Resultados e Discussão

O Projeto de Apoio Associação Sul Catarinense de Familiares e Portadores de Distrofias Musculares Progressivas vem á a 8 anos ajudando portadores de DM e seus familiares para que se possa ter uma melhora de seu quadro e conseqüentemente uma melhora de suas qualidade de vida.

Conclusão

Com a evolução da doença e a fraqueza muscular progressiva as dificuldades físicas destes indivíduos aumentam ocasionando um maior comprometimento na sua capacidade física e habilidade motora afetando diretamente na sua qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

Asadi-Lari M, Tamburini M, Gray D. Patients'needs, satisfaction, and health related quality of life: towards a comprehensive model. Health and Quality of Life Outcomes. 2004; 02(32): 01-15.

Chara U, Mortier W. Neuromuscular disease 2: muscular dystrophies. Nervenarzt. 2005;76:238-9.

Stokes M. Neurologia para Fisioterapeutas. Sao Paulo: Premier;2000.

Fonte Financiadora

PROJETO DE EXTENSÃO/FUMDES

Programa de Bolsas de Pesquisa e Extensão do Fundo de Apoio a Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior

Unesc: Propex

Poster - Pesquisa

Neurociências

A INFLUÊNCIA DA PUBLICIDADE INFANTIL NO COMPORTAMENTO**CARLOS, J. H. S., GONÇALVES, M. B. F.***jh_sc10@hotmail.com, chelle_fontana@hotmail.com**Palavras-chave: Publicidade Infantil, consumo, personalidade e comportamento***Introdução**

A Publicidade Infantil pode definir a formação da personalidade da criança, além de influenciar os seus equilíbrios ao longo de toda a vida, enquanto consumidor e cidadão (Morais, 2012). A publicidade direcionada às crianças, assim como aos adultos, utiliza o efeito do priming, que é considerado uma reação cerebral onde a informação já gravada no cérebro acerca de um determinado produto está logo disponível quando o indivíduo recebe um estímulo inconsciente do produto ou da marca. Esse fenômeno acontece devido à frequente repetição do produto em vários formatos ou devido à associação que o indivíduo faz entre o produto e as emoções que este suscita nele.

comportamentos agressivos e formar jovens mais críticos, com valores de juízos mais adequados para uma melhor qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

ALVES, Mónica Almeida. Marketing Infantil: um estudo sobre a influência da publicidade televisiva nas crianças; 2011. p. 57; Disponível em: [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/17955/1/Dissertação de Mestrado_Mónica Almeida Alves_2009130843.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/17955/1/Dissertação%20de%20Mestrado_M%C3%B3nica%20Almeida%20Alves_2009130843.pdf)

MORAIS, Paulo Teixeira de; Publicidade infantil; 2012. Disponível em: <http://barometro.com.pt/archives/629>

SILVA, Wellington Pedro da; LEITE, Ivonaldo Neres; A INFLUÊNCIA DA MÍDIA TELEVISIVA SOBRE O PROCESSO DE FORMAÇÃO INFANTIL; p. 9; Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/revistas/fiped/trabalhos/Trabalho_Comunicacao_oral_idinscrito_1407_a2fa101d1f71a69ad8dce84f753cd57c.pdf

Metodologia

Estudo exploratório descritivo com base na literatura científica, com as seguintes palavras chaves: Publicidade Infantil, consumo, e personalidade. Buscou-se identificar as problemáticas a cerca dos efeitos causados pela influência da publicidade infantil no consumo e na constituição da personalidade.

Resultados e Discussão

Estudos mostram, que a publicidade infantil pode vir a uniformizar o comportamento, limitar o sentido crítico destes futuros cidadãos, gerar atitudes violentas devido a determinados estímulos audiovisuais, além de transformá-los em consumidores compulsivos, sendo que estes efeito se tornam ainda mais agravados quando a criança está inserida em um meio sócio econômico menos favorecido.

Conclusão

A publicidade apresentada frequentemente influencia ao comportamento infantil, a importância do papel dos pais, ou responsáveis, no controle dos programas e propagandas assistidas pelas crianças é fundamental, no intuito de prevenir