



## 4 SAÚDE



#### 4.11 Neurociências

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2739

**O ENRIQUECIMENTO AMBIENTAL PREVINE DANOS COGNITIVOS CAUSADOS POR MENINGITE EXPERIMENTAL NO PERÍODO INFANTIL**

Lucas B. de Souza<sup>1</sup>, Glauco D. Fagundes<sup>1</sup>, Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>, Caroline S. Dagostin<sup>1</sup>, Lutiana R. Simões<sup>1</sup>, Clarissa M. Comim<sup>3</sup>, João Quevedo<sup>2,5</sup>, Antonio Lucio Teixeira<sup>4</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

<sup>3</sup>Laboratório de Neurociências Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brazil.

<sup>4</sup>Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>5</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA.

**Introdução:**

A meningite bacteriana é uma infecção com risco de vida que possui uma alta taxa de mortalidade e sequelas cognitivas em longo prazo, particularmente em crianças e recém-nascidos. Na tentativa de minimizar o dano cognitivo, o enriquecimento ambiental (EA) representa um método não farmacológico promissor e tem sido mostrado por estimular a plasticidade do cérebro, neurogênese, aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e proteger contra os efeitos de lesões cerebrais.

**Metodologia:**

No presente estudo, foi avaliada a influência do EA sobre a memória, citocinas e BDNF no cérebro de ratos submetidos à meningite pneumocócica durante a infância. No 11º dia após o nascimento, os animais foram divididos em grupo controle; controle/EA; meningite e meningite/EA e receberam 10 µL de solução salina estéril (grupos controles) ou suspensão de *Streptococcus pneumoniae* (grupos meningite). O EA iniciou quando os animais completaram 21 dias de vida e continuou até os 60 dias, correspondente a idade adulta. Na fase adulta foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao campo aberto e esQUIVA inibitória.

**Resultados e Discussão:**

No teste de habituação ao campo aberto no grupo meningite não houve diferença no número de levantamentos e cruzamentos entre as sessões treino e teste, demonstrando prejuízo de memória neste grupo. Por outro lado, no grupo meningite/EA houve diferença estatística entre as sessões treino e teste mostrando prevenção de memória. Na tarefa esQUIVA inibitória no grupo meningite não houve diferença entre a sessão treino e a sessão de teste, demonstrando dano de memória. No entanto, no grupo meningite/EA houve um aumento do tempo de latência na sessão teste quando comparada com a sessão treino, mostrando 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 foram alterados. No líquido cefalorraquidiano, os níveis de BDNF foram aumentados nos meningite e grupos meningite/EA.

**Conclusão:**

Os dados apresentados indicam que o EA, uma terapia não-invasiva, preveniu comprometimento de memória na vida adulta causado por meningite em no período infantil. Entretanto novas investigações são necessárias para fornecer suporte para o



enriquecimento ambiental como uma alternativa de tratamento para meningite bacteriana.

#### Referências:

2. Grandgirard D, Leib SL. Meningitis in neonates: bench to bedside. Clinics in perinatology. 2010;37(3):655-76.

14. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. Nat Rev Neurosci. 2000;1(3):191-8.

19. Barichello T, Belarmino E, Comim CM, Cipriano AL, Generoso JS, Savi GD, et al. Correlation between behavioral deficits and decreased brain-derived neurotrophic factor in neonatal meningitis. Journal of Neuroimmunology. 2010;223(1-2):73-6.

#### Fonte financiadora:

CNPq, Fapesc e Unesc.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2677

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE ESQUIZOFRENIA EM RATOS WISTAR EXPOSTOS À FUMAÇA DE CIGARRO DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL**

**Gustavo Antunes Mastella, Mariana Bittencourt de Oliveira, Lara Canever, Alexandra IoppiZugno**  
**Laboratório de Neurociências, Curso de Medicina, Laboratório de Neurociências, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário, Criciúma, Santa Catarina (SC)**

**Introdução:**

O tabagismo pré-natal vem sendo estudado como fator causador de anormalidades obstétricas, induzindo alterações comportamentais associadas à esquizofrenia. Este estudo avaliou a atividade locomotora, interação social e a função sensorio-motora através do teste de inibição por pré-pulso do reflexo do sobressalto (IPP).

**Metodologia:**

O estudo utilizou 25 ratas Wistar jovens que foram separadas em dois grupos: mães controles (MC), cujos animais não receberam a fumaça de cigarro e mães expostas (ME), que receberam a fumaça de cigarro. Após o período de gestação, os filhotes machos foram mantidos junto à mãe para a amamentação por 21 dias. Na fase adulta, estes filhotes foram divididos em quatro grupos: Filhote Controle+Salina (FC-sal), Filhote Controle+Cetamina (FC-cet), Filhote Exposto+Salina (FE-sal) e Filhote Exposto+Cetamina (FE-cet) e submetidos a uma administração intraperitoneal (i.p.) de salina ou cetamina (25 mg/kg) por sete dias. Após a realização deste protocolo, os animais foram submetidos aos testes comportamentais.

**Resultados e Discussão:**

Os resultados mostraram que houve um aumento da atividade locomotora tanto no grupo FC-cet como no grupo FE-cet, ambos

em comparação ao grupo FC-sal. Além disso, o grupo FE-cet mostrou hiperlocomoção quando comparado ao grupo FE-sal. No teste de interação social o grupo FC-cet apresentou aumento da latência em relação ao grupo FC-sal. Na IPP, os animais do grupo FC-cet, bem como o grupo FE-cet mostraram prejuízo na IPP nas 3 intensidades de pré-pulso (PP) (70dB, 75dB e 80dB), quando comparados ao grupo FC-sal.

**Conclusão:**

Este estudo indica que a exposição ao cigarro pré-natal afeta o comportamento da prole adulta submetida ao modelo de esquizofrenia induzido por cetamina.

**Referências:**

Zugno AI, Matos MP, Canever L, Fraga DB, De Luca RD, Ghedim FV, Deroza PF, De Oliveira MB, Pacheco FD, Valvassori SS, Volpato AM, Budni J, Quevedo J. Evaluation of acetylcholinesterase activity and behavioural alterations induced by ketamine in an animal model of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2014b;26(1):43-50.  
Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, Van Den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1985-9.

**Fonte financiadora:**

UNESC, CNPQ

## Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.11 2643

Avaliação do efeito do ácido fólico no modelo animal de Alzheimer induzido pela D-galactose em ratos wistar

Érico Pigozzi Cassaro<sup>1</sup>, Gustavo Luis Schiavo<sup>1</sup>, Aline Pereira da Luz<sup>1</sup>, Francielle Mina<sup>1</sup>, Michelle Lima Garcez<sup>1</sup>, Tatiani Bellettini-Santos<sup>1</sup>, Sabrina da Silva<sup>1</sup>, Schirley dos Santos Garcia<sup>1</sup>, Josiane Budni<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil

### Introdução:

A D-galactose é um açúcar redutor utilizada como um modelo de envelhecimento e/ou doenças relacionadas ao envelhecimento em roedores (Cui et al., 2006; Kumar et al., 2011). O ácido fólico é uma vitamina do complexo B (vitamina B-9) importante para muitas reações bioquímicas que envolvem o metabolismo de um carbono (Reynolds, 2014). O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito protetor do ácido fólico no modelo animal de envelhecimento induzido pela administração de D-galactose.

### Metodologia:

Neste estudo foram utilizados ratos Wistar adultos machos. Os ratos receberam D-galactose por via intraperitoneal (100mg/kg, i.p.) durante 8 semanas. Ácido fólico foi administrado por via oral (5mg/kg, 10mg/kg e 50mg/kg, v.o.) também por 8 semanas. A memória de habituação para o novo ambiente foi avaliada no teste de campo aberto, após 24 horas da última administração de D-galactose e/ou ácido fólico, em duas sessões: treino e teste após 24 horas do treino. Os níveis de glicose no sangue foram mensurados com fitas reagentes ao final da 8ª semana de tratamento com D-galactose e/ou ácido fólico.

### Resultados e Discussão:

D-galactose induziu dano na memória de habituação para o novo ambiente. Contudo,

o ácido fólico (10 mg/kg) protegeu contra o dano cognitivo induzido por D-galactose. A dose de 5mg/kg de ácido fólico não apresentou proteção, e a dose de 50mg/kg *per se* indicou dano cognitivo e também não protegeu contra o dano induzido por D-galactose. Além disso, não foram observadas alterações nos níveis de glicose sanguínea nos grupos experimentais.

### Conclusão:

Portanto, a administração de ácido fólico pode ter um efeito protetor contra o envelhecimento, podendo ser uma possível estratégia terapêutica futura contra a doença de Alzheimer. Contudo, adicionais estudos devem ser conduzidos para elucidar o efeito do ácido fólico.

### Referências:

CUI X, ZUO P, ZHANG Q, LI X, HU Y, LONG J, PACKER L, LIU J. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res.* 2006, 84:647-654.  
KUMAR A, PRAKASH A, DOGRA S. Centellaasiatica Attenuates D-Galactose-Induced Cognitive Impairment, Oxidative and Mitochondrial Dysfunction in Mice. *Int J Alzheimers Dis.* 2011, 2011:347569.  
REYNOLDS EH. The neurology of folic acid deficiency. *HandbClinNeurol.* 2014, 120:927-43.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2607

**Efeito do tratamento com minociclina associado com memantina na inflamação induzida pela administração do peptídeo  $\beta$ -amilóide (1-42) intrahipocampal, um modelo animal de doença de alzheimer**

**Aline Pereira da Luz, Gustavo Luis Schiavo, Michelle Lima Garcez, Francielle Mina, Tatiani Bellettini dos Santos, Josiane Budni.**

**Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil**

**Introdução:**

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por perda progressiva de memória e diminuição de várias funções cognitivas num processo associado com a perda de neurônios, de sinapses e função sináptica. Ainda não há tratamento que possa alcançar a cura para DA. Nesse contexto, muitos pesquisadores vêm buscando melhorias na vida dos pacientes com DA. Nosso objetivo foi primeiramente padronizar o modelo animal de DA em 3 diferentes linhagens de camundongos para avaliar qual linhagem (C57bl6, Swiss, e BalbC) de camundongos disponíveis no biotério da Unesc, poderia melhor mimetizar o modelo animal de DA induzido pela administração intracerebroventricular do peptídeo  $\beta$ -amilóide. O objetivo final desse trabalho foi selecionar a melhor linhagem para depois avaliarmos o efeito da minociclina e memantina no melhor modelo animal de DA.

**Metodologia:**

Camundongos C57/BL6, Balb C e Swiss foram submetidos a administração intracerebroventricular dos agregados  $\beta$ -amilóide(1-42) (400pmol)(Fukumoto, et al, 2014). Após o término da aplicação. Após 15 dias, os animais foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao campo aberto e ao labirinto octogonal. Em virtude da reforma do biotério da Unesc, e o tempo que a pesquisa ficou sem animais, não

conseguimos terminar o projeto em tempo. Com o término da padronização do modelo animal, iniciaremos o tratamento com minociclina e memantina.

**Resultados e Discussão:**

Nos camundongos C57/BL6 submetidos à administração de  $\beta$ -amilóide(1-42) houve dano de memória observável no teste de labirinto octogonal (demorou a encontrar a comida). Os camundongos BalbC que receberam peptídeo tiveram algum dano na memória nos testes, porém houve pouca diferença entre o  $\beta$ -amilóide(1-42) e o controle (também não apresentaram boa memória espacial). Os camundongos swiss apresentaram dano de memória espacial apenas nos animais que receberam o  $\beta$ -amilóide.

**Conclusão:**

Os camundongos C57/BL6 parece ser a melhor raça para indução do modelo de doença de Alzheimer pelo  $\beta$ -amilóide(1-42), seguido dos swiss e os BalbC que parecem não ser a linhagem ideal para avaliar memória espacial, que é a principal característica clínica da DA.

**Referências:**

Fukumoto K, Mizoguchi H, Takeuchi H, Horiuchi H, Kawanokuchi J, Jin S, Mizuno T, Suzumura A. Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid  $\beta$ -induced memory impairment. Behav Brain Res. 2014 Jul

**Fonte financiadora:**

Unesc, FAPESC, CNPq, INCT.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2366

**PROTEÇÃO DA INTEGRIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E MODULAÇÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DURANTE O TRATAMENTO DA MENINGITE PNEUMOCÓCICA COM DAPTOMICINA OU CEFTRIAXONA**

Jéssica de Assis Goularte<sup>1</sup>, Lutiana Roque Simões<sup>1</sup>, Jaqueline da Silva Generoso<sup>1</sup>, Michael Hikaru Tashiro<sup>1</sup>, Francieli Vuolo<sup>2</sup>, Bruna Pescador<sup>3</sup>, Felipe Dal-Pizzol<sup>2</sup>, João Quevedo<sup>3,4</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 888806-000, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Fisiopatologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 888806-000, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 888806-000, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, United States of America.

**Introdução:**

A meningite pneumocócica é uma grave doença que afeta o sistema nervoso central com alta taxa de morbidade e mortalidade. Os sobreviventes apresentam graves sequelas neurológicas, como surdez, prejuízos na memória e no aprendizado, convulsões e déficits motores. O uso de antimicrobianos bactericidas, porém não bacteriolíticos, como a daptomicina, pode reduzir de maneira significativa este efeito e também o dano resultante da resposta do hospedeiro. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento com daptomicina em comparação com a ceftriaxona em um modelo experimental de meningite pneumocócica.

**Metodologia:**

Ratos Wistar adultos receberam inoculação na cisterna magna de 10 µL de líquido cefalorraquidiano (LCR) artificial estéril ou uma solução na concentração de  $5 \times 10^9$  UFCol/ml de *Streptococcus pneumoniae*. Na primeira etapa, os animais foram randomizados para receber daptomicina (50

mg/Kg) via subcutânea (s.c.) ou ceftriaxona (100 mg/Kg s.c.) para avaliação da integridade da barreira hematoencefálica (BHE) em 12, 18 e 24 horas após a indução. Na segunda fase, os animais foram randomizados para receber daptomicina ou ceftriaxona para avaliação dos mediadores inflamatórios no LCR, hipocampo e córtex pré-frontal em 18, 20, 24, 36 e 40 horas após a indução da meningite.

**Resultados e Discussão:**

Nos resultados, verificou-se que ambos os antimicrobianos preveniram a quebra da BHE no hipocampo e no córtex cerebral. No hipocampo, os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e BDNF não foram alterados em ambos os grupos meningite tratados com os antimicrobianos. No entanto, os níveis de IL-4 e CINC-1 encontraram-se diminuídos no grupo ceftriaxona. No córtex pré-frontal, apenas os níveis de CINC-1 diminuíram em 40 horas após a indução, no grupo meningite tratado com ceftriaxona. No LCR não houve alteração nos níveis de TNF- $\alpha$  e BDNF.

**Conclusão:**



De acordo com os resultados no presente estudo pode-se sugerir que a daptomicina exerce um efeito protetor na produção exacerbada de mediadores inflamatórios e prevenção da integridade da BHE. Apesar da evidência relevante no efeito de proteção neural com o uso da daptomicina no tratamento da meningite pneumocócica,

maiores investigações são necessárias para fornecer o entendimento necessário sobre o mecanismo envolvido na proteção cerebral e para fornecer suporte para a avaliação da daptomicina como uma alternativa terapêutica para a meningite bacteriana.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2349

**AVALIAÇÃO DAS VIAS GLUTAMATÉRGICA E DA CASCATA DE SINALIZAÇÃO CELULAR APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE METILFENIDATO EM RATOS JOVENS E ADULTOS**

**Claudia Marlaine Xavier Kuerten, Gislaïne Z. Réus, Helena M. Abelaira, Maria Augusta B. dos Santos, Anelise S. Carlessi, Beatriz I. Matias, Michelle Garcez, Josiane Budni, João Quevedo**

**Laboratório de Neurociências/Fisioterapia/Universidade do Extremo Sul Catarinense/Criciúma/Brasil.**

**Introdução:**

O diagnóstico do déficit de transtorno de atenção e hiperatividade (TDAH) é clínico e se baseia fundamentalmente nos sintomas atuais, no caso de crianças, ou na combinação entre sintomas atuais e história clínica pregressa do comportamento, no caso de adultos. Estima-se que 70% das crianças diagnosticadas com TDAH continuam a apresentar níveis inapropriados de desatenção e sintomas de impulsividade-hiperatividade, sendo estes últimos em um grau menor, durante a adolescência e idade adulta.

**Metodologia:**

Ratos Wistar machos jovens (25 dias) receberam um tratamento crônico (por 28 dias) com salina, metilfenidato 1 mg/kg, metilfenidato 2 mg/kg e metilfenidato 10

mg/kg e 24 horas após a última aplicação de salina ou metilfenidato os animais foram mortos por decaptação para análise da expressão de proteínas por immunoblot nas estruturas cerebrais envolvidas com a depressão.

**Resultados e Discussão:**

O estudo teve como finalidade avaliar vias moleculares, mais especificadamente glutamatérgicas, relacionadas com o TDAH, visando um melhor entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nesse transtorno.

**Conclusão:**

O presente estudo mostrou que no tratamento crônico em ratos jovens não houve diferença significativa para os níveis de PKC no núcleo acumbens. Porém, mais resultados estão sendo analisados para o presente estudo.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2246

**VITAMINA B6 PREVINE DO DANO COGNITIVO EM MODELO EXPERIMENTAL DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA**

Paulo Eduardo D. V. Aveline<sup>1</sup>, Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>, Lutiana R. Simões<sup>1</sup>, Renan A. Ceretta<sup>1</sup>, Diogo Dominguni<sup>2</sup>, Luciano K. Jornada<sup>2</sup>, Josiane Budni<sup>2</sup>, João Quevedo<sup>2,3</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA.

**Introdução:**

*Streptococcus pneumoniae* é uma importante causa de meningite, com alta taxa de mortalidade e sequelas neurológicas. Os componentes pneumocócicos são mediadores pró-inflamatórios que induzem a resposta imune e a degradação do triptofano pela via da quinurenina. A vitamina B6 age como um cofator em sítios ativos de enzimas catalisando reações envolvidas no metabolismo do triptofano, prevenindo o acúmulo de mediadores neurotóxicos. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da vitamina B6 na memória e na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em modelo animal de meningite pneumocócica.

**Metodologia:**

Ratos Wistar adultos receberam 10 µL de líquido cefalorraquidiano estéril (grupos controle) ou suspensão de *S. pneumoniae* (grupos meningite) e foram divididos em grupos controle, controle/B6, meningite e meningite/B6. A vitamina B6 (600 mg/kgs.c.) foi administrada imediatamente após a indução e uma segunda dose em dezoito horas. Dez dias após, foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao campo

aberto e esquivo inibitória. Após, os animais foram mortos e o hipocampo removido para avaliação dos níveis de BDNF.

**Resultados e Discussão:**

No teste de habituação ao campo aberto, o grupo meningite não apresentou diferença no número de *crossings* e *rearings* entre as sessões treino e teste, demonstrando prejuízo de memória. No entanto, nos grupos controle, controle/B6 e meningite/B6 houve diferença no número de *crossings* e *rearings* entre as sessões, demonstrando memória de habituação. Observou-se o mesmo padrão no teste de esquivo inibitória, demonstrando prevenção de dano de memória aversiva dos grupos nos grupos controle, controle/B6 e meningite/B6. A expressão de BDNF no hipocampo diminuiu no grupo meningite, porém o tratamento com vitamina B6 aumentou a expressão de BDNF, corroborando com a hipótese de neuroproteção induzida pela vitamina B6.

**Conclusão:**

O tratamento adjuvante com vitamina B6 exerceu efeitos neuroprotetores aumentando a expressão de BDNF no hipocampo e atenuando o dano de memória em animais submetidos à meningite pneumocócica.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2223

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE MEMÓRIA E NÍVEIS DE BDNF E NGF EM RATOS ADULTOS INDUZIDOS À MENINGITE NEONATAL POR *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE***

Joana Barata Gomes<sup>1</sup>, Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>, Lutiana R. Simões<sup>1</sup>, Ana Paula Moreira<sup>1</sup>, Allan Collodel<sup>1</sup>, Samira S. Valvassori<sup>2</sup>, João Quevedo<sup>2,3</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, PPGCS, Universidade do Extremo Sul Catarinense, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, PPGCS, Universidade do Extremo Sul Catarinense, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, The University of Texas Medical School at Houston, TX, United States of America.

**Introdução:**

*Streptococcusagalactiae* é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos e crianças jovens, causando septicemia, pneumonia e meningite. Aqueles que sobrevivem a essa meningite podem sofrer graves sequelas neurológicas a longo prazo, como, convulsões, perda de audição, cegueira, prejuízo de memória e aprendizagem. As neurotrofinas, tais como o fator de crescimento neuronal (NGF) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) controlam a morte celular neuronal durante o desenvolvimento cerebral e desempenham um papel importante na diferenciação, sobrevivência e no crescimento de neurônios. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de BDNF e NGF e parâmetros comportamentais em ratos Wistar adultos submetidos à meningite no período neonatal por *Streptococcusagalactiae*.

**Metodologia:**

Foram utilizados ratos Wistar neonatos com 3 a 4 dias de vida que receberam 10 µL de solução salina estéril como um placebo (grupo controle) ou um volume equivalente de suspensão de *S. agalactiaena* concentração de  $1 \times 10^6$  UFC/mL (grupo meningite). Sessenta dias após a indução da meningite, os animais foram submetidos a testes comportamentais. Imediatamente

após, eram mortos e o hipocampo e córtex retirados para analisados níveis BDNF e NGF.

**Resultados e Discussão:**

Na tarefa comportamental de habituação ao campo aberto não houve diferença motora, atividade exploratória e memória de habituação entre os grupos. Já na tarefa de esQUIVA inibitória, quando se avaliou a memória de longo prazo 24 h após a sessão de treino, o grupo meningite apresentou déficit na memória aversiva a longo prazo quando comparado com o teste do grupo controle. A expressão de BDNF estava diminuída no hipocampo e no córtex, no entanto os níveis de NGF encontravam-se diminuídos apenas no hipocampo.

**Conclusão:**

Estes achados sugerem que o modelo de meningite pode ser uma ferramenta útil de investigação para o estudo dos mecanismos biológicos envolvidos nas alterações comportamentais secundárias a meningite *S. agalactiae*.

**Referências:**

BARICHELLO, T. et al. Evaluation of the brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and memory in adult rats survivors of the neonatal meningitis by *Streptococcus agalactiae*. **Brain Research Bulletin**, v.92, p.56-59, mar. 2013.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2172

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

Cássia P. Rafael<sup>1</sup>; Valdemira S. Dagostim<sup>1</sup>; Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>; Lutiana R. Simões<sup>1</sup>; Diogo Domingui<sup>2</sup>; Monique Michels<sup>3</sup>; Felipe Dal-Pizzol<sup>3</sup>; João Quevedo<sup>2,4</sup>; Tatiana Barichello<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

<sup>3</sup>Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

<sup>4</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA.

**Introdução:**

A meningite bacteriana é uma inflamação das meninges que afeta a pia-mater, a aracnóide e o espaço subaracnóide em resposta a bactéria ou aos seus componentes, sendo uma importante causa de mortalidade e morbidade em neonatos e crianças. A *Escherichiacoli*K1 é a principal causa de meningite neonatal em países subdesenvolvidos e está associada com danos neurológicos permanentes como déficits sensório-motor, cegueira, perda de audição, prejuízo de memória e aprendizagem. O objetivo deste estudo foi investigar os níveis de mediadores inflamatórios, BDNF, integridade da barreira hematoencefálica em diferentes momentos em ratos Wistar recém-nascidos submetidos à meningite por *E. coli* e parâmetros comportamentais na vida adulta.

**Metodologia:**

Ratos Wistar neonatos (3/4 dias de vida) receberam 10 µL de salina estéril (grupo controle) ou volume equivalente de suspensão de *E. coli* K1 (grupo meningite). Para avaliação de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-10, CINC-1 e BDNF, os animais foram mortos e seus hipocampus removidos em 6, 12, 24, 48 e 96 h. A integridade da BHE foi avaliada em 6, 12, 18, 24 e 30 horas após a indução no

hipocampo e córtex cerebral. Para avaliação de memória animais neonatos foram induzidos à meningite e os parâmetros avaliados na vida adulta dos mesmos.

**Resultados e Discussão:**

Os níveis de IL-4 e IL-10 foram aumentados em 6, 24, 48 e 96 h; IL-6 em 6, 12, 24, 48 e 96 h; os níveis de TNF- $\alpha$  e CINC-1 foram aumentados em 6, 12, 24, 48, 96 h e BDNF em 6, 24, 48 e 96 h no hipocampo, após a indução da meningite. Pode-se observar a quebra da BHE, no hipocampo em 12 h e 18 h e no córtex cerebral em 6, 12, 18 e 24 h após a indução de meningite por *E. coli*. Foram avaliados parâmetros comportamentais através das tarefas de habituação ao campo aberto e esquiva inibitória. Na vida adulta, os animais apresentaram prejuízo de memória de habituação e memória aversiva.

**Conclusão:**

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

**Referências:**

Durrmeyer, X., Cohen, R., Bingen, E., Aujard, Y. 2012. [Therapeutic strategies for



Escherichia coli neonatal meningitis]. Arch. Pediatr. 19 Suppl 3, S140-144.

Kim, K.S. 2012. Current concepts on the pathogenesis of *Escherichia coli* meningitis: implications for therapy and prevention. Curr. Opin. Infect. Dis. 25, 273-278.

Konsman, J.P., Drukarch, B., Van Dam, A.M. 2007. (Peri)vascular production and action of

pro-inflammatory cytokines in brain pathology. Clin. Sci. (Lond). 112, 1-25.

Sellner, J., Täuber, M.G., Leib, S.L. Chapter 1 - Pathogenesis and pathophysiology of bacterial CNS infections. In: Karen, L.R., Allan, R.T., editors. Handbook of Clinical Neurology: Elsevier; 2010. p. 1-16.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2165

**MENINGITE BACTERIANA NO PERÍODO INFANTIL DESENCADEIA COMPORTAMENTO SEMELHANTE À DEPRESSÃO, ALTERAÇÕES DE NEUROTROFINAS E NO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL DURANTE A VIDA ADULTA**

Cristiano Julio Faller<sup>1</sup>, Lutiana R. Simões<sup>1</sup>, Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>, Renan A. Ceretta<sup>1</sup>, Luciano K. Jornada<sup>2</sup>, Diogo Dominguni<sup>2</sup>, Samira S. Valvassori<sup>2</sup>, João Quevedo<sup>2,3</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, United States of America.

**Introdução:**

A meningite pneumocócica é uma infecção associada com altas taxas de mortalidade e sequelas neurológicas em sobreviventes pediátricos (1). A meningite é caracterizada pelo aumento de citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e pacientes apresentaram alterações no eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (HPA) e déficits cognitivos (2). Foi demonstrado que níveis de citocinas permanecem elevados após os animais estarem livres de infecção assim como mudanças no eixo HPA e que há associação entre redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e dano de memória. O objetivo desse, foi verificar se a meningite no período infantil pode induzir comportamento semelhante à depressão na vida adulta.

**Metodologia:**

Ratos Wistar com 11 dias de vida receberam 10 µL de LCR artificial ou suspensão de *Streptococcus pneumoniae*. Dezoito horas após a indução, receberam tratamento com antibiótico por 7 dias. No 46° dia de vida foram divididos em grupos controle/salina, controle/imipramina, meningite/salina e meningite/imipramina e receberam

imipramina ou salina por 14 dias. No 60º dia de vida os animais foram submetidos aos testes de anedonia e nado forçado. Após os testes foram mortos e o sangue coletado para avaliar o ACTH e corticosterona. O hipocampo removido para avaliar o BDNF, fator de crescimento neural (NGF) e fator de crescimento derivado de células gliais (GDNF).

**Resultados e Discussão:**

No teste de anedonia o grupo meningite/salina diminuiu o consumo de alimento doce demonstrando comportamento semelhante à depressão, já o meningite/imipramina aumentou o consumo mostrando que a imipramina reverteu o comportamento depressivo. No nado forçado o grupo meningite/salina aumentou o tempo de imobilidade demonstrando sintoma semelhante à depressão, no entanto nos animais que receberam imipramina esse sintoma foi revertido. Além disso, os níveis de BDNF e GDNF diminuíram no hipocampo do grupo meningite/salina e isso foi revertido nos animais que receberam imipramina. Os níveis de NGF aumentaram em ambos os grupos meningite. Os níveis de ACTH aumentaram

no sangue do grupo meningite/salina e o tratamento com imipramina reverteu esse aumento. O tratamento com imipramina reverteu o comportamento semelhante à depressão pelo aumento da ingestão de sacarose, diminuição do tempo de imobilidade, normalização da expressão hipocampal de BDNF e GDNF e dos níveis de ACTH no sangue.

#### **Conclusão:**

Foi demonstrado que a meningite durante o período infantil pode desencadear comportamento semelhante à depressão na vida adulta. Os animais também demonstraram achados fisiopatológicos semelhantes aos pacientes com depressão e seus sintomas foram melhorados em resposta ao tratamento com imipramina.

#### **Referências:**

1. Sfaihi L, Kamoun F, Kamoun T, et al. [Bacterial meningitis in children: epidemiological data and outcome]. *Tunis Med* 2014;92(2):141-6.
2. Coutinho LG, Grandgirard D, Leib SL, Agnez-Lima LF. Cerebrospinal-fluid cytokine and chemokine profile in patients with pneumococcal and meningococcal meningitis. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):326.

**BUTIRATO DE SÓDIO PREVINE O COMPROMETIMENTO DA MEMÓRIA, ATRAVÉS DO AUMENTO DA EXPRESSÃO BDNF E GDNF EM MENINGITE PNEUMOCÓCICA EXPERIMENTAL**

Tashiro, M.H.<sup>1</sup>; Simões, L.R.<sup>1</sup>; Generoso, J. S.<sup>1</sup>; Ceretta, R. A.<sup>1</sup>; Faller, C. J.<sup>1</sup>; Valvassori, S. S.<sup>2</sup>; Petronilho, F.<sup>3</sup>; Quevedo, J.<sup>2,4</sup>; Barichello, T.<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, PPGCS, Universidade do Extremo Sul Catarinense, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, PPGCS, Universidade do Extremo Sul Catarinense, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental, PPGCS, Universidade do Sul de Santa Catarina, SC, Brasil;

<sup>4</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, The University of Texas Medical School at Houston, TX, United States of America.

**Introdução**

A meningite pneumocócica é uma infecção grave do sistema nervoso central. Estudos demonstraram correlação entre danos de memória e diminuição dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em modelo experimental de meningite pneumocócica. A acetilação das histonas regula as neurotrofinas; portanto, uma potencial intervenção molecular contra a disfunção cognitiva na meningite bacteriana poderia ser a administração de inibidor de histona desacetilase, como o butirato de sódio (BS), o que estimularia a acetilação de histonas e aumentaria a expressão do BDNF. Nosso objetivo foi investigar os efeitos do BS sobre expressão de BDNF, fator neurotrófico derivado de células da glia (GDNF) e fator de crescimento neural (NGF) no hipocampo e em memória em modelo experimental de meningite pneumocócica.

**Metodologia**

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos divididos em grupos controle/salina, controle/BS, meningite/salina e meningite/BS. Os animais receberam 10µL de solução salina estéril (grupos controles) ou volume equivalente de solução de *Streptococcus pneumoniae* (grupos meningites). Os animais receberam BS (10 mM) ou salina imediatamente após

a indução e foram tratados com antibiótico por sete dias. Dez dias após a indução, foram submetidos ao teste de habituação ao campo aberto e esQUIVA INIBITÓRIA. Imediatamente após estes testes, foram mortos e os hipocampus removidos para avaliar a expressão de BDNF, GDNF e NGF.

**Resultados e Discussão**

Nos testes de habituação ao campo aberto e esQUIVA INIBITÓRIA o grupo meningite/salina não apresentou diferença entre o número de *crossings* e *rearings* e tempo de latência, respectivamente, entre as sessões treino e teste demonstrando prejuízo de memória em ambas às tarefas comportamentais e no hipocampo a expressão de BDNF e GDNF foi diminuída. Entretanto, o BS preveniu o prejuízo da memória e restabeleceu a expressão de neurotrofinas nos animais que receberam o tratamento adjuvante.

**Conclusão**

Verificou-se que oBS aumentou a expressão de BDNF e de GDNF no hipocampo, impediu o comprometimento cognitivo. Novas estratégias experimentais são necessárias para reduzir disfunção cognitiva nos sobreviventes da meningite.

**Referências Bibliográficas**



Barichello T, Silva GZ, Generoso JS, Savi GD, Michelon CM, Feier G, Comim CM, Quevedo J (2010) Time-dependent behavioral recovery after pneumococcal meningitis in rats. J Neural Transm 117 (7):819-826

Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK (2013) GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. Pharmacology & therapeutics 138 (2):155-175.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2046

**EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO SOBRE O METABOLISMO ENÉRGICO NO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA**

Julia Vanessa da Silva Barcellos Polla, Lara Canever, Alexandra S. Heylmann, Felipe Pacheco, Alexandra Ioppi Zugno

Laboratório de Neurociências, Curso de Biomedicina, Laboratório de Neurociências, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário, Criciúma, Santa Catarina (SC)

**Introdução:**

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e incapacitante que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Pesquisas com tratamentos preventivos se tornam necessárias, incluindo o uso de nutrientes, como o ácido fólico, cujo metabolismo está implicado no desenvolvimento do transtorno. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da administração de ácido fólico sobre os parâmetros de metabolismo energético em animais submetidos ao modelo de esquizofrenia induzido pela administração de cetamina.

**Metodologia:**

Ratos Wistar foram suplementados com ácido fólico (5, 10 ou 50 mg/kg) ou água por via oral (v.o.), uma vez ao dia, durante 14 dias, sendo que entre os dias 9-15 do experimento receberam além do ácido fólico, a administração intraperitoneal (i.p.) de cetamina (25 mg/kg) ou salina por 7 dias. No 15º dia do experimento, os animais foram mortos por decapitação e as estruturas cerebrais, córtex frontal, hipocampo e estriado, dissecadas para as análises bioquímicas. Foi avaliada a atividade dos complexos I, II, II-III e IV da cadeia respiratória mitocondrial e da enzima creatina quinase.

**Resultados e Discussão:**

Achados deste estudo demonstram que a administração repetida de cetamina não foi capaz de alterar os parâmetros analisados. No complexo I, o ácido fólico (10mg/kg)

associado à cetamina reduziu a atividade deste complexo em relação ao grupo controle no córtex frontal, hipocampo e estriado. Além disso, o ácido fólico (10mg/kg) *per se* diminuiu a atividade do complexo I no hipocampo e no estriado quando comparado ao grupo controle. Por fim, o ácido fólico (50mg/kg) associado à cetamina aumentou a atividade do complexo I em relação ao grupo controle no estriado. No complexo II, o ácido fólico (5mg/kg) em associação com a cetamina elevou a atividade deste complexo apenas no córtex frontal. Ainda houve um aumento na atividade do complexo II-III no hipocampo pelo ácido fólico (5mg/kg) associado à cetamina em relação ao grupo controle. Observou-se no complexo IV, apenas no estriado, um efeito do ácido fólico (5mg/kg) *per se* aumentando a atividade deste complexo comparado ao grupo controle. A administração de ácido fólico (10mg/kg e 50mg/kg) *per se* aumentou significativamente a atividade da creatina quinase no córtex frontal.

**Conclusão:**

Sabe-se o importante papel que o ácido fólico desempenha na fisiopatologia da esquizofrenia, porém o mecanismo exato pelo qual esta relação ocorre permanece desconhecido. Dessa forma, estudos adicionais baseados em modelos animais de esquizofrenia devem ser realizados, visando uma maior compreensão das propriedades terapêuticas e profiláticas do ácido fólico, bem como a dose mais adequada e o melhor tempo de tratamento neste transtorno.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2038

**AVALIAÇÃO DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E MARCADORES BIOQUÍMICOS EM USUÁRIOS DE DROGAS DE ABUSO, COM ÊNFASE PARA O CRACK**

**Kátia Gress, Lara Canever, Adalberto Alves de Castro, Alexandra Ioppi Zugno**

**Laboratório de Neurociências, Curso de Medicina, Laboratório de Neurociências, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário, Criciúma, Santa Catarina (SC)**

**Introdução:**

As questões que envolvem o uso e abuso de drogas, com destaque para o crack, caracterizam-se como um complexo fenômeno que envolve aspectos psicológicos, sanitários, educativos, políticos e sociais, e que tem se constituído como um desafio não só para as políticas públicas, mas também para a comunidade científica. Nesse contexto, este estudo visou identificar o perfilsociodemográfico de usuários de crack, bem como marcadores bioquímicos destes usuários, na fase inicial do tratamento (até 7 dias) e após 3 meses de acompanhamento em dois espaços distintos de tratamento: O Centro de Atenção Psicossocial para Álcool e Drogas (CAPS II ad) e a Comunidade Terapêutica (CT).

**Metodologia:**

A pesquisa se caracterizou como um estudo transversal controlado. Os integrantes da pesquisa foram selecionados entre abril de 2013 e setembro de 2014. Dos 84 indivíduos que iniciaram o estudo, 49 concluíram todas as etapas. Os integrantes deveriam ter como principal droga de abuso o crack, idade igual ou superior a 18 anos, escore do ASSIST igual ou superior a 16. Os indivíduos que contemplaram esses critérios passaram ainda por análises bioquímicas sanguíneas.

**Resultados e Discussão:**

Na comparação entre as instituições de tratamento os resultados sociodemográficos apontaram que houve diferença significativa apenas quanto à idade. Os indivíduos do CAPS apresentaram idade maior, com mediana de 41,5 anos contra 26 da comunidade terapêutica. Os marcadores bioquímicos demonstraram aumento significativo nos níveis de glicose, triglicerídeos e TGP do grupo crack em relação ao grupo controle. Os achados apontam também que os níveis de BDNF do grupo crack diminuíram significativamente quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, os níveis de NGF no grupo crack apresentaram um aumento relevante em relação ao grupo controle. Além disso, o grupo CT – crack demonstrou um aumento nos níveis de NSE em relação aos grupos CAPS – crack e controle.

**Conclusão:**

Considerando a emblemática do crack e as consequentes alterações psicológicas e bioquímicas nestes usuários, ressalta-se a necessidade de uma abordagem integral do indivíduo dependente de crack, visando investigar possíveis comorbidades prévias ou recentes associadas, além de uma proposta de tratamento abrangente.

## Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.11 1983

**Efeito do pré-tratamento com Melatonina associado ao tratamento com Memantina na memória de ratos submetidos a administração do peptídeo (1-42), intrahipocampal, um modelo animal de doença de alzheimer**

**Gustavo Luis Schiavo, Michelle Lima Garcez, Francielle Mina, Tatiani Bellettini-Santos, Aline Pereira da Luz, Josiane Budni.**

**Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil**

### Introdução:

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa a qual é a mais comum causa de demência. Ainda não há tratamento que alcance a cura para DA. Dentre as principais características fisiopatológicas da DA encontra-se o aumento de placas senis ricas em peptídeo  $\beta$ -amilóide extracelular. Dentre os peptídeos formados pela via amiloidogênica encontram-se principalmente o peptídeo  $\beta$ -amilóide (1-42). Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo padronizar um modelo para DA em ratos Wistar, para posteriormente testar alternativas terapêuticas que visem atenuar os sintomas e melhorar a qualidade de vida de pacientes com esta doença. Assim como, associações medicamentosas com memantina e melatonina, o qual será o subsequente objetivo do trabalho após a padronização.

### Metodologia:

Foi realizada a cirurgia estereotáxica em ratos Wistar machos para administração do peptídeo  $\beta$ -amilóide (1-42) intrahipocampal nas doses de 0,4  $\mu$ g, 2  $\mu$ g e 4  $\mu$ g por ratos visando dessa forma levar a danos cognitivos de memória que mimetizam àqueles observados na DA. 15 dias após a realização da cirurgia e administração do peptídeo, os animais foram submetidos ao teste comportamental de labirinto em Y e o teste de labirinto octogonal. Em virtude da reforma do biotério da Unesc, a projeto permaneceu sem animais por um período de 6 meses, e tivemos que

adequar algumas metodologias (padronização de testes comportamentais). Portanto, não conseguimos terminar o projeto em tempo. Com o término da padronização do modelo animal, iniciamos o tratamento com melatonina (10 mg/kg, p.o.) e memantina (5 mg/kg, p.o.) um dia após a indução do modelo. Porém ainda não temos resultados.

### Resultados e Discussão:

Os animais que receberam a dose de 4  $\mu$ g  $\beta$ -amilóide (1-42) ficaram com dano locomotor, dessa forma, essa dose foi excluída por ser considerada alta. Os animais que receberam as doses de 0,4  $\mu$ g e 2  $\mu$ g de  $\beta$ -amilóide (1-42), não apresentaram alteração de alternância no teste de labirinto em Y, e não tiveram predileção pelo braço novo. Dessa forma, não sabemos se o peptídeo levou a danos cognitivos, uma vez que os animais controle também não se comportaram da forma esperada. Uma explicação para este resultado é que o teste do labirinto em Y é muito sensível quanto ao estresse dos animais, por isso, é muito comum o controle não aprender (DEACON, 2006). O teste labirinto octogonal tanto os animais que receberam a dose de 0,4  $\mu$ g e 2  $\mu$ g administrados com  $\beta$ -amilóide (1-42), apresentaram danos de memória espacial. Porém a dose de 2  $\mu$ g, parece ter ocasionado um dano maior, uma vez que em todos os dias de teste, os animais, demoraram mais a encontrar a comida que os grupos controle.

### Conclusão:



Como conclusão, a dose de 2 µg por animal parece ter sido a que melhor atingiu os objetivos esperados por causar um dano de memória espacial nos animais, sendo que está é a principal característica sintomatológica em fases iniciais da DA. Adicionais experimentos estão sendo NES, FAPESC, CNPq.

realizados para avaliar o efeito da melatonina e memantina neste modelos animal de DA.

**Referências:**

DEACON, R. M.; RAWLINS, J. N. T-maze alternation in the rodent. Nat Protoc, v. 1, n. 1, p. 7-12, 2006. ISSN 1750-2799.

**Fontefinanciadora:**

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 1834

**SEPSE COMO FATOR DE SENSIBILIZAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMPORTAMENTO DO TIPO MANÍACO EM RATOS WISTAR SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO POR DIFERENTES DOSES DE ANFETAMINA.**

Diogo Domingui<sup>1</sup>, Debora B. Tomaz<sup>1</sup>, Monique Michels<sup>3</sup>, Amanda V. Steckert<sup>1</sup>, Tatiana Barichello<sup>2</sup>, Samira S. Valvassori<sup>1</sup>, Clarissa Comim<sup>4</sup>, Felipe Dal-Pizzol<sup>3</sup>, João Quevedo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de fisiopatologia experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>4</sup>Laboratório de Neurociências Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

**Introdução:**

A sepse é definida como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica em resposta a uma infecção, podendo estar envolvida como fator de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. No entanto, ainda não está bem esclarecido seu mecanismo fisiopatológico e comportamental. O objetivo deste estudo foi avaliar se uma infecção por sepse em ratos Wistar pode sensibilizar o comportamento maníaco na vida adulta.

**Metodologia:**

Foram utilizados neste experimento ratos Wistar, machos, com idade entre 60 e 65 dias (250-300g). Eles foram submetidos à sepse pelo modelo CLP (ligação e perfuração cecal) e após, os animais foram tratados com suporte básico de vida. Após 30 dias da indução da sepse, foi induzido o modelo animal de mania, através de injeções intraperitoneais diárias de meta-anfetamina (m-AMPH 0,25, 0,5 e 1mg/kg) ou salina (Sal NaCl 0,9%), durante 14 dias. Duas horas após a última injeção os animais foram submetidos ao teste do campo aberto. Posteriormente foram mortos por decapitação e o córtex pré-frontal, estriado e hipocampo foram retirados para análises bioquímicas de dano oxidativo (TBARS e carbonila) e níveis de BDNF, NGF e GDNF em córtex pré-frontal, estriado e hipocampo. Os

dados deste estudo foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. A análise estatística realizada por ANOVA - post hoc de Tukey. A significância estatística foi considerada para valores de  $P < 0,05$ .

**Resultados e Discussão:**

Os animais sépticos, que receberam metanfetamina não responderam na dose de 1mg/kg que induz hiperlocomoção nos animais controles. Observou-se que a dose de 0,25 mg/kg de m-AMPH elevou os níveis de NFG no hipocampo nos grupos sham e CLP. Além disso, a dose de 0,5 mg/kg de m-AMPH no grupo CLP apresentou aumento dos níveis de NGF em hipocampo. As doses de 0,25 e 0,5 mg/kg de m-AMPH apresentaram um aumento dos níveis de GDNF, quando comparados ao grupo CLP que recebeu salina. A dose de 1mg/kg de m-AMPH não aumentou o dano a lipídeos e proteínas nas estruturas avaliadas. As doses de 0,25 e 1 mg/kg de m-AMPH diminuíram o dano a proteínas em estriado.

**Conclusão:**

O modelo de sepse não induziu ao transtorno maníaco, tanto bioquímica como comportamentalmente, sugerindo que outra via esteja envolvida nesse processo e que estudos adicionais ainda precisam ser realizados para maiores esclarecimentos sobre o assunto.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 1795

**Envolvimento da inflamação no efeito da D-galactose administrada por via oral**

Afonso David Nkadi, Francielle Mina, Michelle Lima Garcez, Tatiani Bellettini-Santos, Sabrina da Silva, Caroline Calice da Silva, João Luciano de Quevedo, Samira S Valvassori, Josiane Budni.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil

<sup>2</sup>Center 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 processo de envelhecimento biológico é caracterizado por uma transformação do organismo, ocasionada por mudanças físicas, psicológicas e sociais do indivíduo (Barrientos et al., 2015). A administração por via subcutânea e intraperitoneal de D-galactose (D-gal) mimetiza um modelo animal de envelhecimento (Cui et al., 2006; Kumar et al., 2011; Ullah et al., 2015). Porém, considerando que estas duas vias podem ter como consequência um processo inflamatório, avaliamos se a D-gal administrada por via oral também pode mimetizar um modelo de envelhecimento, com enfoque na inflamação.

**Metodologia:**

Ratos Wistar adultos machos foram submetidos a administração de D-gal (100 mg/kg, p.o., uma vez ao dia) durante 1, 2, 4, 6 e 8 semanas. Ao final de cada semana os animais foram mortos por decapitação e estruturas cerebrais como córtex pré-frontal e hipocampo foram dissecadas para avaliação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (interleucina (IL-)1 $\beta$ , fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )) e citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10). Os níveis de citocinas foram avaliados por kits de Elisa, de acordo com as instruções do fabricante.

**Resultados e Discussão:**

Os resultados mostram um aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) e das anti-inflamatórias (IL-10

e IL-4) no córtex pré-frontal após 4, 6 e 8 semanas de administração com D-gal por via oral. Além disso, os resultados demonstram um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) no hipocampo após 4, 6 e 8 semanas de administração por via oral de D-gal. Além disso, as concentrações de citocinas anti-inflamatórias, IL-4, aumentaram após 4, 6 e 8 semanas e a IL-10 aumentou após 6 e 8 semanas de administração de D-gal. Até esta data, este é o primeiro estudo que mostra a relação entre D-gal administrada por via oral e inflamação, concordando com os estudos realizados com a D-gal administrada por via subcutânea e intraperitoneal. Portanto, estes resultados indicam que a D-gal por via oral induz inflamação podendo mimetizar um modelo animal de envelhecimento.

**Conclusão:**

Como conclusão, os resultados do presente estudo indicam que a administração de D-gal por via oral por um longo período de administração (4, 6 e 8 semanas) pode causar neuroinflamação, uma marcante característica do processo de envelhecimento.

**Referências:**

BARRIENTOS RM, KITT MM, WATKINS LR, MAIER SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. Neuroscience. 2015, in press.  
CUI X, ZUO P, ZHANG Q, LI X, HU Y, LONG J, PACKER L, LIU J. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss,



neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. J Neurosci Res. 2006, 84:647-654.

KUMAR A, PRAKASH A, DOGRA S. Centellaasiatica Attenuates D-Galactose-Induced Cognitive Impairment, Oxidative and Mitochondrial Dysfunction in Mice. Int J Alzheimers Dis. 2011, 2011:347569.

UNESC, FAPESC, CNPq.

ULLAH F, ALI T, ULLAH N, KIM MO. Caffeine prevents d-galactose-induced cognitive deficits, oxidative stress, neuroinflammation and neurodegeneration in the adult rat brain.2015,Neurochem Int.

**Fonte financiadora:**

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 1688

**AValiação DA PRÉ-DISPOSIÇÃO DE RATOS SÉPTICOS SUBMETIDOS À DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tomaz, DB<sup>1</sup>; Dominguni, D<sup>1</sup>; Steckert, AV<sup>1</sup>; Michels M<sup>2</sup>; Budni, J<sup>1</sup>; Dal-Pizzol, F<sup>2</sup>; Quevedo, J<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências (UNESC)

<sup>2</sup>Laboratório de Fisiopatologia Experimental (UNESC)

**Introdução:**

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa muito relacionada à idade, acompanhada por progressivo prejuízo cognitivo e de memória. A sepse é uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica que pode ocorrer manifestações simultâneas de alguns marcadores de enfermidade geral. Por seu caráter sistêmico, pode afetar vários órgãos e sistemas, inclusive o sistema nervoso central (SNC) - a encefalopatia séptica - a qual apresenta um dano cognitivo importante e constitui um fator preditivo de mortalidade.

**Metodologia:**

Foram utilizados ratos Wistar com 11 dias de vida, os quais receberam uma dose única (injeção intraperitoneal (i.p)) de LPS100mg/kg (grupo sepse) para a indução de sepse e solução salina 100 mg/kg (grupo controle). Ao completarem 60 dias de vida, foram submetidos à administração i.p de D-galactose 100mg/kg (grupo DA) para indução de DA e solução salina 100mg/kg (grupo controle).

**Resultados e Discussão:**

No teste de esQUIVA inibitória, todos os grupos mostraram diferença estatística significativa (\*<0,05) na comparação entre seu treino e os tipos de memória, gerando um estado de memória aversiva quanto ao estímulo de choque recebido no treino. Já no teste de habituação ao campo aberto, o

grupo salina apresentou uma diminuição na memória de habituação, quando comparadas as sessões de treino e teste, porém, os grupos que receberam LPS e D-galactose não apresentaram alterações significativas, caracterizando um dano na memória de habituação destes animais.

**Conclusão:**

Os animais sépticos que receberam D-galactose apresentavam déficit de memória, porém mais estudos são necessários para entender a relação entre a sepse e a DA.

**Referências:**

- Barichello T, Martins MR, Reinke A, Feier G, Ritter C, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Long-term cognitive impairment in sepsis survivors. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1671-72.
- Comim CM, Cassol-Jr OJ, Constantino LC, Petronilho F, Constantino LS, Stertz L, Kapczinski F, Barichello T, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. *Neurotox Res*. 2010; 17(3):279-286.
- Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J. The septic brain. *Neurochem Res*. 2008; 33(11):2171-2177.
- Tuon L, Comim CM, Petronilho F, Barichello T, Izquierdo I, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Time-dependent behavioral recovery after sepsis in rats. *Intensive Care Med*. 2008; 34(9):1724-1731.

**Fonte financiadora:**

Capex, CNPq, FAPESC.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 1595

**AVALIAÇÃO DO METABOLISMO ENERGÉTICO DE ANIMAIS EXPOSTOS CRONICAMENTE A FUMAÇA DE CIGARRO DURANTE O PERÍODO PRÉ NATAL.**

**Citadin, SA\*; Oliveira,MB; Martins, BF; Castro, AA; Quevedo,J; Zugno, AI**

**Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000 Criciúma, SC, Brasil.**

**Introdução**

O presente estudo investigou as alterações na cadeia mitocondrial respiratória na prole após a administração materna de tabaco e tratamento de cetamina na idade adulta, a fim de esclarecer o papel do tabagismo materno na fisiopatologia da esquizofrenia. O tabagismo materno é um modelo animal bem estabelecido de interrupção do neurodesenvolvimento e a cetamina é utilizada como um modelo animal da sensibilização para causar as alterações esquizofrenia-like.

**Metodologia:**

Ratas foram submetidos ao uso crônico de tabagismo durante a gestação, por 28 dias. Após, a prole passou pelo protocolo de cetamina crônica, por um período de 7 dias. Avaliamos a atividade dos complexos mitocondriais I, II, II-III e IV da cadeia respiratória, no córtex pré-frontal, hipocampo, estriado e bulbo de prole adulta, de mãe tabagista ou não, que foram administrados com salina ou cetaminasub-doses anestésicas de 25 mg / kg, ip.

**Resultados e Discussão:**

Os resultados mostraram que o tabagismo materno, principalmente associado a cetamina provoca aumento da atividade mitocondrial do complexo I em hipocampo e bulbo. Da mesma forma, aumentou a atividade do complexo II em hipocampo e estriado. A atividade do complexo II-III foi aumentada em todas as estruturas avaliadas e somente o tabagismo materno, teve grande aumento da atividade do complexo IV em córtex préfrontal.

**Conclusão:**

Estes resultados indicam que os ratos submetidos ao tabaco na fase gestacional tornam-se mais sensíveis aos efeitos da cetamina que os controles, e o tabagismo materno é um fator que contribui para as alterações bioquímicas da esquizofrenia-like em modelos animais desta doença.

**Referências:**

OHMURA, Yoko et al. Dopamine D (1/5) and D(2/3) agonists differentially attenuate somatic signs of nicotine withdrawal in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011, 99: 552 e 6.  
MANSVELDER, Huibert D; MERTZ, Marjolijn; ROLE, Lorna W. Nicotinic modulation of synaptic transmission and plasticity in cortico-limbic circuits. *Seminars in Cell Developmental Biology*. 2009, 20: 432 e 40.  
VAN OS, Jim, KENIS, Gunter; RUTTEN, Bart P. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010, 468: 203 e 12

**Fonte financiadora:**

Universidade do Extremo Sul Catarinense – FAPESC- CNPQ

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 1250

**EFEITOS DO LÍLIO SOBRE O COMPORTAMENTO E NÍVEIS DE CITOCINAS EM UM MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO POR DEXTROANFETAMINA**

PETERLE, B R<sup>1</sup>; VALVASSORI, S S<sup>1</sup>; TONIN, P T<sup>1</sup>; VARELA, R B<sup>1</sup>; MARIOT, E<sup>1</sup>; ANDERSEN, M L<sup>2</sup>; QUEVEDO, J<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Psicologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA.

**Introdução:**

Transtorno bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico crônico grave e pouco se sabe sobre a sua precisa fisiopatologia. Um desafio particular do TB é o seu complexo e alternado curso clínico, com oscilações de humor recorrentes, incluindo episódios maníacos, depressivos e mistos, o que torna o desenvolvimento de um modelo animal de mania desafiador. Lítio (Li) é um estabilizador de humor considerado de primeira linha para este transtorno de humor. Recentemente, vários estudos têm sugerido que a fisiopatologia do TB pode estar relacionada com alterações do sistema imunológico e inflamatório. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de citocinas no soro e no cérebro de ratos submetidos aos modelos animais de mania induzidos por dextroanfetamina (d-AMPH).

**Metodologia:**

Foram utilizados ratos Wistar adultos, pesando em média 300g. De acordo com o desenho experimental os animais receberam injeções intraperitoniais de d-AMPH, estimulante dopaminérgico do sistema nervoso central, ou salina durante 14 dias. A partir do oitavo até o décimo quarto dia receberam concomitantemente a d-AMPH e Li ou Sal. Neste estudo foram avaliadas as atividades locomotora e exploratória dos animais através do teste do campo aberto. Além disso, foram avaliados os níveis de

citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e CINC-1) em córtex frontal, hipocampo, estriado, soro e LCR destes animais.

**Resultados e Discussão:**

Os resultados apresentados demonstraram que a dextroanfetamina induziu aumento da atividade locomotora e exploratória dos animais, comportamentos considerados do tipo maníaco. Além disso, neste modelo dopaminérgico, a d-AMPH aumentou os níveis de IL-4, IL-6, IL-10 no córtex frontal, estriado e soro dos ratos. O tratamento com Li foi capaz de reverter tanto as alterações comportamentais quanto as alterações nos níveis de citocinas induzidas pela d-AMPH. As espécies reativas de oxigênio induzidas pela anfetamina (ROS) podem levar à superprodução e liberação de fatores pró-apoptóticos, o que poderia resultar na lesão da célula através de danos oxidativos do DNA e de proteínas e resposta inflamatória subsequente. Notou-se que o aumento nos níveis de citocinas induzidas por d-AMPH no cérebro ocorreu apenas no estriado e no córtex frontal, mas não no hipocampo. O que é explicado em parte pela escassez de inervação por terminais dopaminérgicos no hipocampo em comparação com as outras áreas cerebrais analisadas. Os níveis de citocinas não foram aumentados no LCR. Isto é explicado em parte pelo fato do LCR ser uma solução salina pura com níveis baixos de



células e proteínas e, constituído pelo plexo coroide, o qual remove possíveis agentes tóxicos e impede a migração de células do sistema imune ao LCR. O Li reverteu as alterações das citocinas induzidas por d-AMPH no cérebro e no soro dos ratos. Sugerindo que esse fármaco possua também efeitos anti-inflamatórios.

#### **Conclusão:**

O modelo animal de mania induzido por d-AMPH mimetizou tanto alterações comportamentais quanto alterações nos níveis de citocinas, ambas observadas no TB. Além disso, foi demonstrado que Li reverteu o aumento dos níveis de citocinas induzido por d-AMPH, sugerindo que sua ação sobre o sistema inflamatório pode contribuir para a sua eficácia terapêutica.

#### **Referências:**

- Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. **Immunology of bipolar disorder.** J Bras Psiquiatr. 2009; 58: 52-9.
- Christo PJ, El-Mallakh RS. **Possible Role of Endogenous Ouabain-like Compounds in the Pathophysiology of Bipolar Illness.** Med Hypotheses.1993; 41: 378-383.
- Hennion P, El-marsiM ,O'malley H, I-mallakh RS. **Evaluation of neuroprotection by lithium and valproic acid against ouabai-induced cell damage.** Bipolar Disord. 2003; 4: 201-206.

#### **Fonte financiadora:**

UNESC, FAPESC e CNPq.



## Modalidade: Resumo de Pesquisa

4.11 2683

### SUPLEMENTAÇÃO DE DIFERENTES DOSES DE VITAMINA C SOBRE O DESEMPENHO COMPORTAMENTAL E NEUROQUÍMICO EM RATOS SUBMETIDOS AO MODELO DE ESQUIZOFRENIA

*Louyse Sulzbach Damázio, Flávia da Rosa Silveira, Lara Canever, Alexandra Ioppi Zugno*  
*Laboratório de Neurociências, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário, Criciúma – SC*

#### Introdução:

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que leva a profundos prejuízos aos indivíduos acometidos e seus familiares. Pesquisas vêm demonstrando o efeito da suplementação de vitaminas no tratamento e/ou prevenção deste transtorno, por exemplo, o ácido ascórbico (AA). Este estudo testou a hipótese que o uso de AA de forma preventiva provoca alterações bioquímicas e comportamentais em ratos submetidos ao modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

#### Metodologia:

Foram utilizados 96 ratos Wistar adultos suplementados via oral (v.o.) com AA nas doses de 0.1, 1 e 10 mg/kg ou água durante 14 dias. Os grupos receberam administração de cetamina (25mg/kg) ou salina durante 7 dias, via intraperitoneal (i.p.).

Após 30 minutos da última administração de salina ou cetamina, os animais foram submetidos ao teste de atividade locomotora e ao término foram decapitados e as estruturas cerebrais dissecadas (córtex pré-frontal, estriado e hipocampo) para análise da atividade de enzimas antioxidantes: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatiónperoxidase (GPx).

#### Resultados e Discussão:

A cetamina induziu a hiperlocomoção e aumentou a velocidade dos animais em relação ao controle. A suplementação com AA nas diferentes concentrações reduziu parcialmente a atividade locomotora e a velocidade média dos animais. Desse modo, indicando que a hiperlocomoção induzida no modelo de esquizofrenia, semelhante ao

estado psicótico em humanos, pode ser prevenida pela suplementação de AA.

Nenhuma alteração pela cetamina e/ou AA foi observada na atividade das enzimas antioxidantes CAT e SOD nas estruturas cerebrais avaliadas. Para a enzima GPx, no córtex pré-frontal, nenhum efeito da cetamina e/ou AA foi verificado, entretanto, no hipocampo e estriado a cetamina diminuiu a atividade desta enzima comparado ao grupo controle. A suplementação de AA (10mg/kg) foi capaz de diminuir a atividade da GPx em relação ao grupo cetamina no hipocampo. Sendo assim, sabe-se que a heterogeneidade dos resultados referentes às enzimas antioxidantes é dependente das áreas cerebrais estudadas, bem como do tipo de enzima.

#### Conclusão:

Conclui-se que o AA pode ser uma importante ferramenta terapêutica, em especial na prevenção dos sintomas positivos da esquizofrenia. Contudo, novos estudos pré-clínicos precisam ser realizados para confirmar esta hipótese.

#### Referências:

Gama C.S., Canever L., Panizzutti B., et al. Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: a study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. **Schizophrenia Res.** 2012.141(2-3):162-7.  
Zugno A.I., Julião R.F., Budni J., et al. Rivastigmine reverses cognitive deficit and acetylcholinesterase activity induced by ketamine in an animal model of schizophrenia. **Metabolic brain disease**, 2013.28(3):501-508.



Fonte financiadora:

UNESC,

FAPESC

e

CNPQ

**MODALIDADE: RESUMO DE PESQUISA**

4.11 2574

**A FUNÇÃO DA ATIVAÇÃO MICROGLIAL NO DESENVOLVIMENTO DE DANO COGNITIVO NA MENINGITE PNEUMOCÓCICA: MINOCICLINA POSSÍVEL PAPEL TERAPÊUTICO.**

Rodrigo F. Valim<sup>1</sup>, Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>, Lutiana R. Simões<sup>1</sup>, Cássia P. Rafael<sup>1</sup>, Paulo Eduardo D. V. Aveline<sup>1</sup>, Silvio R. R. Junior<sup>1</sup>, Bruna P. Mendonça<sup>2</sup>, João Quevedo<sup>2,3</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, PPGCS, UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, PPGCS, UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Center for Translational Psychiatry, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, United States of America.

**Introdução:**

*Streptococcus pneumoniae* é um agente causador de meningite bacteriana com altas taxas de mortalidade e aproximadamente 50% dos sobreviventes sofrem de sequelas neurológicas. A resposta imune a uma infecção é iniciada quando patógenos são reconhecidos por células apresentadoras de antígenos levando à liberação de citocinas inflamatórias que iniciam e que regulam a resposta inflamatória necessária para remover os microrganismos invasores. Estas citocinas ativam a enzima indoleamina 2,3 dioxigenase. AIDO na microglia cataboliza o aminoácido L-triptofano à quinurenina. A quinurenina é metabolizada em compostos com propriedades neurotóxicas. A minociclina é um composto derivado da tetraciclina de segunda geração e muitas publicações fornecem evidências do seu efeito neuroprotetor em uma variedade de modelos animais. A minociclina inibiu a ativação da microglia, diminuiu níveis de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , teve efeitos anti-apópticos e atenuou prejuízos cognitivos em doenças neurodegenerativas em roedores. O objetivo desse trabalho foi avaliar o papel terapêutico da minociclina sobre o dano cognitivo em ratos Wistar induzidos a meningite pneumocócica.

**Metodologia:**

Ratos Wistar adultos receberam 10  $\mu$ L de líquido cefalorraquidiano estéril ou suspensão de *S. pneumoniae* e foram divididos em grupos controle/salina, controle/minociclina, meningite/salina e

meningite/minociclina. A minociclina foi administrada em dose única (100  $\mu$ g/Kg) imediatamente após a indução. Os animais foram tratados com ceftriaxona, iniciando 18 horas após a indução (durante 7 dias). Dez dias após, foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao campo aberto e esQUIVA inibitória.

**Resultados e Discussão:**

No teste de habituação ao campo aberto, ambos grupos meningite não apresentaram diferença entre as sessões treino e teste, demonstrando dano de memória de habituação. No teste de esQUIVA inibitória, o grupo meningite/salina não apresentou diferença no tempo de latência entre as sessões treino e teste, demonstrando prejuízo de memória aversiva, entretanto os animais que receberam minociclina tiveram um maior tempo de latência na sessão teste comparada com a sessão treino, o que demonstra prevenção de dano de memória aversiva nesses animais. O tratamento com minociclina preveniu prejuízo de memória aversiva em animais submetidos à meningite pneumocócica.

**Conclusão:**

A inibição da microglia é um importante fator em doenças inflamatórias do sistema nervoso central. A minociclina já foi apontada como um inibidor da microglia. Nossos resultados corroboram com os de outros autores e mostram que o uso adjuvante da minociclina pode prevenir danos em ratos sobreviventes à meningite pneumocócica.

**Referências:**



---

Usar as Normas da ABNT 6023 ou Vancouver.  
Um parágrafo.

**Fonte financiadora:**  
CAPES, FAPESC, CNPq e UNES

**MODALIDADE: RESUMO DE PESQUISA**

4.11 2569

**ERITROPOIETINA PREVINE DANOS OXIDATIVOS E COGNITIVOS EM RATOS WISTAR SUBMETIDOS A MENINGITE PNEUMOCÓCICA**

Ana Paula Moreira<sup>1</sup>, Jaqueline S. Generoso<sup>1</sup>; Drielly Florentino<sup>3</sup>; Diogo Dominguni<sup>2</sup>; Clarissa M. Comim<sup>4</sup>; Fabricia Petronilho<sup>3</sup>; João Quevedo<sup>2,5</sup>, Tatiana Barichello<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Experimental, PPGCS, UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociências, PPGCS, UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental, PPGCS, UNISUL, Tubarão, SC, Brasil.,

<sup>4</sup>Laboratório de Neurociências Experimental, PPGCS, UNISUL, Palhoça, SC, Brasil.

<sup>5</sup>Center for Translational Psychiatry, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, United States of America.

**Introdução:**

A meningite pneumocócica é uma infecção que provoca inflamação das meninges, do espaço subaracnóideo e dano a memória e aprendizagem. Vários estudos experimentais vêm demonstrando que a eritropoietina (EPO) têm efeito neuroprotetor, através da inibição de apoptose, bem como ação antiinflamatória e antioxidante, em vários modelos de doenças neurológicas crônicas e agudas, incluindo isquemia, doenças neuroinflamatórias crônicas e encefalite autoimune. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da eritropoietina sobre o dano cognitivo, parâmetros de estresse oxidativo e mortalidade em ratos submetidos à meningite pneumocócica.

**Metodologia:**

Os animais receberam 10<sup>7</sup> de solução salina para os grupos controle, ou o mesmo equivalente de *Streptococcus pneumoniae* e foram divididos em grupos agudo: (Sham; Sham + EPO; Meningite 6h; Meningite 6h + EPO; Meningite 24h e Meningite 24h + EPO) e crônico (Sham; Sham + EPO; Meningite 10 dias e Meningite 10 dias + EPO). As estruturas cerebrais hipocampo e córtex pré-frontal foram utilizadas para a determinação da peroxidação lipídica, carbonilação de proteínas, MPO, SOD e CAT, e foram analisadas conforme Draper and Hadley

(1990) e Levine et al. (1994). O grupo crônico foi mantido por 10 dias para avaliação em testes comportamentais de habituação ao campo aberto e memória de reconhecimento de objetos.

**Resultados e Discussão:**

A EPO diminuiu a peroxidação lipídica, bem como a carbonilação de proteínas. A atividade da MPO foi diminuída, no entanto, as atividades de SOD e CAT foram aumentadas nas primeiras 6 h após a indução da meningite pneumocócica. Nos testes comportamentais, tanto a memória de reconhecimento de objetos, quanto a habituação a campo aberto, foi prejudicada no grupo meningite, no entanto, o tratamento adjuvante com EPO reverteu esse dano.

**Conclusão:**

Embora existam algumas limitação no que diz respeito a modelos experimentais de meningite pneumocócica, este estudo sugere que o tratamento com EPO contribui para a diminuição do estresse oxidativo e comprometimento a memória.

**Referências:**

Draper, H. H.; Hadley, M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, v. 186, p. 421-31, 1990.



Levine, R. L.; Garland, D.; Oliver, C. N.; Amici, A.; Climent, I.; Lenz, A. G.; Ahn, B. W.; Shaltiel, S.; Stadtman, E. R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified

proteins. **Methods Enzymol**, v. 186, p. 464-78, 1990.

**Fonte financiadora:**

CAPES, FAPESC, CNPq e UNES

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2153

**ADMINISTRAÇÃO VIA ORAL DE D-GALACTOSE INDUZ PREJUÍZO COGNITIVO E DANO OXIDATIVO.**

Maylton G. Scheid<sup>1</sup>, Garcez M.L, Francielle Mina<sup>1</sup>, Tatiane Bellettini-Santos<sup>1</sup>, Sabrina da Silva<sup>1</sup>, Amanda Valnier Steckert<sup>1</sup>, João Quevedo<sup>1,2</sup>, Josiane Budni<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Saúde, Unidade acadêmica de Ciências da saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil

<sup>2</sup>Center 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:**

A D-Galactose (D-gal) é um açúcar redutor, que é administrada para mimetizar um modelo de envelhecimento em roedores; contudo os efeitos da administração de D-gal via oral tem sido controversos (Cui et al., 2006; Kumar et al., 2011; Barrientos et al., 2015). O objetivo da pesquisa foi avaliar os efeitos da administração por via oral de D-gal na cognição e dano oxidativo em ratos.

**Metodologia:**

No estudo foram usados ratos Wistar adultos machos, que receberam D-gal (100mg/kg) durante 4, 6 ou 8 semanas. A memória espacial foi avaliada no labirinto radial. Além disso foi avaliados parâmetros de estresse oxidativo após a 4<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas de administração com D-gal.

**Resultados e Discussão:**

Os resultados do estudo indicaram comprometimento cognitivo na memória espacial em animais com 6 semanas de administração com D-gal. Além disso, observou-se aumento dos grupos carbonilas no córtex pré-frontal e hipocampo em cada semana de tratamento com D-gal. Finalmente, os resultados indicaram que D-gal aumentou a formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico na 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup>

semana no hipocampo e 4<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semana no córtex pré-frontal de ratos Wistar.

**Conclusão:**

Os resultados evidenciam que a administração oral de D-gal, causou um prejuízo cognitivo na 6<sup>a</sup> semana, acompanhado de um dano oxidativo relacionado com a idade. No entanto, os efeitos da administração oral da D-gal em ratos merecem mais estudos para sua melhor descrição.

**Referências:**

- BARRIENTOS RM, KITT MM, WATKINS LR, MAIER SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience*. 2015, in press.
- CUI X, ZUO P, ZHANG Q, LI X, HU Y, LONG J, PACKER L, LIU J. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res*. 2006, 84:647-654.
- KUMAR A, PRAKASH A, DOGRA S. Centella asiatica Attenuates D-Galactose-Induced Cognitive Impairment, Oxidative and Mitochondrial Dysfunction in Mice. *Int J Alzheimers Dis*. 2011, 2011:347569.

**Fonte financiadora:**

UNESC, FAPESC, CNPq.

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 2129

**INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO COM BUTIRATO DE SÓDIO SOBRE O COMPORTAMENTO E NÍVEIS DE NEUROTROFINAS EM RATOS SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO POR OUABAÍNA**

**Dal-Pont GC<sup>1</sup>, Varela RB<sup>1</sup>, Valvassori SS<sup>1</sup>, Lopes-Borges J<sup>1</sup>, Mariot E<sup>1</sup>, Arent CO<sup>1</sup>, Bianchini G<sup>1</sup>, Resende WR<sup>1</sup> Quevedo J<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Laboratório de Neurociências, Programa de Pos-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, 88806000, Brasil

<sup>2</sup> Center for Experimental Models in Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA

**Introdução:**

O termo bipolar expressa dois polos de humor ou de estados afetivos que se alternam: a depressão e seu oposto, a mania ou a hipomania. A mania, dependendo da gravidade, tem manifestações como euforia, energia exagerada, grandiosidade, e uma sensação de prazer intensa ou um estado altamente irritável e agressivo. As neurotrofinas são proteínas relacionadas à plasticidade, crescimento e sobrevivência neuronal, sendo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator neurotrófico do nervo (NGF) e fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) as mais importantes. O butirato de sódio (BS) é um inibidor de histonas deacetilases, que controla o comportamento e cognição através da modulação de mecanismos epigenéticos, e devido aos seus efeitos estabilizadores, tem sido avaliado para aplicação como um possível agente terapêutico no transtorno de humor. Logo, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do tratamento com BS em ratos *Wistar* adultos, sobre os parâmetros comportamentais e níveis de BDNF, NGF e GDNF em cérebro de ratos submetidos ao modelo animal de mania induzido por ouabaína (OUA).

**Metodologia:**

Ratos *wistar* machos adultos provenientes do biotério da UNESC, em um N de 12 animais por grupo, foram submetido ao modelo animal de mania induzido por ouabaína intracerebroventricular (ICV) e tratados com injeções intraperitoneais de BS durante sete dias. Após o tratamento, os animais foram submetidos ao teste de campo aberto, em seguida mortos por decapitação, e tiveram o cérebro dissecado em hipocampo para a avaliação das neurotrofinas BDNF, NGF e GDNF através de Kit ELISA.

**Resultados e Discussão:**

O modelo de mania aumentou a atividade locomotora. BS, Li e VPA reverteram a hiperlocomoção. A OUA reduziu os níveis de BDNF, NGF e GDNF no hipocampo e o tratamento com Li e BS foi eficaz na reversão dos níveis das três neurotrofinas.

**Conclusão:**

Esse resultado ressalta a importância de mais estudos com histonas deacetilases em modelos animais para melhor elucidar o papel da epigenética na fisiopatologia e tratamento de transtorno bipolar.

**Fonte financiadora:**

UNESC/CNPq

**Modalidade: Resumo de Pesquisa**

4.11 1697

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE NANOPARTÍCULAS DE OURO SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E COMPORTAMENTAIS EM MODELO DE DEMÊNCIA EM RATOS**

<sup>1</sup>Joice de Abreu Brandolfi, Débora Laureano de Souza, Sabrina da Silva, Gustavo de Bem, Carolini Mendes, Jonathann Corrêa Possato, <sup>2</sup> Paulo Cesar Lock Silveira, Alexandre Pastoris Müller.

<sup>1</sup>Alunos de iniciação científica do Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício – UNESC

<sup>2</sup>Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPG-CS da UNESC, professor pesquisador no Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício – UNESC

**INTRODUÇÃO:** O envelhecimento é um processo biológico caracterizado pelo declínio geral das funções, que acarreta no surgimento de distúrbios neurodegenerativos que levam à prejuízo da função cognitiva. O aumento da expectativa de vida, e conseqüentemente do envelhecimento populacional levam a doenças crônicas degenerativas, em particular, os quadros demenciais como a doença de Alzheimer (DA). O modelo de resistência cerebral à insulina via administração intracerebroventricular (ICV) de estreptozotocina (STZ), replica alguns achados bioquímicos em pacientes com DA, como diminuição do metabolismo de glicose cerebral, diminuição da função mitocondrial, redução do fluxo sanguíneo cerebral, estresse oxidativo e neuroinflamação. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da administração crônica de Nanopartículas de Ouro (GNP) sobre parâmetros bioquímicos e comportamentais após injeção ICV de STZ em cérebro de ratos jovens.

**METODOLOGIA:** Foram usados ratos wistar machos de 60 dias de idade, distribuídos em 4 grupos experimentais: Grupo 1 – GNP; Grupo 2 – GNP + STZ; Grupo 3 – STZ; Grupo 4 – Controle. O tratamento com GNP por via intraperitoneal NA dose de 2,5 mg/L com tamanho de partícula de 20nm, foi iniciado 24 horas após a administração de STZ ICV. O aprendizado e a memória foram avaliados pelos testes de reconhecimento de objetos e Barnes Maze. A função mitocondrial e capacidade antioxidante foram avaliadas nas estruturas: hipocampo, estriado e córtex.

**RESULTADOS:** A latência para encontrar a caixa escape foi maior no grupo STZ a partir do quarto dia durante a fase de aquisição de memória. Durante o teste de retenção de memória o grupo STZ apresentou prejuízo cognitivo quando comparado aos outros grupos, no teste comportamental de Barnes Maze. A performance de memória de reconhecimento foi prejudicada no grupo STZ. O tratamento com GNP foi capaz de reverter o dano causado por STZ, tanto na memória espacial como de reconhecimento. O grupo STZ aumentou a produção basal de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e o ADP não diminuiu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no grupo STZ como ocorreu nos demais grupos. Nas análises bioquímicas, observou-se que os níveis de DCFH em hipocampo de ratos aumentaram no grupo STZ, e a dose de 2,5 mg/L de GNP reverteu significativamente, a produção de hidroperóxidos foi determinada pela formação intracelular de 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH-DA) a partir da oxidação do diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (DCFH-DA) por ROS (expressos reativos de oxigênio). A concentração de óxido nítrico em hipocampo aumentou no grupo STZ e com a dose de 2,5 mg/L de GNP reduziu significativamente,



a produção de NO foi avaliada espectrofotometricamente através do metabólito estável nitrito. Os valores de sulfidrilas reduziram em hipocampo de ratos do grupo STZ, revertendo com a dose de 2,5 mg/L de GNP significativamente. Os níveis de glutatona (GSH) de hipocampo reduziram nos grupos STZ, revertendo significativamente com a dose de 2,5 mg/L de GNP. Os níveis de superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) de hipocampo reduziram no grupo STZ e com a administração de 2,5 mg/L de GNP aumentaram significativamente, a atividade da CAT e SOD foi determinada pela taxa de decaimento do peróxido de hidrogênio lido em espectrofotômetro a 240nm.

**CONCLUSÃO:** O tratamento com GNP em modelo de demência induzido por STZ, reverteu o déficit cognitivo e os danos na função mitocondrial, bem como o estresse oxidativo. Os resultados sugerem que GNP atua como neuroprotetor em modelo de demência induzido por STZ, e deverá ser melhor estudada para aquisição de valores mais concretos na administração e exposição, para maior êxito nos resultados.

**Fonte financiadora:** Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício (Lafibe), UNESC, CNPq.

#### **REFERÊNCIAS**

American Psychiatric Association (APA) - **Dementia**. In: DSM-IV. 4ª ed. Washington. DC: American Psychiatric Association; 2000. p.147-71.

Ashwani Kumar Singh, Yamini B.Tripathi, Nidhi Pandey, D.P.Singh, Deepshikh Tripathi , O.N Srivastava. **Enhanced anti lipopolysaccharide(LPS)induced changes in macrophage functions by Rubia cordifolia (RC) embedded with Au nanoparticles** Free Radical Biology and Medicine. 2013; 65(2013): 217–223.

