



SUMÁRIO

12719 - AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DO EFEITO DO TETRATIOMOLIBDATO EM UM MODELO ANIMAL DE ISQUEMIA CEREBRAL

Ana Carolina da Silva Vieira¹, Bruna Pescador Mendonça², Monique Michels¹, Juliano Cardoso¹, Luana Cucker Alves¹, Celso Carneiro Júnior¹, Felipe Dal Pizzol¹

13069 - CARACTERIZAÇÃO DE FENÓTIPOS MICROGLIAIS M1/M2 APÓS TRÊS E CINCO DIAS EM MODELOS ANIMAIS DE SEPSE

Celso Carneiro Carvalho Júnior, Diogo Wendhausen, Amanda Hanh Ferreira, Monique Michels, Bruna Pescador Mendonça, Felipe Dal Pizzol¹

13739 - AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DO INFARTO COM USO DO TETRATIOMOLIBDATO EM UM MODELO ANIMAL DE ISQUEMIA CEREBRAL

Juliano dos Santos Cardoso¹, Bruna Pescador Mendonça², Monique Michels¹, Andressa Manfredini¹, Diogo Wendhausen¹, Ana Carolina Vieira¹, João Quevedo², Felipe Dal Pizzol¹

14248 - EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DANOS OXIDATIVOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SIMBIÓTICOS EM MODELO ANIMAL DE ENDOTOXEMIA NEONATAL

Rafaela Lodete Bilésimo, Pricila Ávila, Francieli Vuolo, Henrique Burger, Beatriz Sonai, Mariane Abatti, Monique Michels, Felipe Dal Pizzol¹

14314 - EFEITOS DA DEPLEÇÃO DE MICROGLIA NA RESPOSTA NEUROINFLAMATÓRIA NA SEPSE

Luana Cucker Alves, Monique Michels, Bruna Pescador Mendonça, Celso Carneiro Júnior, Diogo Wendhausen, Juliano dos Santos Cardoso, Felipe Dal Pizzol¹

14746 - AUMENTO DA ATIVIDADE DAS SECRETASES NA FASE TARDIA DA SEPSE

Beatriz Sonai¹, Cleonice Maria Michelin^{1,2}, Monique Michels^{1,2}, Mariane Abatti¹, Rafaela Bilesimo¹, Felipe Dal Pizzol^{1,2}

Resumo de Pesquisa (em andamento)

12719 - AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DO EFEITO DO TETRATIOMOLIBDATO EM UM MODELO ANIMAL DE ISQUEMIA CEREBRAL

Ana Carolina da Silva Vieira¹, Bruna Pescador Mendonça², Monique Michels¹, Juliano Cardoso¹, Luana Cucker Alves¹, Celso Carneiro¹, Felipe Dal-Pizzol¹

¹Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

²Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

Isquemia cerebral é um problema comum e um dos principais contribuintes para a mortalidade e morbidade à longo prazo em adultos. Isto tem desta forma grandes custos econômicos e sociais. Até o momento os tratamentos disponíveis são limitados. A administração de tetratiomolibdato (TTM) pode ser uma alternativa para o tratamento desta condição. O objetivo do presente estudo foi avaliar a atividade locomotora e exploratória, coordenação motora e equilíbrio de ratos Wistar após 24h e 7 dias da indução de isquemia cerebral. A indução da isquemia cerebral se deu por oclusão de dois vasos (artérias carótidas comuns), interrompendo o fluxo de sangue ao cérebro durante 15 min, os animais foram mantidos anestesiados por inalação de isoflurano (2%O₂/fluxo 2). Ao fim da oclusão, foi administrado durante uma hora TTM (10mg/kg) ou salina (n=10 por grupo) por via endovenosa. No dia seguinte após à isquemia, os animais foram submetidos aos testes comportamentais open field e rotarod. O mesmo ocorreu 7 dias após à isquemia. Os grupos submetidos ao open field 24h após isquemia/salina e isquemia/TTM resultaram em diminuição na atividade locomotora e exploratória comparados com o grupo sham. E no teste de rotarod houve diminuição no tempo de latência dos grupos isquemia/salina e isquemia/TTM em comparação ao grupo sham. Os grupos submetidos 7 dias após ao open field não demonstraram diferença significativa entre os grupos, o mesmo ocorreu com o teste de rotarod. Esses resultados sugerem que o TTM à longo prazo não possui efeito reversivo aos danos comportamentais causados pela isquemia cerebral.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico, alternativas terapêuticas, testes comportamentais.

Fonte financiadora: UNESC, FAPESC e CNPq.



Resumo de Pesquisa (em andamento)

13069 - CARACTERIZAÇÃO DE FENÓTIPOS MICROGLIAIS M1/M2 APÓS TRÊS E CINCO DIAS EM MODELOS ANIMAIS DE SEPSE

Celso Carneiro Carvalho Junior, Diogo Wendhausen, Amanda Hanh Ferreira, Monique Michels, Bruna Pescador Mendonça, Felipe Dal-Pizzol¹

¹Laboratório de Fisiopatologia Experimental – Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC – Criciúma (SC), Brasil

Sepse é um estado fisiopatológico generalizado caracterizado principalmente pela ativação descontrolada de células inflamatórias bem como liberação excessiva de seus mediadores inflamatórios resultando em uma resposta metabólica anárquica com comprometimento de múltiplos órgãos que não raramente, levam à morte. Nos indivíduos que sobrevivem, diversos estudos mostram danos neurológicos com incapacidade cognitiva a longo prazo, incluindo alterações na memória, atenção e concentração. Paralelo a isso, é notável a presença de ativação microglial que, de acordo com seu fenótipo expressado, podem exercer função pró-inflamatória com conseqüente extensão de danos, processo esse atribuído ao fenótipo M1, ou, ao contrário, função de reparo neuronal, determinado pelo fenótipo M2. Assim, este estudo busca entender a diferenciação fenotípica microglial M1 e M2 em modelos animais de sepse avaliados após 3 e 5 dias. Foram utilizados ratos Wistar machos mantidos em ciclos de claro-escuro de ± 12 horas a uma temperatura de $24 \pm 1^\circ\text{C}$ com livre acesso a água e comida seguindo o protocolo experimental aprovado pelo Comitê de Ética da universidade e os princípios de cuidados de animais de laboratório. Para indução de sepse foi utilizado o método protocolar de ligação e perfuração cecal (CLP) e como controle foram utilizados animais submetidos a laparotomia, sem ligação ou perfuração cecal (Sham). Os animais foram mortos com 3 e 5 dias após a indução de sepse e então analisados para determinação dos fenótipos microgliais por PCR real time. Marcadores de M1 são expressos de forma semelhante em 3 e 5 dias após sepse. Já os marcadores de M2 tendem a aumentar em 5 dias quando comparado a 3 dias após sepse. Os resultados representam que em 5 dias após sepse, micróglia expressa mais fenótipos protetores, mostrando assim a importância da micróglia para doenças com resposta neuroinflamatória.

Palavras chave: Neuroinflamação, Fenótipos, Micróglia

Fonte financiadora: CNPQ, CAPES, FAPESC

Resumo de Pesquisa (em andamento)

13739 - AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DO INFARTO COM USO DO TETRATIOMOLIBDATO EM UM MODELO ANIMAL DE ISQUEMIA CEREBRAL

**Juliano dos Santos Cardoso¹, Bruna Pescador Mendonça², Monique Michels¹,
Andressa Manfredini¹, Diogo Wendhausen¹, Ana Carolina Vieira¹, João
Quevedo², Felipe Dal Pizzol¹**

¹Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

²Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

Acidente vascular isquêmico é a principal causa de morbidade e a segunda principal causa de mortalidade em países desenvolvidos. De maneira a provocar grandes custos econômicos e sociais. Até o momento os tratamentos disponíveis são limitados. A administração de tetratiomolibdato (TTM) pode ser uma alternativa para o tratamento desta condição. O objetivo do presente estudo foi avaliar a extensão do infarto, com o uso de TTM, em ratos Wistar após 48h e 7 dias da indução de isquemia cerebral. A indução da isquemia cerebral se deu por oclusão de dois vasos (artérias carótidas comuns), interrompendo o fluxo de sangue ao cérebro durante 15 min, os animais foram mantidos anestesiados por inalação de isoflurano (2%O₂/fluxo 2). Ao fim da oclusão, foi administrado durante uma hora TTM (10mg/kg) ou salina (n=10 por grupo) por via endovenosa. Foi então realizada a medição da área de infarto utilizando coloração de solução de cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio e posteriormente foi calculada utilizando sistema Micro imagem Olympus Lite 4.0. A área de infarto do grupo submetido ao isquemia+TTM se mostrou significativamente menor em relação ao grupo isquemia/salina 7 dias após o evento. A área de infarto do grupo isquemia+TTM quando comparada com o grupo isquemia+salina em 48 horas não resultou em diferença significativa. Esses resultados sugerem que o TTM pode contribuir para a redução do dano reperfusional, o que poderia favorecer a regeneração da área de penumbra e reduzir as comorbidades de um acidente vascular isquêmico.

Palavras-chave: AVE, Reperusão, Cérebro, Área, Penumbra.

Fonte financiadora: UNESC, FAPESC e CNPq.

Resumo de Pesquisa (em andamento)

14248 - EFEITOS SOBRE OS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DANOS OXIDATIVOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SIMBIÓTICOS EM MODELO ANIMAL DE ENDOTOXEMIA NEONATAL

Rafaela Lodete Bilésimo, Pricila Ávila, Francieli Vuolo, Henrique Burger, Beatriz Sonai, Mariane Abatti, Monique Michels, Felipe Dal Pizzol¹

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

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. Logo após o nascimento ocorre a colonização do intestino em recém-nascidos a termo. A microbiota intestinal é adquirida durante o parto, e posteriormente ela vai sofrendo alterações proporcionadas pela dieta. Nos recém-nascidos prematuros a colonização da microbiota é adquirida do ambiente da unidade de terapia intensiva. Estudos mostram que prematuros são mais susceptíveis à infecção devido à imaturidade do sistema imunológico, que pode, em parte, ser devido ao desenvolvimento anormal da sua microflora gastrointestinal. Foi observado atraso da colonização intestinal de bactérias saudáveis em bebês prematuros. Com base nessa observação, especula-se que prematuros podem se beneficiar de colonização exógena com simbióticos. Os simbióticos são capazes de aderir ao epitélio intestinal, colonizar por algum tempo o trato digestivo, produzir substâncias antimicrobianas, inibir o crescimento de agentes patogênicos, modular a resposta imune. Esse trabalho teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação de simbióticos sobre parâmetros inflamatórios e marcadores de dano oxidativo em modelo animal de endotoxemia pela administração de lipopolissacarídeo (LPS). Foram utilizados ratos neonatos da espécie Wistar. O manejo com os mesmos iniciou-se a partir do 7º dia de vida, com os animais pesando cerca de 15g. O modelo adotado no estudo foi o de indução de endotoxemia pela administração intraperitoneal de LPS de *Escherichia coli*. Os animais receberam a administração intraperitoneal de 15mg/Kg de LPS, o que indica a indução da endotoxemia. Os animais receberam uma dose oral diária, por quinze dias consecutivos, de 200 µl de simbióticos na concentração de 10⁹ unidades formadoras de colônia (UFC) de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidus* ou prebiótico (FOS) na concentração de 20% de frutooligosacarídeo (FOS) (20mg FOS para cada 200 µl, diluídos em água e administrados por via orogástrica (gavagem)). Após a morte dos animais, foi coletado material biológico para fazer as seguintes análises: resposta inflamatória e dano oxidativo. Observa-se através das análises realizadas que o LPS aumenta significativamente a inflamação e o dano oxidativo no tecido avaliado. A administração de simbióticos foi capaz de reverter os danos oxidativos e a inflamação ocasionados pela endotoxemia em modelo animal neonatal. Os simbióticos podem ser uma alternativa eficaz para a redução dos danos inflamatórios e oxidativos em modelo animal de endotoxemia neonatal.

Palavras chave: sepsé neonatal, prematuridade, microbiota.

Fonte Financiadora: CAPES, CNPQ E FISIOPAT.



Resumo de Pesquisa (em andamento)

14314 - EFEITOS DA DEPLEÇÃO DE MICROGLIA NA RESPOSTA NEUROINFLAMATÓRIA NA SEPSE

Luana Cucker Alves, Monique Michels, Bruna Pescador Mendonça, Celso Carneiro, Diogo Wendhausen, Juliano Cardoso, Felipe Dal-Pizzol¹

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Laboratório de Fisiopatologia Experimental – FISIOPAT.

Sepse e síndrome da resposta inflamatória são caracterizadas pela produção excessiva de mediadores inflamatórios, principalmente citocinas. Estudos mostram que sobreviventes de sepse apresentam incapacidade cognitiva a longo prazo, paralelo a isso é notável a presença de ativação microglial. Dados sugerem que microglia pode ter dupla função, prejudicial ou benéfica. Faustino et al., (2011) mostraram que a depleção de microglia aumenta a neuroinflamação e agrava lesão em cérebro de ratos submetidos a isquemia. Uma dúvida tem surgido frente as células microgliais, será que elas têm efeitos sobre a integridade neurovascular após neuroinflamação? Assim relata-se um novo papel dessas células no contexto de proteção, em sepse essa resposta não é conhecida. Pretendemos compreender a fisiopatologia da sepse a partir de estudos envolvendo modulação microglial. Compreender esses aspectos da microglia na sepse fará com que novos alvos terapêuticos sejam descobertos. Ratos Wistar de 60 dias foram submetidos a sepse por CLP (Ligação e Perfuração Cecal). Depleção de células microgliais foi realizada por administração intracerebral de lipossomos (diclorometileno bis-fosfonato) logo após sepse. PBS serviu de veículo. 24 horas após, hipocampo foi retirado para análise de perfil microglial por PCR (iNOS e IL10) e inflamação pela técnica de MPO (infiltrado de neutrófilos). Dados foram analisados pelo SPSS (ANOVA de uma via seguida de Tukey, $p < 0,05$). Atividade da MPO aumenta em animais submetidos a depleção de microglia. IL10 está diminuído e iNOS não apresenta diferença. Animais submetidos a sepse e sem atividade microglial tendem a apresentar mais danos. Percebemos a importância das células microgliais mediante quadro inflamatório.

Palavras-chave: Microglia, Sepse, Neuroinflamação.

Fonte Financiadora: UNESC, FAPESC e CNPq.



Resumo de Pesquisa (em andamento)

14746 - AUMENTO DA ATIVIDADE DAS SECRETASES NA FASE TARDIA DA SEPSE

**Beatriz Sonai¹, Cleonice Maria Michelin^{1,2}, Monique Michels^{1,2}, Mariane Abatti¹,
Rafaela Bilesimo¹, Felipe Dal-Pizzol^{1,2}**

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense e Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Criciúma, Brasil.

²Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

A sepse é uma condição clínica resultante da resposta inflamatória excessiva do hospedeiro contra um agente infeccioso. A inflamação sistêmica pode ativar a imunidade inata que promove uma cascata de alterações fisiológicas e comportamentais que afetam o sistema nervoso central que se mostra vulnerável aos danos provocados pela ativação da microglia. Citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas com diminuição da capacidade de aprendizado e memória. Nesse contexto trabalhou-se com a hipótese de que a sepse induz a ativação tardia de microglia que leva a mudança na rota de degradação da proteína precursora de amilóide levando a formação de β -amilóide que deve ter um papel central na morte neuronal e disfunção cognitiva associada à sepse. Para realização dos experimentos foram utilizados ratos machos, Wistar, adultos. Os animais foram divididos em dois grupos: Sham e Sepse e a atividade da alfa, beta e gama secretases foi avaliada em 24h, 72 h, 10 d e 30 d após indução da sepse. Sepse foi induzida usando a técnica de ligação e perfuração cecal (CLP). Após a cirurgia os animais receberam reposição volêmica com salina e antibiótico. Transcorridos os tempos, os animais foram sacrificados para retirada de estruturas do SNC, como o córtex pré-frontal e hipocampo para avaliação da atividade das secretases. Os resultados demonstraram aumento na atividade da beta e gama secretases no cortex pré-frontal e hipocampo em 10 e 30 dias após indução da sepse. A alfa-secretase não demonstrou aumento de atividade em nenhuma das estruturas nos tempos avaliados. Esses resultados sustentam a hipótese que a neurodegeneração promove degradação da APP pela via amiloidogênica.

Palavra chave: Neurodegeneração, Sepse, Secretases.

Fonte financiadora: UNESC, FAPESC e CNPq.