



4 SAÚDE



4.7 Fisiopatologia

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2737

AVALIAÇÃO DO EFEITO PROTETOR DO ALFA-TOCOFEROL SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PELA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE ÁCIDO ETILMALÔNICO

JAYNE BALDIN VERGINIO*¹, ELEN GOMES PEREIRA, BRUNA KLIPPEL FERREIRA¹, MARINA LUMERTZ MAGENIS¹, DRIELLY FLORENTINO², GUSTAVO DA COSTA FERREIRA³, EMILIO LUIZ STRECK¹, FABRICIA PETRONILHO², PATRÍCIA FERNANDA SCHUCK¹

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC

²Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Introdução

A deficiência da desidrogenase de acil-coenzima A de cadeia curta (SCADD) é uma doença de herança autossômica recessiva, caracterizada por um defeito na beta-oxidação de ácidos graxos de cadeia curta, que leva a um acúmulo de subprodutos da butiril-CoA nos tecidos e líquidos biológicos dos pacientes, principalmente de ácido etilmalônico (EMA). A sintomatologia mais comum apresentada pelos pacientes acometidos por SCADD inclui atraso no desenvolvimento, acidose metabólica aguda e deficiência intelectual. Porém, os mecanismos fisiopatológicos envolvendo o dano tecidual encontrado nessa doença ainda são pouco conhecidos. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da administração crônica de EMA e alfa-tocoferol sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos.

Metodologia

Foram utilizados 28 ratos Wistar machos com 5 dias de vida, divididos em quatro grupos: controle, EMA, alfa-tocoferol e EMA + alfa-tocoferol. Os animais receberam administrações subcutâneas, de EMA ou solução salina 0,9%, com intervalo de 12 h entre cada administração, as doses variaram de acordo com os dias de vida, do 5º ao 12º (3 µmol/g de peso), do 13º ao 19º (4 µmol/g de peso) e do 20º ao 28º (6 µmol/g de peso). Solução salina 0,9 % ou alfa-tocoferol (40 mg/kg) foram administrados por gavagem do 5º ao 28º dia de vida. 1 hora após a última

administração, os animais foram mortos por decapitação e o córtex cerebral foi isolado. Foram avaliados os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), o conteúdo de sulfidrilas e carbonilas, concentrações de nitritos e nitratos e as atividades das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD).

Resultados e Discussão

A administração crônica de EMA induziu um aumento dos níveis de TBA-RS e do conteúdo de carbonilas, efeito que foi prevenido pelo alfa-tocoferol. A enzima CAT teve sua atividade inibida pela administração crônica de EMA e esta inibição foi diminuída pelo alfa-tocoferol. A atividade da SOD, o conteúdo de sulfidrilas e a concentração de nitratos e nitritos não foram alterados em córtex cerebral pela administração crônica de EMA.

Conclusão

A administração crônica de EMA induz estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos, que pode ser prevenido pelo alfa-tocoferol. Tais resultados sugerem que a suplementação de antioxidantes, em especial o alfa-tocoferol, poderia ser utilizada como terapia adjuvante no tratamento da SCAAD.

Fonte financiadora

CNPq e UNESC.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2077

**EFEITOS DO ESTRESSE EM HIPOCAMPO DE RATOS WISTAR SUBMETIDOS A SEPSE
VALVASSORI R V^{1*}, ÁVILA P¹, MICHELS M¹, VUOLO F¹, SONAI B¹, ABATTI M¹, BILÉSIMO R¹,
MILIOLO M V¹, DAL-PIZZOL F¹**

¹Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde; Laboratório de Fisiopatologia Experimental;
FISIOPAT; UNESC; Criciúma - Brasil

Introdução

A sepse é uma condição clínica resultante da resposta inflamatória excessiva do hospedeiro contra um agente infeccioso. Sabe-se que a ansiedade é uma excitação do sistema nervoso central, que acelera o funcionamento do corpo e da mente. Consequentemente, a associação dos efeitos do estresse com a sepse, pode potencializar o quadro séptico. O objetivo deste estudo é portanto avaliar efeitos do estresse em hipocampo de ratos wistar submetidos a sepse.

Metodologia

Ratos Wistar machos foram submetidos à um protocolo de estresse de alto congelamento (CAC) ou estresse de baixo congelamento (CBC). Após foram submetidos a ligação e perfuração cecal (CLP) para indução de sepse. Os animais (n = 5) foram divididos em sham controle, sham CAC, sham CBC e CLP controle, CLP CAC, CLP CBC e foram mortos 24 horas após para retirada de hipocampo. Foi avaliado peso no hipocampo, atividade da catalase e dano oxidativo em lipídios (TBARS). Os dados foram avaliados por análise de variância e teste post hoc Tukey com significância $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

Nossos resultados mostram-se mais efetivos comparados ao grupo controle, quanto ao peso do hipocampo e quando analisado a atividade da catalase, que avalia defesa enzimática, já os níveis de tbars não foram significativos, pois não ocorreu um quadro de estresse oxidativo.

Conclusão

Animais submetidos á CAC e CBC, possuem peso do hipocampo aumentado e atividade

da catalase aumentada, como um mecanismo de defesa. Mas os níveis de tbars, não foram significativos.

Fonte financiadora

CAPES, CNPq e UNESC.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2012

AVALIAÇÃO DO EFEITO AGUDO E TARDIO DA ADMINISTRAÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR DO α -CETOISOCAPRÓICO SOBRE PARÂMETROS NEUROQUÍMICOS EM CÉREBRO DE RATOS JOVENS.

REBELO J¹, CARVALHO-SILVA M¹, GOMES LM¹, SCAINI G¹, ZAPELINI HG², MICHELS M³, SCHUCK PF², DAL PIZZOL F³, STRECK EL¹.

¹Laboratório de Bioenergética/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

²Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

³Laboratórios de Fisiopatologia/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

Introdução:

A doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é uma doença rara e causada pela deficiência na atividade do complexo α -cetoácidos desidrogenase de cadeia ramificada que resulta no acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada e de seus respectivos α -cetoácidos de cadeia ramificada. Estudos demonstram que os metabólitos acumulados na DXB podem causar apoptose de células neurais e estresse oxidativo. O objetivo do estudo foi investigar o efeito agudo e tardio da administração intracerebroventricular do α -cetoisocapróico sobre parâmetros de estresse oxidativo em cérebro de ratos jovens.

Metodologia:

O experimento foi realizado de forma aguda (animais sofreram eutanásia 1 hora após as administrações) e tardia (animais sofreram eutanásia 15 dias após as administrações), os animais foram divididos em grupo (1) Controle (administração de líquido cefalorraquidiano artificial) e (2) α -cetoisocapróico (Grupo doente). Após o tempo determinado os animais sofreram eutanásia e as estruturas córtex, estriado e hipocampo foram isoladas para as análises de parâmetros de estresse oxidativo.

Resultados e Discussão:

No experimento agudo houve um aumento dos níveis de malondialdeído (MDA) e carbonilas em todas as estruturas, uma diminuição da catalase no estriado e um aumento da superóxido dismutase nas estruturas hipocampo e estriado. No experimento tardio houve um aumento dos níveis de MDA e carbonilas em todas as estruturas, uma diminuição da catalase no hipocampo e estriado, e aumento da superóxido dismutase no estriado.

Conclusão:

Nossos resultados sugerem que o α -cetoisocapróico pode causar danos a proteínas e lipídios, e a diminuição de defesas antioxidantes endógenas, como a catalase, pode levar ao estresse oxidativo, e este estar envolvido na fisiopatologia da DXB.

Fonte financiadora:

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2010

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ÔMEGA-3 E ESTABILIZADORES DE HUMOR SOBRE PARÂMETROS DE METABOLISMO ENERGÉTICO EM CÉREBRO DE RATOS ADULTOS SUBMETIDOS A UM MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO PELO FEMPROPOREX.

MOTA IT¹, CARVALHO-SILVA M¹, GOMES LM¹, WESSLER LB¹, SCAINI G¹, MARIOT E², ARENT CO², QUEVEDO J², STRECK EL¹.

¹ Laboratório de Bioenergética/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

² Laboratórios de Neurociências/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

Introdução:

Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico caracterizado por mudanças de humor entre a mania e depressão. A fisiopatologia do TB não está completamente entendida, estudos tem sugerido um papel central da disfunção mitocondrial. O tratamento é realizado com estabilizadores de humor (lítio e o valproato os medicamentos mais utilizados), porém muitos pacientes com TBtemresposta inadequadaao tratamento. Assim, a busca por novas alternativas terapêuticas se torna constante e necessária e o ômega-3 tem sidodestaque neste cenário. O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos neuroquímicos e comportamentais da administração crônica de ômega-3 e estabilizadores de humor em cérebros de ratos adultos submetidos a um modelo animal de mania induzido pelo femproporex.

Metodologia:

Ratos Wistarmachos adultos, foram submetidos a 14 dias de tratamento,

sendo divididos em dois protocolos (prevenção e reversão), os animais foram submetidos ao teste de habituação ao campo aberto para avaliação da capacidade locomotora e exploratória. Depois, os animais sofreram eutanásia e o córtex pré-frontal, hipocampo e estriado foram removidos para avaliação do metabolismo energético.

Resultados e Discussão:

No protocolo de prevenção a coadministração de ômega-3 e lítio foi capaz de prevenir o aumento do comportamento locomotor provocado pelo femproporex, enquanto que a administração de ômega-3 isolada não foi capaz de prevenir esta alteração, já a associação de ômega-3 com valproato foi capaz de prevenir apenas o número de *rearings*. Com relação ao protocolo de reversão, observamos que a coadministração de ômega-3 com lítio ou com valproato foi capaz de reverter a hiperatividade induzida pelo femproporex. Além disso, a administração de femproporex inibiu a atividade dos complexos II e IV da cadeia respiratória mitocondrial nos



protocolos de prevenção e reversão, e a administração de apenas uma dose diária de lítio ou valproato associados com ômega-3 atenua os efeitos do femproporex sobre a inibição da atividade dos complexos II e IV da cadeia respiratória mitocondrial.

Conclusão:

Sugerimos que a associação do ômega-3 com lítio ou valproato pode ser eficaz na reversão da hiperatividade locomotora, e pode exercer efeitos protetores sobre o metabolismo energético, podendo ser utilizado como uma ferramenta terapêutica útil no tratamento de condições psiquiátricas como o TB.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2001

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE L-TIROSINA SOBRE O DANO AO DNA EM CÉREBRO DE RATOS TRATADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

TEIXEIRA LJ¹, REBELO J¹, CARVALHO-SILVA M¹, GOMES LM¹, DAMIANI AP², PEREIRA M²,
FERNANDES VP², ANDRADE VM², STRECK EL¹.

¹ Laboratório de Bioenergética/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

² Laboratórios de Biologia Celular e Molecular/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Av. Universitária, Criciúma, SC, Brasil.

Introdução:

A tirosinemia tipo II é um erro inato do metabolismo causado por uma mutação em um dos genes que codificam a enzima tirosina aminotransferase levando a um acúmulo de tirosina no organismo. Estudos têm demonstrado que uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio pode causar danos a macromoléculas, como o ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídios e proteínas. Considerando que o acúmulo de tirosina pode promover o estresse oxidativo, e que não há um tratamento específico para este erro inato, o principal objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da administração crônica de tirosina sobre o dano ao DNA em cérebro de ratos tratados com ômega-3.

Metodologia:

Ratos Wistar machos foram divididos em 4 grupos: (1) controle, (2) L-tirosina, (3) ômega-3 e (4) L-tirosina + ômega-3. As administrações ocorreram do 7º ao 28º dia de vida do animal, sendo administrado L-tirosina (500 mg/Kg de peso corporal) via intraperitoneal de 12/12 horas e o ômega-3 (0,1 g/kg de peso corporal) via orogástrica apenas uma vez ao dia. Doze horas após a última administração os animais sofreram eutanásia e as estruturas córtex, hipocampo, estriado foram separados para as análises de dano ao DNA.

Resultados e Discussão:

Em todas as estruturas analisadas obteve-se aumento da frequência e do índice de dano no DNA no grupo L-tirosina comparando com o grupo controle, o ômega-3 quando administrado de forma isolada não alterou os parâmetros, e o ômega-3 em combinação com a L-tirosina reverteram o a frequência e o índice de dano ao DNA em todas as estruturas analisadas. Nosso trabalho demonstrou que o dano ao DNA pode ser mais um mecanismo para explicar a disfunção neurológica em pacientes com tirosinemia tipo II, e de acordo com nossos o ômega-3 pode ser um potencial tratamento para estes pacientes, pelo seu efeito antioxidante.

Conclusão:

Com isso, os resultados sugerem que o dano ao DNA pode ser mais um mecanismo para explicar a disfunção neurológica em pacientes com tirosinemia tipo II, e de acordo com os resultados sugere-se que o ômega-3 pode ser um potencial tratamento para estes pacientes, devido seus efeitos anti-inflamatório, antioxidante e neuroprotetor.

Fonte Financiadora:

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

TRATAMENTO PRECOCE COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA (ASGA) DIMINUI A RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA INDUZIDA POR LESÃO MUSCULAR TRAUMÁTICA

MENDES, C¹; POSSATO, JC¹; DIAS, F M¹; SILVEIRA, GB¹; ZACCARON, RP¹; TIMOTEO, GF¹; ANGELONI, LL¹; LATINI, A²; SILVEIRA PCL¹.

¹Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

²Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

Introdução:

Estudos nos últimos anos tem demonstrado que a terapia com laser de baixa potência (LBP) modula vários processos bioquímicos, principalmente aqueles relacionados ao aumento da respiração mitocondrial e do reparo tecidual (1,2,3). O objetivo do trabalho foi avaliar a influência da terapia com LBP sobre a resposta inflamatória aguda induzida por um modelo de lesão muscular traumática em ratos wistar.

Metodologia:

Os animais foram divididos em quatro grupos: Grupo controle (GC), Grupo lesão (GL), GC + LBP e GL + LBP. A lesão muscular traumática foi induzida por um único trauma (0,811 J) no gastrocnêmio. A irradiação foi realizada utilizando o laser de baixa potência AsGa com as doses de 3 e 5 J/cm², com início 2 h, 12 h e 24 h após o trauma muscular, e o tratamento foi continuado durante cinco dias consecutivos.

Resultados e Discussão:

Os resultados demonstram que o laser AsGa com dose de 3 J/cm² com início de irradiação 2 horas após a lesão muscular induziu uma diminuição em todos os parâmetros de estresse

oxidativo analisados, tais como os conteúdos de oxidação de lipídeos e proteínas, atividades das enzimas antioxidantes GPX, SOD e CAT e na concentração de nitritos no plasma. No musculo também induziu uma diminuição na expressão gênica de IL-6, VEGF e BDNF como também um aumento na IL-10 após 5 dias de lesão. Os resultados comportamentais de déficit motor (campo aberto) demonstraram que os animais com lesão muscular e tratados com a dose de 3 J/cm² tiveram um aumento na distância percorrida e no número de levantamentos comparados com o grupo lesão muscular.

Conclusão:

Neste contexto, o presente estudo evidencia que o LBP pode induzir um aumento na velocidade de resolução do processo inflamatório agudo da lesão muscular traumática, provavelmente devido a sua capacidade de diminuir parâmetros de inflamação e de estresse oxidativo.

Fonte Financiadora:

CNPq, Capes e UNESC.

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE GALACTOSE

GOMES, ML¹, FERREIRA, BK¹, CASTRO, MB¹, DANIELSKI, LG², FLORENTINO, DS², PETRONILHO, F², FERREIRA, GC³, STRECK, EL¹, SCHUCK, PF¹

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC;

²Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC;

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Introdução:

A galactosemia é um erro inato do metabolismo da galactose em que há acúmulo deste carboidrato em líquidos e tecidos de pacientes^{1,2}. Os pacientes afetados por esta doença apresentam sintomatologia variada, incluindo graves alterações neurológicas e deficiência intelectual³. Entretanto a fisiopatologia deste dano cerebral ainda não está completamente estabelecida. O objetivo do presente estudo foi avaliar parâmetros de estresse oxidativo em córtex cerebral e cerebelo de ratos jovens submetidos à administração aguda de galactose.

Metodologia:

Para a realização deste trabalho, foram utilizados ratos Wistar machos com 30 dias de vida, divididos em dois grupos: grupo galactose, que recebeu uma única administração subcutânea de galactose (5 µmol/g), e grupo controle, que recebeu solução salina 0,9% nas mesmas condições. Após uma, doze ou vinte e quatro horas, os animais sofreram eutanásia por decapitação sem anestesia e o córtex cerebral e o cerebelo foram isolados e limpos. Foram então avaliados os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), conteúdo de carbonila, concentrações de nitratos e

nitritos e as atividades das enzimas catalase e superóxido dismutase (SOD).

Resultados e Discussão:

Foi observado um aumento dos níveis de TBA-RS, conteúdo de carbonila e concentrações de nitratos e nitritos em córtex cerebral uma hora após as administrações. Doze e vinte e quatro horas após, os níveis de TBA-RS e as concentrações de nitratos e nitritos continuaram aumentados. Além disso, houve inibição da atividade da catalase e da SOD nesta mesma estrutura. Em cerebelo, uma hora após as administrações, observou-se que o conteúdo de carbonila aumentou e as concentrações de nitratos e nitritos diminuiram. Doze horas após os níveis de TBA-RS se mostraram aumentados, assim como o conteúdo de carbonila e as concentrações de nitratos e nitrito. Adicionalmente, foi observada uma inibição da atividade da SOD após este tempo. Vinte quatro horas após, os níveis de TBA-RS e o conteúdo de carbonila permaneceram aumentados.

Conclusão:

Estes resultados sugerem que a administração aguda de galactose pode induzir estresse oxidativo e tem seu efeito aumentado conforme o tempo de exposição.

Fonte Financiadora:

CNPq e UNESC.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2870

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ASMA E TRATADOS COM CANABIDIOL.

Mariane Abatti, Francieli Vuolo, Jaime E.C. Hallak, Antonio Waldo Zuardi, José A. Crippa, Beatriz Sonai, Rafaela Bilesimo, Maria Vitória Meller, Felipe Dal-Pizzol

**Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC
Laboratório de Fisiopatologia Experimental**

Introdução:

A asma é um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Indivíduos de todas as idades em todos os continentes e países são afetados por essa doença crônica das vias aéreas. Deste modo, buscamos avaliar o efeito terapêutico do Canabidiol diante de parâmetros inflamatórios e de remodelamento pulmonar em um modelo animal de asma induzido através de Ovalbumina. O cannabidiol (CBD) pode ser considerado um velho canabinóide derivado da Cannabis sativa. A composição química da Cannabis tem sido estudada por muitos anos. O CBD apresenta significativo efeito anticonvulsivante e sedativo, não sendo um componente psicoativo (Thakur et al., 2005). E já são descritos por exercer um potente efeito antiinflamatório, imunomodulador, e analgésico (Cunha et al., 1980, Thakur et al., 2005).

Metodologia:

Neste estudo foram utilizados Camundongos da linhagem Balb/C, foram divididos nos seguintes grupos experimentais: Grupo controle; Grupo Asma; Grupo Asma + CBD (5mg/kg); Grupo Asma + CBD (10mg/kg). Os animais foram sensibilizados através de injeções intraperitoneais de Ovalbumina e desafios intratraqueal conforme descrito na literatura (Xisto et al., 2005; Abreu et al.,

2011), os animais receberam Canabidiol via intraperitoneal nos dias dos desafios nas doses de 5 e 10 mg/kg (Zuardi, et al.; 2006). Após 24 horas do último desafio os animais foram mortos e o pulmão e lavado broncoalveolar foram retirados e armazenados para avaliação dos níveis de citocinas, através de kit comercial (Luminex).

Resultados e Discussão:

Os animais tratados com o CBD apresentaram uma diminuição significativa nos níveis de IL-4, IL-5, IL-13, IL-6 no pulmão e LBA quando comparados com o grupo OVA, e o mesmo não se observou nos níveis de IL-10. Esses resultados corroboram com estudos que já o descreveram por exercer um potente efeito antiinflamatório, imunomodulador, e analgésico (Cunha et al., 1980, Thakur et al., 2005).

Conclusão:

Nossos resultados nos deixam a especulação de que o canabidiol exerça efeito antiinflamatório em modelo animal de asma, e possa diminuir o remodelamento decorrente desta.

Agradecimentos:

UNESC, Capes, Fapesc, INCT-TM.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2864

AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO PULMONAR DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ASMA E TRATADOS COM CANABIDIOL

**Beatriz Sonai¹, Francieli Vuolo¹, Jaime E.C. Hallak¹, Antonio Waldo Zuardi¹, José A. Crippa¹,
Mariane Abatti¹, Rafaela Bilesimo¹, Henrique Burger¹, Felipe Dal-Pizzol¹**

**¹Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC/Laboratório de Fisiopatologia
Experimental/Criciúma – Brasil**

Introdução:

A asma é um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Indivíduos de todas as idades em todos os continentes e países são afetados por essa doença crônica das vias aéreas. Assim, buscamos avaliar o efeito terapêutico do Canabidiol diante deste cenário, uma vez que já está descrito por exercer potente efeito antiinflamatório, imunomodulador, e analgésico.

Metodologia:

Neste estudo foram utilizados Camundongos da linhagem Balb/C, foram divididos nos seguintes grupos experimentais: Controle; Asma; Asma + CBD (5mg/kg); Asma + CBD (10mg/kg) com n de 10 animais por grupo. Para indução da Asma animais foram sensibilizados através de sete injeções intraperitoneais de 10 µg de ovalbumina diluída em 0,1 ml de solução salina estéril durante 7 dias alternados, após 40 dias foi realizado o desafio intratraqueal, para tal, cada animal foi inicialmente anestesiado com Sevoflurano inalatório, e sua traquéia foi exposta no meio da região cervical e instilou-se 20 µg de ovalbumina diluída em 20 µl de salina estéril. Esse procedimento foi realizado três vezes com intervalo de três dias entre eles, os animais do grupo controle, foram submetidos aos mesmos procedimentos, sempre recebendo salina estéril. Como tratamento os animais receberam por via intraperitoneal o canabidiol nas doses de 5 e 10 mg/kg, nos mesmos dias dos desafios. Após 24 horas do último desafio os animais

foram sedados e expostos a um pneumotacógrafo de pequenos animais para medida do fluxo aéreo, e a elastância e resistência das vias foi determinada pela diferença de pressão obtida no aparelho, logo em seguida os animais foram mortos e o pulmão e LBA retirado para a análise de blotting (expressão de CB1, CB2, MMP2 e MMP9), exceto os animais que receberam a dose de 10mg/kg.

Resultados e Discussão:

Quando avaliamos a resistência nas vias aéreas dos animais observamos um aumento nos animais asma e uma tendência em diminuir esses valores nos animais tratados, talvez haja uma melhora no componente inflamatório do pulmão já que há uma tendência, apesar de não significativa de reduzir também a elastância estática. Quando observamos a expressão CB1 e CB2 no pulmão, observamos somente uma diminuição para CB2 em animais tratados, quando observamos as metaloproteinases 2 e 9, apesar dos resultados não serem significativos os animais que receberam tratamento demonstraram uma possível diminuição na expressão de MMP-2.

Conclusão:

Nossos resultados nos deixam a especulação de que o canabidiol exerce efeito anti-inflamatório em modelo animal de asma, e possa diminuir o remodelamento decorrente desta. A expressão das proteínas avaliadas por blotting já estão sendo avaliadas na dose de 10mg/kg.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2431

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SIMBIÓTICOS EM MODELO ANIMAL DE ENDOTOXEMIA NEONATAL

BILÉSIMO R¹, ÁVILA PRM¹, VUOLO F¹, BURGER H¹, SONAI B¹, CONSTANTINO L¹, ABATTI M¹, MICHELS M¹, DAL-PIZZOL F¹.

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense; Laboratório de Fisiopatologia Experimental; FISIOPAT; UNESC; Criciúma – Brasil

Introdução:

A sepsé é uma complicação frequente, em recém-nascidos prematuros, elevando as taxas de morbidade e mortalidade nessa população. Sendo responsável por até 40% dos óbitos neonatais nos países em desenvolvimento. Foi observado atraso da colonização intestinal de bactérias saudáveis em bebês prematuros. Com base nessa observação, especula-se que prematuros possam se beneficiar de colonização exógena com simbióticos (probióticos e prebióticos). Os simbióticos possuem diversas funções, entre elas podemos citar a melhora da imunidade do indivíduo e a resistência contra as cepas de diferentes microorganismos. Mieloperoxidase (MPO) é uma enzima derivada de leucócitos que catalisa a formação de numerosas espécies reativas oxidantes. Além de integrantes da resposta imune inata, evidências têm comprovado a contribuição destes oxidantes para o dano tecidual durante inflamação. As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARS- são formadas como um subproduto da peroxidação lipídica. Esse trabalho tem como objetivo investigar os efeitos da suplementação de simbióticos sobre marcadores de dano oxidativo em modelo animal de endotoxemia pela administração de lipopolissacarídeo (LPS).

Metodologia:

Foram utilizados ratos neonatos da espécie Wistar. O modelo adotado no estudo foi o de

indução de endotoxemia pela administração intraperitoneal de lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia coli*, 15mg/Kg de LPS, o que indica a indução da endotoxemia. Os animais receberam uma dose oral diária, durante 15 dias consecutivos, anterior a administração de LPS, de 200 µl de simbióticos na concentração de 10⁹ UFC (unidades formadoras de colônia) de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidus* e frutooligosacarídeo (FOS) na concentração de 10% diluídos em água e administrados por via oral (gavagem). Após a morte dos animais, foram coletados materiais biológicos para análises de danos oxidativos.

Resultados e Discussão:

Os resultados mostraram uma redução nos níveis de TBARS em intestino e nos níveis de MPO em pulmão, intestino e cérebro nos animais suplementados com simbióticos por 15 dias anterior a indução de endotoxemia neonatal.

Conclusão:

O presente trabalho sugere que a suplementação de simbióticos, em modelo animal de endotoxemia neonatal, pode estar relacionada à redução do infiltrado de neutrófilos em cérebro, pulmão e intestino e redução do dano a membranas lipídicas no intestino desses animais.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 2145

MECANISMOS DE DEFESA ENZIMÁTICA EM RATOS WISTAR SÉPTICOS SUBMETIDOS A UM MODELO DE ESTRESSE

CARVALHO JUNIOR C¹, ÁVILA P¹, MICHELS M¹, ABATTI M¹, BILÉSIMO R¹, SONAI B¹, GONÇALVES RV¹, BURGER H¹, DAL-PIZZOL F¹

¹GRUPO DE PESQUISA EM FISIOPATOLOGIA EXPERIMENTAL; PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE, CRICIÚMA – SC

Introdução:

Sepse é uma síndrome clínica que resulta de uma resposta inflamatória de uma infecção não resolvida que frequentemente leva a disfunção orgânica. A ansiedade por sua vez, é caracterizada por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. A correlação de ansiedade e sepsis pode influenciar funções orgânicas inerentes a três estruturas: a glândula adrenal, por sua ação metabólica e na imunidade; o córtex pré-frontal, pela influência no comportamento e tomada de decisões; e o plasma, onde pode ser medido níveis enzimáticos circulantes relacionados ao estresse. O objetivo deste estudo consiste em medir a atividade enzimática da catalase na glândula adrenal, córtex pré-frontal e plasma e assim analisar a defesa enzimática do organismo nos diferentes grupos estudados.

Metodologia:

Ratos Wistar machos (n=10) foram submetidos a um protocolo de estresse de baixo congelamento (CBC) ou estresse de alto

congelamento (CAC). Após foram submetidos a ligação e perfuração cecal (CLP) para indução de sepsis. Os animais foram divididos em sham controle, sham CAC, sham CBC e CLP controle, CLP CAC e CLP CBC. Após 24 horas foram mortos para retirada e avaliação da atividade da catalase nas três estruturas supracitadas.

Resultados e Discussão:

Dados obtidos neste estudo mostraram que nas estruturas analisadas, o nível de atividade da catalase estava aumentado em todas as associações de sepsis com estresse (CAC ou CBC) quando comparado aos grupos que foram submetidos apenas a sepsis.

Conclusão:

Animais submetidos ao estresse por CBC ou CAC e sepsis tiveram atividade da catalase aumentada em relação aos grupos submetidos somente a sepsis, como um mecanismo de defesa antioxidante relacionado ao estresse.

Fonte financiadora:

CAPES, CNPQ, FISIOPAT

Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.7 1931

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS NEUROQUÍMICOS E COMPORTAMENTAIS EM FASES INICIAIS E TARDIAS EM RATOS SOBREVIVENTES À SEPSE

CARDOSO J D S¹, CARVALHO JUNIOR C C¹, BURGER H¹, ÁVILA P¹, STECKERT AV², MICHELS M¹, DAL-PIZZOL F¹, BARICHELLO T², QUEVEDO J².

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense; Laboratório de Fisiopatologia Experimental; FISIOPAT; UNESC; Criciúma – Brasil

²Universidade do Extremo Sul Catarinense; Laboratório de Neurociências; NEUROLAB; UNESC; Criciúma – Brasil

Introdução:

Sepse é classificada como a tradução clínica da existência de um foco infeccioso desencadeador de uma resposta inflamatória sistêmica, sendo caracterizada por intensa inflamação e profuso dano tissular. Esse estudo avaliou parâmetros neuroquímicos e comportamentais em fases iniciais e tardias em ratos submetidos ao modelo animal de sepse induzido por CLP.

Metodologia:

No experimento 1 ratos Wistar machos foram divididos em grupos Sham e Sepse 30 e Sepse 60 dias (n=10). Após, foi retirado o liquor, com a finalidade de dosagem de citocinas por ELISA, que possivelmente estariam implicadas em danos ao SNC e outros órgãos dos animais. No experimento 2 os animais foram divididos entre os grupos Sham, Sepse e Sepse+butirato de sódio (SB) (n=10) para teste comportamental de esquiva inibitória 10 dias após a cirurgia. Dados foram analisados pelo programa estatístico spss com significância $p < 0,05$.

Resultados e Discussão:

Os resultados obtidos foram: 1) Na coleta de líquido houve aumento significativo de Il-6 no grupo Sepse 30 dias comparado ao grupo Sham; 2) Na coleta de líquido houve aumento

significativo no TNF- α no grupo Sepse 60 dias em comparação com o grupo Sham. Já o teste de esquiva inibitória que foi realizado 10 dias após a indução de sepse, mostrou diminuição do período de latência no grupo sepse em relação ao grupo Sham o qual foi completamente revertido com a infusão de butirato de sódio (SB).

Conclusão:

Com os resultados aqui apresentados podem ser retiradas três conclusões. A Il-6 possui um papel mais agudo na Sepse. O TNF- α possui um papel mais tardio na sepse e o butirato de sódio (SB) reverteu completamente os danos neurológicos avaliados pelo teste de esquiva na sepse.

Referências:

STECKERT, A. V. *Avaliação de parâmetros neuroquímicos e comportamentais em fases iniciais e tardias em ratos sobreviventes à sepse*. 2014. 81 pág. Tese – Bloco da Saúde, UNESC, Criciúma – SC. 2014.

ALY H. et al. *IL1 – beta, il-6 and TNF- alpha and outcomes of neonatal hypoxicischemic encephalopathy*. Brain Dev. 2006; 28:178-82.

Fonte financiadora:

CAPES, CNPQ, FISIOPAT, e NEUROLAB

EFEITO DA NANOPARTICULAS DE OURO EM PARAMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM MODELO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

SILVEIRA, GB¹; MENDES, C¹; POSSATO, JC¹; DIAS, FM¹; BRANDOLFI, JA¹; SOUZA, DL¹; DA SILVA, S¹; MULLER, AP¹; SILVEIRA PCL¹.

¹Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil. Introdução

Com o aumento progressivo da expectativa de vida e conseqüentemente do envelhecimento populacional, doenças crônicas degenerativas, em particular os quadros demenciais como a Doença de Alzheimer, se tornaram cada vez mais prevalentes (1). As nanopartículas de ouro possuem uma atividade antiinflamatória em modelo de lesão muscular por impacto. Os níveis de citocinas IL-1beta e TNF-alfa na região lesionado teve uma diminuição quando tratados com GNP via fonoforese (2). Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da administração crônica de Nanopartículas de Ouro (GNP) sobre parâmetros moleculares e bioquímicos após injeção ICV de STZ em cérebro de ratos jovens.

Metodologia

O modelo de resistência cerebral à insulina via administração intracerebroventricular de estreptozotocina (STZ), 3mg/kg, replica alguns achados bioquímicos em pacientes com doença de Alzheimer. Os animais foram distribuídos randomicamente em 6 grupos experimentais: G1 – Sham; G2 - STZ; G3 – STZ + GNP 48 hs e G4 – Sham + GNP 48 hs. O tratamento com GNP foi iniciado 48 horas após administração de STZ por via intraperitoneal e os ratos receberam uma dose de 2,5 mg/L com tamanho de partícula de 20 nm. A frequência de administração de GNP foi a intervalos de 48 horas até o vigésimo primeiro dia após a cirurgia estereotáxica. Técnicas para avaliação da

Fonte Financiadora

produção de ROS: Ânion superóxido, DCFH e NO; Para avaliação de dano oxidativo: Carbonil e Sulfidril; Para avaliação antioxidante: SOD, GPX, Catalase e GSH.

Resultados e Discussão

A concentração de GNP no tecido cerebral, hepático e muscular foi similar em todos os grupos. O grupo STZ induziu um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, aumento nos níveis de danos oxidativos e uma diminuição na atividade das enzimas antioxidantes e nos níveis de GSH em relação ao sham, entretanto, o grupo STZ + GNP 48 hs reverteu essas alterações.

Conclusão

Tomados em conjunto, os resultados obtidos por este estudo apontam à GNP como um promissor tratamento da Doença de Alzheimer, contudo, mais estudos devem ser direcionados para melhor compreensão do papel das GNP.

Referências Bibliográficas

1. Ferreira. ST; Clarke, JR; Bomfim, TR; De felice, FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(1 Suppl):S76-83.
2. Victor, EG. et.al, Pulsed ultrasound associated with gold nanoparticle gel reduces oxidative stress parameters and expression of proinflammatory molecules in an animal model of muscle injury. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 10, p. 11, 2012.

Agradeço ao CNPq, Capes e a UNESC pela concessão de bolsa

Modalidade: Resumo de Pesquisa

2.9 1494

O PAPEL DA ATIVAÇÃO DA MICROGLIA NO DESENVOLVIMENTO DE DISFUNÇÃO COGNITIVA A LONGO PRAZO INDUZIDA PELA SEPSE

João Pedro Vianna^a, Monique Michels^a, Amanda Steckert^{a,b}, João Quevedo^{b,c}, Felipe Dal-Pizzol^a

^aLaboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UNESC, Criciúma, SC, Brasil

^bLaboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, UNESC, Criciúma, SC, Brasil

^cCenter for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

Introdução

O estresse oxidativo e a inflamação parecem ser um passo importante no desenvolvimento de sepse associada à encefalopatia (SAE) e no comprometimento cognitivo a longo prazo. Até o momento, não se sabe se a inflamação cerebral e o dano oxidativo são uma consequência direta da inflamação sistêmica ou se estes eventos são conduzidos por células cerebrais, tais como a microglia. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de minociclina em parâmetros comportamentais e neuroinflamatórios de ratos submetidos à sepse.

Metodologia

Ratos Wistar machos foram submetidos a sepse por ligadura e perfuração cecal (CLP). Os animais foram divididos em: operação simulada (grupo controle), operação simulada mais minociclina, CLP (grupo controle), CLP mais minociclina. A dose de minociclina utilizada foi de 100 ug/kg, administrada em dose única intracerebroventricular. 5 animais por grupo foram sacrificados 24 horas após a cirurgia para avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica, os níveis de citocinas, a formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e as proteínas totais do hipocampo e 10 animais por grupo se recuperaram durante 10 dias, período onde

se realizaram testes de esQUIVA inibitória do tipo step-down e em campo aberto.

Resultados e Discussão

Para avaliar o dano oxidativo no hipocampo de ratos sépticos, os níveis de TBARS e o de proteínas carboniladas foram medidos. Um aumento de ambos os marcadores foi observado no hipocampo após a indução da sepse. Para determinar a contribuição da ativação da microglia ao dano oxidativo na SAE, os ratos foram tratados com minociclina. A utilização dessa substância impediu um aumento em ambos os marcadores de dano oxidativo no hipocampo após a septicemia. Ademais, a sepse induziu um aumento nos níveis de fator de necrose tumoral alfa e interleucina6 e a administração de minociclina resultou numa diminuição significativa dessas citocinas. Depois da septicemia, houve um aumento na permeabilidade da BHE, e esta foi revertida pelo tratamento com minociclina. No teste de esQUIVA inibitória, houve um aumento significativo no tempo de latência para o grupo de operação simulada e este foi reduzido pelo tratamento com aminociclina. Além disso, no teste comportamental de campo aberto ocorreu diferença significativa entre os grupos operação simulada e sepse e o tratamento com a minociclina permitiu a reversão desse quadro.

Conclusão



Demonstrou-se que a inibição da microglia por uma injeção intracerebroventricular de minociclina foi capaz de diminuir o dano

oxidativo cerebral e inflamação, bem como reduzir o comprometimento cognitivo a longo prazo em ratos sobreviventes de sepse.

Modalidade: Resumo de Pesquisa

2.9 1929

AVALIAÇÃO DE NÍVEIS DE CITOCINAS E TESTE COMPORTAMENTAL EM FASES INICIAIS E TARDIAS EM RATOS SOBREVIVENTES À SEPSE

CARDOSO JDS¹, CARVALHO JUNIOR C C¹, BURGER H¹, ÁVILA P¹, STECKERT AV², MICHELS M¹, DAL-PIZZOL F¹, BARICHELLO T², QUEVEDO J².

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense; Laboratório de Fisiopatologia Experimental; FISIOPAT; UNESC; Criciúma – Brasil

²Universidade do Extremo Sul Catarinense; Laboratório de Neurociências; NEUROLAB; UNESC; Criciúma – Brasil

Introdução

Sepse é classificada como a tradução clínica da existência de um foco infeccioso desencadeador de uma resposta inflamatória sistêmica, sendo caracterizada por intensa inflamação e profuso dano tissular. Esse estudo avaliou parâmetros neuroquímicos e comportamentais em fases iniciais e tardias em ratos submetidos ao modelo animal de sepsis induzido por CLP.

Metodologia

Ratos Wistar machos foram divididos em grupos Sham e Sepsis 30 e Sepsis 60 dias (n=10). Após, foi retirado o líquor, com a finalidade de dosagem de citocinas que possivelmente estariam implicadas em danos ao SNC e outros órgãos dos animais. No experimento 2 os animais foram divididos entre os grupos Sham, Sepsis e Sepsis+SB (n=10) para teste comportamental de esquiava inibitória 10 dias após a cirurgia. Dados foram analisados pelo programa estatístico spss com significância $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos foram: 1) Na coleta de líquor houve aumento significativo de Il-6 no grupo Sepsis 30 dias comparado ao grupo Sham; 2) Na coleta de líquor houve aumento significativo no TNF- α no grupo Sepsis 60 dias em comparação com o grupo Sham. Já o teste de esquiava inibitória que foi realizado 10 dias após a indução de sepsis, mostrou diminuição do período de latência no grupo sepsis em relação ao grupo Sham o qual foi completamente revertido com a infusão de SB.

Conclusão

O presente trabalho sugere que a neuroinflamação possa estar associada ao déficit cognitivo observado na sepsis, principalmente na sua fase tardia.

Fonte financiadora:

CAPES, CNPQ, FISIOPAT, NEUROLA

Modalidade: Resumo de Pesquisa

2.9 1947

MECANISMO DE NEURODEGENERAÇÃO EM MODELO ANIMAL DE SEPSE -IMPACTO DA VIA DE DEGRADAÇÃO DA PROTEÍNA PRECURSORA AMILÓIDE

BÜRGER H¹, MICHELON CM¹, MICHELS M¹, ÁVILA P¹, CARNEIRO C¹, MILLIOLI MV¹, VUOLO F¹, DAL PIZZOL F¹

¹Laboratório de Fisiopatologia Experimental; FISIOPAT; UNESC; Criciúma – Brasil

Introdução

A sepse é uma condição clínica resultante da resposta inflamatória excessiva do hospedeiro contra um agente infeccioso. Dados não publicados de nosso grupo demonstram que existe aumento de diversos marcadores de neurodegeneração no SNC, sugerindo mecanismos semelhantes a de doenças neurodegenerativas nas alterações cognitivas tardias da sepse. Com isto trabalhamos com a hipótese que a sepse induz a ativação tardia de microglia que leva a mudança na rota de degradação de proteína precursora de amilóide levando a formação de β amilóide que deve ter um papel central na morte neuronal e disfunção cognitiva associada a sepse.

Metodologia

Foram utilizados no estudo 60 ratos Wistar adultos, machos, pesando entre 250e 300 g. Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais: Grupo Sham, Grupo Sepse, GRUPO SEPSE + Beta Amilóide e grupo sepse + γ -Secretase. A Sepse intra-abdominal foi produzida usando a técnica de ligação cecal e perfuração. Como tratamento, foram utilizados inibidores

do peptídeo β -Amilóide e de enzimas envolvidas na sua gênese. O aprendizado e a memória foram avaliados pela tarefa específica de Esquiva Inibitória.

Resultados e Discussão

Os animais do grupo que sofreu indução de sepse apresentaram um menor tempo de latência na tarefa de Esquiva Inibitória. Dentro do grupo doente observou-se ainda o aumento significativo do tempo de latência nos sub-grupos dos animais tratados tanto com inibidores do peptídeo β -Amilóide quanto com inibidores da γ -Secretase. Sabe-se que a diminuição do tempo de latência representa dano cognitivo de aprendizado e memória, danos esses, muitos semelhantes aos ocorridos em doenças neurodegenerativas.

Conclusão

É notório que a sepse em modelo animal apresenta dano neurodegenerativo e que a inibição da via de formação do peptídeo β -Amilóide representa-se como um possível tratamento, amenizando danos neurodegenerativos.

Fonte financiadora:

CAPES, CNPQ, FISIOPAT