

Neurociências

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DO EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM INIBIDORES DE PKC EM RATAS WISTAR**

CALEGARI, L. F., VALVASSORI, S. S., BORGES, C. P., BAVARESCO, D. V., BUDNI, J., STECKERT, A. V., VARELA, R. B., CARVALHO, J. F., QUEVEDO, J.

leticiafc@unesc.net, samirasv@yahoo.com.br, cenitaborges@gmail.com, danibavaresco@gmail.com, josiane.budni@unesc.net, amandasteckert@yahoo.com.br, roger.varela@hotmail.com, julianefc@unesc.net, joq@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências

Palavras-chave: tamoxifeno, hipericina, PKC

Introdução

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

Metodologia

No presente estudo foram utilizadas ratas Wistar jovens adultas, pesando entre 250-300g. As ratas receberam durante 28 dias via oral, por gavagem, TMX, hipericina ou água. Um dia após o término do tratamento, foram realizados os testes comportamentais de campo aberto e nado forçado. Imediatamente após os testes, os

animais foram mortos por decapitação, o cérebro dissecado em córtex frontal, hipocampo, núcleo accumbens e estriado para posterior análise de dano a lipídio e proteína pelas técnicas de TBARS e carbonil, respectivamente. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA seguido por post hoc de Tukey.

Resultados e Discussão

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

Conclusão

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

Referências Bibliográficas

1. Gueddes TR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381: 1672–1682.
2. Zarate CA, Manji HK. Protein Kinase C Inhibitors: Rationale for Use and Potential in the Treatment of Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2009; 23(7): 569–582.

3. Shelton RC. The Molecular Neurobiology of Depression. *PsychiatrClin North Am.* 2007; 30(1): 1–11.

4. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ, Mershon J, Mitlak BH, Powles T, Veronesi U, Vogel V, Wickerham DL. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2013; 381: 1827–1834.

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

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC.

Oral/Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências**

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO DA QUETIAPINA COMO ALVO FARMACOLÓGICO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

MATIAS, B. I., REUS, G. Z., ABELAIRA, H. M., NEOTTI, M. V., CARLESSI, A. S., SANTOS, M. A. B., QUEVEDO, J.*bia_iladi@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, helena.abelaira@hotmail.com, morgana_wottre@hotmail.com, anelise.carlessi@hotmail.com, augusta@unesc.net, jq@unesc.net***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: NEUROCIENCIAS / DEPRESSAO***Palavras-chave: quetiapina - depressao*

Introdução

A depressão é o transtorno psiquiátrico mais prevalente e embora muitos estudos tenham sido conduzidos, suas bases biológicas ainda permanecem obscuras. Além disso, é de suma importância a busca por novos alvos terapêuticos. Neste contexto, a presente investigação utilizou-se de dois modelos para verificar os efeitos antidepressivos da quetiapina, para a avaliação dos parâmetros comportamentais relacionados à depressão.

Metodologia

O estudo foi dividido em duas partes: no protocolo agudo ratos Wistar machos foram divididos em 5 grupos e os tratamentos foram administrados em 1 única dose (salina, imipramina 30 mg, quetiapina 20 mg, quetiapina 40 mg e quetiapina 80 mg); no protocolo de privação materna os ratos Wistar machos foram divididos em 4 grupos e os tratamentos foram administrados em 1 única dose durante 14 dias (privado + salina; não-privado + salina; privado + quetiapina 80 mg; não-privado + quetiapina 80 mg). Após os tratamentos os animais foram submetidos aos testes comportamentais de atividade locomotora e exploratória e do nado forçado.

Resultados e Discussão

O tratamento agudo com quetiapina em todas as doses e com imipramina na dose de 30 mg/kg diminuiu o tempo de imobilidade no nado forçado; ainda, os animais privados tratados com salina aumentaram o tempo de imobilidade e os animais privados tratados com quetiapina reverteram este aumento. Os ratos privados e não-privados tratados com quetiapina diminuíram o número de crossings e rearings durante o teste de avaliação da atividade locomotora e exploratória.

Conclusão

De acordo com os resultados do presente trabalho, sugere-se que a quetiapina apresenta efeitos antidepressivos em modelos animais de depressão.

Referências Bibliográficas

Ceretta LB, Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Zappellini G, Aguiar BW, Pfaffenseller B, Lersch C, Kapczinski F, Quevedo J. Imipramine treatment reverses depressive-like behavior in alloxan-diabetic rats. *Diabetes Metabolism Research and Review* 28:139-144.2012.

Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 174:421-429. 2004

Croissant B, Klein O, Gehrlein L, et al. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *European Psychiatry* 21:570-573. 2006.

Fonte Financiadora

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****REVERSÃO DO DANO COGNITIVO NA SEPSE COM A UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DE HISTONAS DEACETILASES****DOMINGUINI, D., STECKERT, A. V., MINA, F., IGNA, D. M. D., QUEVEDO, J., DAL-PIZZOL, F.***diogo_dominguini@hotmail.com, amandasteckert@unescnet, franmina@unesc.net, dhe_dal@yahoo.com.br, joq@unesc.net, piz@unesc.net***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociencias/neuroinfecao***Palavras-chave: butirato de sódio; histona de acetilase, memória, sepsse.***Introdução**

A epigenética está envolvida em mecanismos do comportamento normal e sua alteração pode estar envolvida em várias doenças neurodegenerativas e inflamatórias. Tem sido demonstrado que na sepsse há um desequilíbrio na acetilação de histonas e que os inibidores de histonade acetilase (HDACi) podem reverter esta alteração. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do butirato de sódio(SB) no ventrículo intracerebral em memória aversiva em ratos sépticos.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos (60 dias, 250–300g) divididos nos grupos sham, CLP e CLP+SB. Foram submetidos à cirurgia estereotáxica, na qual foi canulada a região do ventrículo lateral e após, os animais foram submetidos a sepsse. Em seguida, foi administrado 0.5 µl de butirato de sódio e nos grupos controle 0.5 µl de ACSF, sendo que em 24 horas e 10 dias após a indução da sepsse os animais foram mortos e foi avaliada a atividade das histonas de acetilases e realizado o teste comportamental de esquiava inibitória somente em 10 dias após a indução.

Resultados e Discussão

A administração de SB foi capaz de reverter o dano cognitivo e inibiu a atividade de HDAC no pré-frontal e hipocampo em 10 dias após CLP.

Conclusão

Estes resultados podem contribuir para diminuição do dano cognitivo em sobreviventes de sepsse, podendo ser usado como uma terapia adjuvante na sepsse.

Referências Bibliográficas

Comim, C.M., Constantino, L.C., Barichello, T., Streck, E.L., Quevedo, J., Dal-Pizzol, F. (2009) Cognitive impairment in the septic brain. *Curr.Neurovasc. Res.*6:194–203.

Papadopoulos, M.C., Davies, D.C., Moss, R.F., Tighe, D., Bennett, E.D.(2000). Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.*28: 3019.

Peterson, G.L. (1977). A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. *Anal. Biochem.*83:346–356.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC e CNPq.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ESTUDO DE ALTERAÇÕES MOLECULARES RELACIONADAS À DIABETES A PARTIR DE UM MODELO ANIMAL**

CARLESSI, A. S., REUS, G. Z., SANTOS, M. A., ABELAIRA, H. M., NEOTTI, M. V., MATIAS, B. I., MICHELS, M., CERETTA, L., PETRONILHO, F., QUEVEDO, J.

anelise.carlessi@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, augusta@unesc.net, helena.abelaira@hotmail.com, morgana_wottre@hotmail.com, bia_iladi@hotmail.com, moniquemichels@hotmail.com, luk@unesc.net, fabriciapetronilho@yahoo.com.br, joq@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab

Palavras-chave: DIABETES, NAC, DFX, ALOXANO, ESTRESSE

Introdução

Modelos animais de diabetes induzido por compostos químicos são comuns por esclarecerem os possíveis papéis dos fatores ambientais envolvidos nos processos destrutivos de células pancreáticas e subsequente desenvolvimento do diabetes. Diversos estudos avaliam a eficácia de agentes antiinflamatórios, bem como antioxidantes em diversas doenças crônicas e também no diabetes e no transtorno depressivo. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento com antioxidantes NAC e DFX em parâmetros de estresse oxidativo em um modelo animal de diabetes induzido por aloxano.

Metodologia

Um dia após a indução de diabetes os animais diabéticos (aloxano) e os não-diabéticos (salina) foram divididos em seis novos grupos experimentais: 1) diabético + salina; 2) diabético + NAC (20 mg/kg); 3) diabético + DFX (20 mg/kg); 4) não-diabético + salina; 5) não-diabético + NAC (20 mg/kg); 6) não-diabético + DFX (20 mg/kg). O NAC foi administrado subcutaneamente 3 vezes ao dia (8 horas, 13 horas e 20 horas), o DFX foi administrado subcutaneamente 1 vez a cada 3 dias e o soro fisiológico (grupo controle) foi administrado, intraperitonealmente, durante um período de 14 dias (tratamento crônico). Após o tratamento, os animais foram mortos, as estruturas córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens e pâncreas foram retiradas para análises bioquímicas de estresse oxidativo.

Resultados e Discussão

A atividade da carbonilação de proteínas foi aumentada no córtex pré-frontal, no hipocampo e no pâncreas no grupo aloxano + sal, porém os grupos aloxano + NAC e aloxano + DFX

reverteram este aumento; a atividade de TBARS foi aumentada no córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e pâncreas no grupo aloxano + sal e os grupos aloxano + NAC e aloxano + DFX reverteram este aumento no hipocampo e no pâncreas. A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi diminuída no grupo aloxano + DFX no córtex pré-frontal, na amígdala foi diminuída no grupo aloxano + sal e aloxano + DFX, porém o grupo aloxano + NAC reverteu esta diminuição, foi diminuída no grupo aloxano + sal no núcleo accumbens e foi diminuída no pâncreas nos grupos aloxano + sal, aloxano + NAC e aloxano + DFX. A atividade da catalase foi diminuída em todos os grupos no córtex pré-frontal, foi aumentada no grupo aloxano + sal, no hipocampo, porém o grupo aloxano + DFX reverteu este aumento; foi diminuída na amígdala e no pâncreas no grupo aloxano + sal, e por fim, foi diminuída no núcleo accumbens no grupo aloxano + sal e aloxano + DFX.

Conclusão

Foi observado, que o tratamento com antioxidantes NAC e DFX revertem danos associados ao diabetes e bem como, os danos relacionados ao transtorno depressivo.

Referências Bibliográficas

Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. *Annals of Botany*, v. 91, p. 179-194, 2003.

Ghaemi SR, Rosenquist RJ, Ko JY. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:163-165.

Horton, J. W. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*, v. 189, p.73-88, 2003.

Fonte Financiadora

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****EFEITOS DO BUTIRATO DE SÓDIO NA MEMÓRIA AVERSIVA DE RATOS SUBMETIDOS À SEPSE****DOMINGUINI, D., STECKERT, A. V., MINA, F., IGNA, D. M. D., QUEVEDO, J., DAL-PIZZOL, F.***diogo_dominguini@hotmail.com, amandasteckert@unescnet, franmina@unesc.net, dhe_dal@yahoo.com.br, joq@unesc.net, piz@unesc.net***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociencias/neuroinfecao***Palavras-chave: butirato de sódio; histona de acetilase, memória, sepse.***Introdução**

A epigenética está envolvida em mecanismos do comportamento normal e sua alteração pode estar envolvida em várias doenças neurodegenerativas e inflamatórias. Tem sido demonstrado que na sepse há um desequilíbrio na acetilação de histonas e que os inibidores de histonade acetilase (HDACi) podem reverter esta alteração. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do butirato de sódio (SB) no ventrículo intracerebral em memória aversiva em ratos sépticos.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos (60 dias, 250–300g) divididos nos grupos sham, CLP e CLP+SB. Foram submetidos à cirurgia estereotáxica, na qual foi canulada a região do ventrículo lateral e após, os animais foram submetidos a sepse. Em seguida, foi administrado 0.5 µl de butirato de sódio e nos grupos controle 0.5 µl de ACSF, sendo que em 24 horas e 10 dias após a indução da sepse os animais foram mortos e foi avaliada a atividade das histonas de acetilases e realizado o teste comportamental de esquiava inibitória somente em 10 dias após a indução.

Resultados e Discussão

: A administração de SB foi capaz de reverter o dano cognitivo e inibiu a atividade de HDAC no pré-frontal e hipocampo em 10 dias após CLP.

Conclusão

Estes resultados podem contribuir para diminuição do dano cognitivo em sobreviventes de sepse, podendo ser usado como uma terapia adjuvante na sepse.

Referências Bibliográficas

Comim, C.M., Constantino, L.C., Barichello, T., Streck, E.L., Quevedo, J., Dal-Pizzol, F. (2009) Cognitive impairment in the septic brain. *Curr. Neurovasc. Res.* 6:194–203.

Papadopoulos, M.C., Davies, D.C., Moss, R.F., Tighe, D., Bennett, E.D. (2000). Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 28: 3019.

Peterson, G.L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. *Anal. Biochem.* 83:346–356 1977.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC e CNPq.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****INVESTIGAÇÃO DO IMPACTO DO FENÓTIPO ANSIOSO SOBRE O DANO EM DNA EM RESPOSTA AO ESTRESSE**

LUZ, J. R., REUS, G. Z., ABELAIRA, H. M., SANTOS, M. A., CARLESSI, A. S., BUDNI, M. C., FERNANDEZ, J. L., QUEVEDO, J.

jaia_rodrigues_@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, helena.abelaira@hotmail.com, augusta@unesc.net, anelise.carlessi@hotmail.com, manoellabudni@hotmail.com, landeira@puc-rio.br, joq@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab

Palavras-chave: ANSIEDADE, DEPRESSÃO, MODELOS ANIMAIS

Introdução

A seleção para o condicionamento do medo contextual é um importante paradigma comportamental para estudar o papel das variáveis genéticas e a sua interação com o ambiente e a etiologia do desenvolvimento dos transtornos de ansiedade. Recentemente, uma nova linha de animais foram criados seletivamente para alto e baixos níveis de congelamento em resposta a estímulos contextuais previamente associados a choques nas patas, que foram denominados como Carioca de alto e Carioca de baixo congelamento (CAC e CBC respectivamente). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos do estresse crônico moderado em ratos com fenótipo ansioso no comportamento ansioso e em danos ao DNA.

Metodologia

Os grupos experimentais neste estudo foram: 1) Sem ansiedade + controle; 2) Sem ansiedade + estresse; 3) Baixo congelamento + controle; 4) Baixo congelamento + estresse; 5) Alto congelamento + controle; 6) Alto congelamento + estresse. Os animais controles permaneceram em suas caixas sem a indução de estressores e os animais estressados foram submetidos a um protocolo de estresse crônico moderado por 20 dias. Após o protocolo os animais foram submetidos ao teste comportamental de labirinto Pluz Maze, e logo após os animais foram mortos para retirada das estruturas (córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e núcleo accumbens. Posteriormente foram realizadas as análises bioquímicas através do ensaio cometa.

Resultados e Discussão

Foi observado que os animais CAC estressados gastaram menos tempo nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado, quando comparados a animais CAC sem estresse e com

animais controle e submetidos a estresse. No índice do dano ao DNA foi mostrado um aumento no hipocampo do grupo CBC, comparado a todos os outros grupos. Na amígdala ocorreu um aumento no índice do dano ao DNA nos grupos CBC e CAC submetidos ou não ao estresse, comparado ao grupo controle. No núcleo accumbens foi encontrado um aumento no índice do dano ao DNA no grupo CAC, comparado ao grupo controle e CAC sem estresse e no grupo CBC estresse, comparado a todos os outros grupos. No córtex pré-frontal não foram observadas alterações em nenhum dos grupos experimentais quanto ao índice do dano ao DNA. Quanto à frequência do dano ao DNA foi mostrado um aumento no dano no hipocampo do grupo CBC, comparado a todos os outros grupos. Na amígdala foi mostrado um aumento na frequência do dano ao DNA nos grupos CBC e CAC submetidos ou não ao estresse, comparados ao grupo controle. No núcleo accumbens foi encontrado um aumento na frequência do dano ao DNA no grupo CAC, comparado ao grupo controle e CBC sem estresse e no grupo CBC estresse, comparado a todos os outros grupos.

Conclusão

Os animais com fenótipo ansioso e submetidos ao protocolo de estresse apresentaram uma ansiedade mais proeminente. Além disso, tanto a ansiedade quanto o estresse estão associados com o aumento em danos ao DNA no hipocampo, amígdala e no núcleo accumbens. Assim, os resultados deste estudo indicam que, quando existe a presença de um fenótipo de ansiedade, estes animais são mais suscetíveis a outras alterações comportamentais e neuroquímicas relacionadas com os transtornos de ansiedade e de depressão.

Referências Bibliográficas

Dias GP. Behavioral profile and dorsal hippocampal cells in carioca high-conditioned freezing rats, *Behavioural Brain Research* 205; 342–348: 2009.

Gomes VC. Amygdaloid lesions produced similar contextual fear conditioning disruption in the Carioca high- and low-conditioned freezing rats *Brain Research* 1233; 137 – 145: 2008.

Hashimoto K, takasaki W, sato I, tsuda S. DNA damage measured by comet assay and 8-OH-dG formation related to blood chemical analyses in aged rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. v. 32, p. 249-259, 2007.

Fonte Financiadora

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DO PAPEL DA IL-1B NA FISIOPATOLOGIA DO DANO COGNITIVO SECUNDÁRIO À SEPSE**

PONT, G. C. D., VALVASSORI, S. S., MINA, F., DOMINGUINI, D., STECKERT, A. V., DAL-PIZZOL, F., QUEVEDO, J.

gustavodalpont@unesc.net, samiravalvassori@unesc.net, franciellemina@yahoo.com.br, diogo_dominguini@hotmail.com, amandasteckert@unesc.net, moniquemichels@hotmail.com, joq@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências / thb

Sepse; IL-1 β ; Sistema nervoso central

Introdução

A sepse é caracterizada por alterações bioquímicas no sistema nervoso central, sendo que durante a sepse há um dano cognitivo após a recuperação do processo, tanto em modelos animais como em humanos. Para tentar entender o mecanismo da doença que leva ao dano cognitivo.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos submetidos ao modelo de CLP e foram divididos em dois grupos de 24 horas e 10 dias. 15 min após a indução de sepse os animais receberam 10 μ g/L de IL-1Ra (antagonista de IL-1 β) na cisterna magna ou 10 μ g/L ACSF (líquido cefalorraquidiano artificial) como controle. 24 horas após a indução os animais foram mortos e estruturas como córtex pré-frontal, hipocampo, estriado foram retirados para avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica, níveis de citocinas, dano oxidativo, e metabolismo energético. 10 dias após a indução foi realizado teste de esQUIVA inibitória e habituação ao campo aberto.

Resultados e Discussão

foi observado que a administração de IL-1Ra diminuiu a permeabilidade da barreira hematoencefálica em todas estruturas analisadas; diminuição do dano oxidativo em proteínas carboniladas no hipocampo e peroxidação lipídica no córtex pré-frontal e hipocampo. Nos níveis de citocinas foi observado uma redução de IL-1 β , TNF- α e IL-6 no hipocampo e córtex pré-frontal no grupo que recebeu IL-1Ra. Não houve diferença estatística no estriado. Já na cadeia de transporte de elétrons foi verificado um aumento da atividade no complexo I com administração do antagonista de IL-1 β em todas as analisadas. No entanto, não houve diferenças significativas nos complexos II, II-III, e IV. No teste de esQUIVA inibitória (memória aversiva) e habituação ao

campo aberto a administração do antagonista de IL-1 β reverteu o dano cognitivo causado na sepse.

Conclusão

Estes resultados mostram que as alterações bioquímicas nas estruturas cerebrais após a sepse podem estar relacionadas ao dano cognitivo.

Referências Bibliográficas

- Biff D, Petronilho F, Constantino L, Vuolo F, Zamora-Berridi GJ, Dall'igna DM, Comim CM, Quevedo J, Kapczinski F, Dal-Pizzol F. Correlation of Acute Phase Inflammatory and Oxidative Markers With Long-term Cognitive Impairment in Sepsis Survivors Rats. *Shock*. 2013; 40(1):45-48.
- Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, Sonnevile R, Sharshar T, Dal-Pizzol. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock*. 2013;(39): 10-6.
- Dinarelli CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:519-50.
- Knoblach SM; Faden AI. Cortical interleukin-1 beta elevation after traumatic brain injury in the rat: no effect of two selective antagonists on motor recovery. *Neurosci Lett*. 2000 28;289(1):5-8.
- Semmler A, Widmann CN, Okulla T, Urbach H, Kaiser M, Widmann G, Mormann F, Weide J, Fließbach K, Hoefl A, Jessen F, Putensen C, Heneka MT. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(1):62-9.
- Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, Chretien F, Sharshar T.

Understanding brain dysfunction in sepsis. Ann Intensive Care. 2013; 23(1):15.

Fonte Financiadora

Unesc; CNPq; FAPESC.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO SOBRE UM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA**

SILVEIRA, F. R., CASTRO, A. A., HEYLMANN, A. S. A., MASTELLA, G., CANEVER, L., DAMÁZIO, L. S., OLIVEIRA, M. B., WESSLER, P. G., ZUGNO, A. I.

fla_1060@hotmail.com, adalba1@hotmail.com, stephanieheylmann@hotmail.com, gugamas@hotmail.com, larantr@yahoo.com.br, louyse3@hotmail.com, marianabittencourtlv@gmail.com, patriciagomes_paty@hotmail.com, alz@unesc.net

Instituição: UNESC - UNESC

Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociencias esquizofrenia

Palavras-chave: Esquizofrenia, Ácido Ascórbico, Cetamina, Acetilcolinesterase, Estresse oxidativo.

Introdução

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica crônica e debilitante, que acomete 1% da população mundial (BOISON, 2012). Os antipsicóticos têm sido o método de tratamento adquirido ao longo dos anos. Entretanto, a eficácia tardia do tratamento e os efeitos colaterais leva, em grande parte dos casos, ao abandono completo dos pacientes ao uso dos antipsicóticos (ARVINDAKSHAN et al., 2003). Diversos estudos relatam os efeitos neuroprotetores do ácido ascórbico (ou vitamina C) (MILNER, 1963) Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar o efeito do ácido ascórbico sobre as alterações bioquímicas e comportamentais em um modelo de esquizofrenia.

Metodologia

A pesquisa utilizou 96 ratos Wistar com 60 dias de vida, os quais foram suplementados com ácido ascórbico nas doses de 0.1, 1 e 10mg/kg ou água durante 14 dias, via gavagem orogástrica. Posteriormente, 4 grupos (12 ratos por grupo) foram administrados com cetamina (25mg/kg) e 4 grupos receberam salina, via intraperitoneal, do 9-15º dia de experimento. Após 30 minutos da última administração de cetamina ou salina, os animais foram decapitados e imediatamente após, as estruturas cerebrais coletadas (córtex pré-frontal, estriado e hipocampo) para análise da atividade da acetilcolinesterase (AChE) e os níveis de proteínas carboniladas e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Resultados e Discussão

Observou-se que o ácido ascórbico, em todas as doses (0.1, 1 e 10 mg/kg), preveniu a hiperlocomoção provocada pela cetamina comparado aos grupos controle. Nas doses

maiores (1 e 10mg/kg) apresentaram a diminuição da AChE no córtex pré-frontal e estriado, mas não na menor dose (0.1 mg/kg). As doses de ácido ascórbico encontradas neste estudo (0.1, 1 e 10 mg/kg) foram capazes de reduzir os níveis de proteínas carboniladas (dano proteico) e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (dano lipídico) em todas as regiões cerebrais após serem submetidos ao modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Conclusão

Estes resultados comprovam que a administração de ácido ascórbico previne alterações comportamentais induzidas pelo modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina, além de reduzir a atividade da AChE e diminuir o dano lipídico e proteico. Assim, o ácido ascórbico pode ser importante ferramenta adjuvante na atenuação dos sintomas tipo-esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

ARVINDAKSHAN, M.G.; PRABHAKAR, K.; RANJEKAR, D.R.; EVANS, S.P. Supplementation with a combination of n-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. Schizophrenia Research . 2003.

BOISON, D.; SINGER, P.; SHEN, H.Y.; FELDON, J.; YEE, B.K. Adenosine hypothesis of schizophrenia - Opportunities for pharmacotherapy. Neuropharmacology 62(3): 1527-43. 2012.

MILNER, G. Ascorbic acid in chronic psychiatric patients: A controlled trial. Br J Psychiatry ;109:294-299.1963.

Fonte Financiadora

UNESC-CNPq.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO SOBRE UM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA**

SILVEIRA, F. R., CASTRO, A. A., HEYLMANN, A. S. A., MASTELLA, G., CANEVER, L., DAMÁZIO, L. S., OLIVEIRA, M. B., WESSLER, P. G., ZUGNO, A. I.

fla_1060@hotmail.com, adalba1@hotmail.com, stephan@heylmann@hotmail.com, gugamas@hotmail.com, larantr@yahoo.com.br, louyse3@hotmail.com, marianabittencourtlv@gmail.com, patriciagomes_paty@hotmail.com, alz@unesc.net

Instituição: UNESC - UNESC

Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociencias esquizofrenia

Palavras-chave: Esquizofrenia, Ácido Ascórbico, Cetamina, Acetilcolinesterase, Estresse oxidativo.

Introdução

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica crônica e debilitante, que acomete 1% da população mundial (BOISON, 2012). Os antipsicóticos têm sido o método de tratamento adquirido ao longo dos anos. Entretanto, a eficácia tardia do tratamento e os efeitos colaterais leva, em grande parte dos casos, ao abandono completo dos pacientes ao uso dos antipsicóticos (ARVINDAKSHAN et al., 2003). Diversos estudos relatam os efeitos neuroprotetores do ácido ascórbico (ou vitamina C) (MILNER, 1963) Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar o efeito do ácido ascórbico sobre as alterações bioquímicas e comportamentais em um modelo de esquizofrenia.

Metodologia

A pesquisa utilizou 96 ratos Wistar com 60 dias de vida, os quais foram suplementados com ácido ascórbico nas doses de 0.1, 1 e 10mg/kg ou água durante 14 dias, via gavagem orogástrica. Posteriormente, 4 grupos (12 ratos por grupo) foram administrados com cetamina (25mg/kg) e 4 grupos receberam salina, via intraperitoneal, do 9-15º dia de experimento. Após 30 minutos da última administração de cetamina ou salina, os animais foram decapitados e imediatamente após, as estruturas cerebrais coletadas (córtex pré-frontal, estriado e hipocampo) para análise da atividade da acetilcolinesterase (AChE) e os níveis de proteínas carboniladas e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Resultados e Discussão

Observou-se que o ácido ascórbico, em todas as doses (0.1, 1 e 10 mg/kg), preveniu a hiperlocomoção provocada pela cetamina comparado aos grupos controle. Nas doses

maiores (1 e 10mg/kg) apresentaram a diminuição da AChE no córtex pré-frontal e estriado, mas não na menor dose (0.1 mg/kg). As doses de ácido ascórbico encontradas neste estudo (0.1, 1 e 10 mg/kg) foram capazes de reduzir os níveis de proteínas carboniladas (dano proteico) e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (dano lipídico) em todas as regiões cerebrais após serem submetidos ao modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Conclusão

Estes resultados comprovam que a administração de ácido ascórbico previne alterações comportamentais induzidas pelo modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina, além de reduzir a atividade da AChE e diminuir o dano lipídico e proteico. Assim, o ácido ascórbico pode ser importante ferramenta adjuvante na atenuação dos sintomas tipo-esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

ARVINDAKSHAN, M.G.; PRABHAKAR, K.; RANJEKAR, D.R.; EVANS, S.P. Supplementation with a combination of n-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2003.

BOISON, D.; SINGER, P.; SHEN, H.Y.; FELDON, J.; YEE, B.K. Adenosine hypothesis of schizophrenia - Opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology* 62(3): 1527-43. 2012.

MILNER, G. Ascorbic acid in chronic psychiatric patients: A controlled trial. *Br J Psychiatry* ;109:294-299.1963.

Fonte Financiadora

UNESC-CNPq.

Oral/Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS EM RATOS TRATADOS CRONICAMENTE COM CAFEÍNA DURANTE A ADOLESCÊNCIA E AGUDAMENTE COM METILFENIDATO QUANDO ADULTOS**

FRANCISCO, N. S., SPILLERE, L., GARCEZ, M. L., TAVARES, T. H., RODRIGUES, L., BUDNI, J., BOECK, C. R.

neidianasantos@hotmail.com, liaspillere@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, taishtavares@hotmail.com, lucas.farm.gen@gmail.com, josiane.budni@unesc.net, cariboeck@hotmail.com

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências

Palavras-chave: Metilfenidato, cafeína, avaliação locomotora.

Introdução

Estudos prévios mostram que a administração crônica de cafeína na adolescência promove sensibilização cruzada nos efeitos da administração aguda de metilfenidato na vida adulta (Lau e Wang, 1996; Lau et al., 1997; Wang e Lau, 1998). Esta sensibilização é caracterizada pelo aumento gradual e progressivo da atividade locomotora, induzida através da administração repetida de uma substância. (Holtzman, 1987; Jain e Holtzman, 2005). A cafeína é um antagonista não-seletivo para os receptores de adenosina do tipo A1 e principalmente A2A. (Hsu et al., 2010). Ambos os receptores modulam o sistema dopaminérgico, local onde o metilfenidato atua produzindo seus efeitos estimulantes como um agonista indireto.

Metodologia

Camundongos machos Swiss (21 dias), foram tratados com solução de cafeína (0,3 g/L) na garrafa de água (livre acesso) durante quatro semanas, após passarem por um período de abstinência de 14 dias ingerindo água, no 15º dia foi administrado metilfenidato i.p 1 mg/kg, 10mg/kg, ou solução salina. (Chan, 1986). Após 2 horas da administração do metilfenidato, os animais foram submetidos à avaliação comportamental no teste do campo aberto, dessa maneira deixando de utilizar o teste de reconhecimento de objetos como análise.

Resultados e Discussão

A avaliação da atividade locomotora através da análise das explorações horizontais dos animais mostrou que metilfenidato não induziu alteração locomotora nas doses administradas. Porém, quando os animais foram tratados cronicamente com cafeína na adolescência e receberam uma dose aguda com metilfenidato 10 mg/kg na vida adulta apresentaram hiperlocomotoção, indicando a

sensibilização cruzada. Nenhum inibidor ou antagonistas adenosinérgicos (AOPCP, CPT e ZM241385) foi capaz de alterar o efeito hiperlocomotor observado nos ratos tratados com metilfenidato 10 mg/kg que foram tratados cronicamente com cafeína na adolescência

Conclusão

O uso crônico de cafeína no presente estudo pode ter gerado uma sensibilização cruzada com o metilfenidato, já que os animais que foram tratados cronicamente com cafeína na adolescência e receberam uma dose aguda com metilfenidato 10 mg/kg na vida adulta apresentaram hiperlocomotoção. Porém esse efeito parece não estar ligado a o sistema adenosinérgico já que o uso de antagonistas desse sistema não alteraram a locomoção dos animais. Contudo, adicionais estudos são necessários para avaliar esta interação.

Referências Bibliográficas

- Chan KM, Delfer D, Junger KD. A direct colorimetric assay for Ca²⁺-stimulated ATPase activity. *Anal. Biochem.* 157; 1986:375-380.
- Holtzman SG. Discriminative stimulus effects of caffeine: tolerance and cross-tolerance with metilphenidate. *Life Sci.* 1987; 40(4):381-9.
- Hsu CW, Wang CS, Chiu TH. Caffeine and a selective adenosine A2A receptor antagonist induce sensitization and cross-sensitization behavior associated with increased striatal dopamine in mice. *J Biomed Sci.* 2010; 17(1):4
- Jain R, Holtzman SG. Caffeine induces differential cross tolerance to the amphetamine-like discriminative stimulus effects of dopaminergic agonists. *Brain Res Bull.* 2005; 65(5):415-21.
- Lau CE, Wang J. Aprazolam, caffeine and their interaction; relating DRL performance to

pharmacokinetics. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996; 126(2):115-24.

Lau CE, Wang Y, Falk JL. Differential reinforcement of low rate performance, pharmacokinetics, and pharmacokinetics-pharmacodynamic modeling: independent interaction of aprazolam and caffeine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 281(3):1013-29.

Fonte Financiadora

UNESC

Oral/Painel - Pesquisa

Saúde - Neurociências

A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO COMO POTENCIAL TERAPIA ANTIOXIDANTE EM UM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA

CUNHA, S., CABRAL, G. S.

suelemdacunha@gmail.com, gla@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: pibic

Palavras-chave: Autobiografia; Harriet Jacobs; Narrativas de Escravos.

Introdução

Philippe Lejeune define autobiografia como uma "narrativa retrospectiva em prosa produzida por uma pessoa real a respeito de sua própria existência, com foco em sua vida individual, em particular no desenvolvimento de sua personalidade" (1982, p. 193). O caráter narrativo da identidade já foi apontado por Paul Ricoeur em sua obra *Tempo e Narrativa* (2011).

A construção da identidade não é apenas um jogo gratuito e descolado da realidade, como afirma Lejeune: "não brinco de me inventar. Ao seguir as vias da narrativa, ao contrário, sou fiel à minha verdade: todos os homens que andam na rua são homens-narrativa, e é por isso que conseguem parar em pé" (p. 104).

Tomando por base o trabalho de Philippe Lejeune, os estudos culturais e autores que discutem as narrativas de escravos do século XIX, nosso trabalho busca compreender e problematizar os processos identitários presentes na obra *Incidents in the life of a slave girl: written by herself* (1861), escrita por Harriet Jacobs (1813-1897), sob o pseudônimo de Linda Brent.

Metodologia

Nosso trabalho, caracterizado com pesquisa qualitativa de caráter bibliográfico, busca discutir primeiramente o gênero autobiográfico como instrumento de luta do movimento antiescravagista norte-americano. Em segundo lugar, aportamos também questões ligadas ao tema da cultura, raça e etnia, com base em Stuart Hall e Kabengele Munanga, além da especificidade da condição da mulher.

Resultados e Discussão

A narrativa de Harriet afilia-se a um gênero já consagrado e em alta: a autobiografia de escravos. Harriet tem objetivos concretos e dirige-se especificamente à mulher branca que mora no Sul dos Estados Unidos e que, portanto, pode

mudar a opinião pública. A obra de Harriet Jacobs evidencia que o sujeito se constrói pela linguagem e pela narrativa. A luta pela liberdade dos escravos em pleno séc. XIX passa pelo domínio da linguagem e pela publicação de histórias de vida e formato de livros, panfletos e artigos em jornais populares. O livro de Jacobs testifica o quanto as instituições da sociedade (o sistema econômico, os aparatos jurídicos, políticos e educacionais) criam e determinam as identidades dos sujeitos. Nesse caso, segundo o testemunho de Jacobs, a escravidão deforma o caráter tanto de negros quanto de brancos, ao criar não apenas uma identidade negra, oprimida e explorada, mas também ao forjar uma identidade branca opressora, alienada e exploradora.

Conclusão

A narrativa de Jacobs afilia-se a um gênero já consagrado no período anterior à Guerra da Secessão: a autobiografia de escravos. Ela é comedida nas expressões, altamente focada na representação da mulher negra hibridizada, oprimida, em busca da sua liberdade, em defesa da sua dignidade, agindo astutamente de modo a tomar o controle da sua vida. Sua narrativa traz complexo equilíbrio entre verdade, palavra e silêncio, entre o que é dito, o que é implícito e o que silenciado. Como em toda autobiografia, há um pacto que Harriet respeita e reitera: o da verdade.

Referências Bibliográficas

_____. "Autobiografia e ficção". _____. O Pacto Autobiográfico de Rousseau à Internet. Org. Jovita Maria Gerheim Noronha. Trad. Jovita M. G. Noronha e Maria Inês Coimbra Guedes. Belo Horizonte: Editora da UFMG, 2008. p. 103-9.

_____. O negro no Brasil de hoje. São Paulo: Global, 2006.

LEJEUNE, Philippe. "The Autobiographical Contract". In: TODOROV, T. *French Literary*

Theory Today. Cambridge: Cambridge University Press, 1982. p. 192-222.

MUNANGA, Kabengele. Negritude, usos e costumes. 3. ed. São Paulo: Autêntica, 2009.

RICOEUR, Paul. Tempo e Narrativa. São Paulo: Martins Fontes, 2011. 3 vol.

YELLIN, Jean Fagan. Harriet Jacobs: A Life. Cambridge, Massachusetts: Basic Civitas Books, 2004.

Fonte Financiadora

PIBIC,PROPEX/CPAE (UNESC)

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E PARÂMETROS DE MEMÓRIA ATRAVÉS DE METALOPROTEINASES DE MATRIZ 2 E 9 EM RATOS WISTAR ADULTOS SUBMETIDOS A MENINGITE PNEUMOCÓCICA**

ELIAS, S. G., GENEROSO, J., SIMÕES, L. R., TASHIRO, M. H., DAGOSTIN, C. S., COMIM, C., DALPIZZOL, F., QUEVEDO, J., VOULO, F., BARICHELLO, T.

sg@unesc.net, jsg@unesc.net, lutisimo@unesc.net, michaelhikaru@hotmail.com, csdagostin@gmail.com, cmc@unesc.net, moniquemichels@hotmail.com, joq@unesc.net, francielevuolo@hotmail.com, tba@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

Laboratório / Grupo de Pesquisa: laboratório de microbiologia experimental

Palavras-chave: Meningite, *Streptococcus pneumoniae*, Metaloproteinases-2 E -9, Barreira Hematoencefálica, aprendizado e memória

Introdução

A meningite pneumocócica representa uma intensa infecção do sistema nervoso central, caracterizando-se por apresentar exacerbada resposta inflamatória nos espaços subaracnóide e ventricular, levando ao rompimento da barreira hematoencefálica (BHE), perda auditiva e comprometimento cognitivo.

As metaloproteinases de matriz (MMPs) possuem a capacidade de decompor os componentes da lamina basal da BHE, induzindo por sua vez os danos e morte neuronal. Com base nestes, foram avaliados no presente estudo os efeitos inibidores de MMP-2 e MMP-9 assim como sua interação (MMP2+9) sobre a integridade da BHE, parâmetros de aprendizado e memória em ratos Wistar adultos submetidos a meningite pneumocócica.

Metodologia

A indução a meningite ocorreu através de uma punção na cisterna magna. Os animais receberam 10 µL de solução salina estéril como placebo ou um volume equivalente de uma suspensão de *Streptococcus pneumoniae* na concentração de 5x10⁹ ufc/mL. Os ratos foram divididos aleatoriamente em diferentes grupos (n=12) que receberam tratamento adjuvante com inibidores de MMP-2, MMP-9 ou MMP-2/9, uma dose única (250 µg/kg) imediatamente após a indução da meningite por via intracerebroventricular. A integridade da BHE foi avaliada 12 horas após a indução da meningite, os testes comportamentais de habituação ao campo aberto e reconhecimento de objeto 10 dias após a indução da meningite.

Resultados e Discussão

O tratamento adjuvante com os inibidores de MMP-2 ou MMP-2/9 preveniu quebra da BHE no

hipocampo, e o tratamento com inibidores de MMP-2, MMP-9 e MMP-2/9 impediu quebra da BHE no córtex. Dez dias após a indução da meningite, os animais que receberam tratamento adjuvante com o inibidor de MMP-2/9 demonstraram prevenção de memória e aprendizagem nos testes comportamentais de habituação ao campo aberto e reconhecimento de objeto, apresentando diferença entre as sessões de treino e teste.

Conclusão

Conclusões: Novas investigações são necessárias para fornecer suporte para inibidores de MMP como uma alternativa de tratamento para meningite bacteriana; no entanto, estes resultados sugerem que o modelo de meningite pode ser uma boa ferramenta de pesquisa para o estudo dos mecanismos biológicos envolvidos nas alterações comportamentais associadas com esta doença.

Referências Bibliográficas

Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Moreira AP and Almeida SM. Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy approaches. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70: 366-72.

Barichello T, Generoso JS, Silvestre C, Costa CS, Carrodore MM, Cipriano AL, Michelon CM, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Vilela MC and Teixeira AL. Circulating concentrations, cerebral output of the CINC-1 and blood-brain barrier disruption in Wistar rats after pneumococcal meningitis induction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012.

Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6: 625-34.

Leppert D, Lindberg RLP, Kappos L and Leib SL. Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *Brain Research Reviews*. 2001; 36: 249-57.

Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T and van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24: 557-91.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC, UNESC e INCT-TM

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO COMO TERAPIA ANTIOXIDANTE EM UM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA**

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

patriciagomes_paty@hotmail.com, stephanieheylmann@hotmail.com, gugamas@hotmail.com, fla_1060@hotmail.com, mariana.bittencourtolv@gmail.com, larantr@yahoo.com.br, adalba1@hotmail.com, alz@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: NEUROCIÊNCIAS/ESQUIZOFRENIA

Palavras-chave: Esquizofrenia. Estresse oxidativo. Ácido fólico.

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave causado por profundo prejuízo em funções mentais, emoção e comportamento (APA, 1994). A fisiopatologia completa deste transtorno ainda é desconhecida, entretanto, sabe-se que o estresse oxidativo apresenta papel importante (BITANHIRWE; WOO, 2011). Apesar dos recentes progressos alcançados no tratamento para a esquizofrenia, ainda está longe o sucesso terapêutico, uma vez que praticamente todos os antipsicóticos provocam efeitos colaterais (LEUCHT et al., 2011). Neste contexto, devido ao seu metabolismo o ácido fólico pode ser um importante agente terapêutico. Além disso, estudos recentes apontam o ácido fólico como um agente antioxidante (SARNA et al., 2012). Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito neuroprotetor do ácido fólico sobre parâmetros bioquímicos envolvendo estresse oxidativo, em um modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Metodologia

O estudo foi do tipo pré-clínico com 80 ratos da linhagem Wistar machos adultos. Os animais foram administrados via oral com ácido fólico (5, 10 e 50 mg/kg) ou água, uma vez ao dia durante 14 dias, sendo que entre os dias 9-15 receberam administração intraperitoneal de cetamina (25 mg/kg) ou salina. No 15º dia os animais foram decapitados, o sangue coletado para análise de dano ao Ácido Desoxirribonucléico (DNA) e as estruturas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) removidas para análises bioquímicas de dano oxidativo: medida de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), carbonilação de proteínas, enzima Superóxido Dismutase (SOD), enzima Catalase (CAT) e enzima Glutathiona Peroxidase (GPx).

Resultados e Discussão

A avaliação bioquímica demonstrou que a administração de cetamina aumentou os níveis de TBARS nas regiões do córtex pré-frontal, hipocampo e estriado, quando comparados ao grupo salina, e a suplementação com ácido fólico nas doses de 5 mg/kg e 50 mg/kg foi capaz de prevenir estes valores no hipocampo. Os níveis de carbonilação protéica nos grupos administrados com cetamina apresentaram aumento significativo nas regiões do córtex pré-frontal e hipocampo, quando comparados ao grupo salina, e a suplementação com ácido fólico (5, 10, 50 mg/kg) reduziu os níveis de proteínas carboniladas nestas mesmas estruturas. Com relação às enzimas antioxidantes, os valores de SOD indicaram que o grupo administrado com cetamina, apresentou redução na atividade da enzima no hipocampo comparado ao grupo salina, com possível prevenção parcial nos grupos administrados com ácido fólico nas doses de 10mg/kg e 50mg/kg. Os valores de CAT e GPx, não indicaram diferença significativa entre os grupos salina e cetamina. Contudo, o ácido fólico de modo geral aumentou a atividade deste sistema antioxidante. Os resultados de dano ao DNA, indicaram que o grupo administrado com cetamina apresentou aumento na frequência e índice de danos ao DNA, quando comparados ao grupo salina, e a suplementação com ácido fólico (10 e 50 mg/kg) preveniu ao reduzir estes danos.

Conclusão

Os resultados indicaram que o ácido fólico apresentou efeito neuroprotetor, pelo menos em parte, por uma interação com o sistema antioxidante no modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina, bem como, devido a sua função essencial nas reações bioquímicas de metilação importantes ao SNC. Contribuindo para uma possível utilização futura do ácido fólico no cenário de nutrição e saúde mental, nos campos de prevenção e tratamento.

Referências Bibliográficas

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

BITANHIRWE, B. K.; WOO, T. U. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 35, n. 3, p. 878-893, 2011.

LEUCHT, C. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research*, v. 127, n. 1-3, p. 83-92, 2011.

SARNA, L. K. et al. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 90, n. 2, p. 155-165, 2012.

Fonte Financiadora

UNESC – CNPQ

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO ESTRESSE OXIDATIVO EM UM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO PELA ADMINISTRAÇÃO DE CETAMINA**

FILHO, A. M. S., CANEVER, L., CASTRO, A. A., BUDNI, J., ZUGNO, A. I.

ademar_morgause2@hotmail.com, larantr@yahoo.com.br, adalba1@hotmail.com, jobudni@yahoo.com.br, alz@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab*Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; ácido fólico; folato, estresse oxidativo.***Introdução**

Estudos postulam que o ácido fólico (folato) pode ser uma estratégia adjuvante ao uso de antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos, demonstrando efeitos benéficos no estresse oxidativo. A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que atinge aproximadamente 1% da população mundial. Embora a etiologia do transtorno permaneça obscura, pesquisas indicam que o estresse oxidativo está diretamente relacionado à sua fisiopatologia. A produção excessiva de espécies reativas ou o prejuízo no sistema antioxidante endógeno (enzimas antioxidantes) leva a danos de DNA, peroxidação lipídica (TBARS) e carbonilação de proteínas (carbonil), as quais induzem morte celular. Neste contexto, o presente estudo investigou o efeito da suplementação de ácido fólico no modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina sobre alguns parâmetros bioquímicos.

Metodologia

Utilizaram-se ratos Wistar machos adultos pesando entre 250 e 300g. Os animais receberam ácido fólico nas doses de 5, 10 e 50 mg/kg, por gavagem, uma vez ao dia durante 7 dias. No oitavo dia foi administrada cetamina aguda na dose de 25mg/kg, intraperitonealmente, a fim de mimetizar os sintomas da esquizofrenia. Foram realizadas análises bioquímicas de estresse oxidativo (TBARS e Carbonil) e sistema antioxidante (superóxido dismutase: SOD; catalase: CAT e glutatona peroxidase: GPx.). Em seguida, os ratos foram decapitados e as estruturas cerebrais retiradas (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) para posteriores análises bioquímicas.

Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram que a cetamina aumentou o dano lipídico e protéico em todas as estruturas cerebrais analisadas. O folato (5, 10 e 50mg/kg), por sua vez, foi capaz de prevenir a

peroxidação lipídica no hipocampo e estriado. A carbonilação de proteínas foi parcialmente prevenida pelo ácido fólico na dose de 5 mg/kg, enquanto as doses de 10 e 50 mg/kg preveniram completamente o dano protéico induzido pela cetamina no córtex. No hipocampo e estriado, o folato (5, 10 e 50 mg/kg), preveniu significativamente o dano a proteínas. Os resultados ainda mostraram que não houve diferença significativa na atividade das enzimas antioxidantes (GPx, SOD e CAT) no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado.

Conclusão

Concluiu-se que o ácido fólico pode exercer um papel fundamental na prevenção do dano oxidativo (TBARS e Carbonil) em diferentes regiões cerebrais após a indução de um modelo animal de esquizofrenia com cetamina. Sabendo-se que a presente vitamina tem ação antioxidante em relação ao estresse oxidativo, mais estudos clínicos e pré-clínicos são necessários para se estabelecer o real efeito neuroprotetor do folato como prevenção e tratamento adjuvante na esquizofrenia.

Referências Bibliográficas

Budni J, Zomkowski AD, Engel D, Santos DB, dos Santos AA, Moretti M, Valvassori SS, Ornell F, Quevedo J, Farina M, Rodrigues AL (2013) Folic acid prevents depressive-like behavior and hippocampal antioxidant imbalance induced by restraint stress in mice. *Exp Neurol* 240:112-21.

Ciobica A, Padurariu M, Dobrin I, Stefanescu C, Dobrin R (2011) Oxidative stress in schizophrenia - focusing on the main markers. *Psychiatr Danub* 23(3): 237-245.

De Oliveira L, Spiazzi CM, Bortolin T, Canever L, Petronilho F, Mina FG, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Zugno AI (2009) Different sub-anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(6): 1003-1008.

Frohlich J, Van Horn JD (2014) Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol* 28(4): 287-302.

Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S, Mahadik S (2010) Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 175(1-2): 47-53.

Salim S (2014) Oxidative stress and psychological disorders. *Curr Neuropharmacol* 12(2): 140-147.

Fonte Financiadora

CNPq, CAPES, FAPESC e UNESC.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****INVESTIGAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MOLECULARES RELACIONADAS À DIABETES A PARTIR DE UM MODELO ANIMAL**

CARLESSI, A. S., REUS, G. Z., SANTOS, M. A., ABELAIRA, H. M., NEOTTI, M. V., MATIAS, B. I., MICHELS, M., CERETTA, L., PETRONILHO, F., QUEVEDO, J.

anelise.carlessi@hotmail.com, gislainezilli@hotmail.com, augusta@unesc.net, helena.abelaira@hotmail.com, morgana_wottre@hotmail.com, bia_iladi@hotmail.com, moniquemichels@hotmail.com, luk@unesc.net, fabriciapetronilho@yahoo.com.br, joq@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab

Palavras-chave: DIABETES, NAC, DFX, ALOXANO, ESTRESSE

Introdução

Modelos animais de diabetes induzido por compostos químicos são comuns por esclarecerem os possíveis papéis dos fatores ambientais envolvidos nos processos destrutivos de células pancreáticas e subsequente desenvolvimento do diabetes. Diversos estudos avaliam a eficácia de agentes antiinflamatórios, bem como antioxidantes em diversas doenças crônicas e também no diabetes e no transtorno depressivo. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento com antioxidantes NAC e DFX em parâmetros de estresse oxidativo em um modelo animal de diabetes induzido por aloxano.

Metodologia

Um dia após a indução de diabetes os animais diabéticos (aloxano) e os não-diabéticos (salina) foram divididos em seis novos grupos experimentais: 1) diabético + salina; 2) diabético + NAC (20 mg/kg); 3) diabético + DFX (20 mg/kg); 4) não-diabético + salina; 5) não-diabético + NAC (20 mg/kg); 6) não-diabético + DFX (20 mg/kg). O NAC foi administrado subcutaneamente 3 vezes ao dia (8 horas, 13 horas e 20 horas), o DFX foi administrado subcutaneamente 1 vez a cada 3 dias e o soro fisiológico (grupo controle) foi administrado, intraperitonealmente, durante um período de 14 dias (tratamento crônico). Após o tratamento, os animais foram mortos, as estruturas córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens e pâncreas foram retiradas para análises bioquímicas de estresse oxidativo.

Resultados e Discussão

A atividade da carbonilação de proteínas foi aumentada no córtex pré-frontal, no hipocampo e no pâncreas no grupo aloxano + sal, porém os grupos aloxano + NAC e aloxano + DFX

reverteram este aumento; a atividade de TBARS foi aumentada no córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e pâncreas no grupo aloxano + sal e os grupos aloxano + NAC e aloxano + DFX reverteram este aumento no hipocampo e no pâncreas. A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi diminuída no grupo aloxano + DFX no córtex pré-frontal, na amígdala foi diminuída no grupo aloxano + sal e aloxano + DFX, porém o grupo aloxano + NAC reverteu esta diminuição, foi diminuída no grupo aloxano + sal no núcleo acumbens e foi diminuída no pâncreas nos grupos aloxano + sal, aloxano + NAC e aloxano + DFX. A atividade da catalase foi diminuída em todos os grupos no córtex pré-frontal, foi aumentada no grupo aloxano + sal, no hipocampo, porém o grupo aloxano + DFX reverteu este aumento; foi diminuída na amígdala e no pâncreas no grupo aloxano + sal, e por fim, foi diminuída no núcleo acumbens no grupo aloxano + sal e aloxano + DFX.

Conclusão

Foi observado, que o tratamento com antioxidantes NAC e DFX revertem danos associados ao diabetes e bem como, os danos relacionados ao transtorno depressivo.

Referências Bibliográficas

Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. *Annals of Botany*, v. 91, p. 179-194, 2003.

Ghaemi SR, Rosenquist RJ, Ko JY. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:163-165.

Horton, J. W. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*, v. 189, p.73-88, 2003.

Fonte Financiadora

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ASSOCIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA A FUMAÇA DE CIGARRO NO PERÍODO GESTACIONAL SOBRE OS EFEITOS COMPORTAMENTAIS INDUZIDOS PELO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA APÓS A GESTAÇÃO****MASTELLA, G., OLIVEIRA, M. B., CASTRO, A. A., ZUGNO, A. I.***gugamas@hotmail.com, mariana.bittencourt@v@gmail.com, adalba1@hotmail.com, alz@unesc.net***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências*Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; cigarro; comportamentos; período pré e pós natal.***Introdução**

A esquizofrenia é caracterizada por uma mudança abrupta no perfil social e afetivo do indivíduo, iniciando-se predominantemente no final da adolescência e início da idade adulta. O tabagismo durante o período gestacional vem sendo estudado como fator causador de anormalidades obstétricas e baixo peso logo após o nascimento, levando a alterações cognitivas e comportamentais associadas, podendo ser considerado um fator de risco para o surgimento da esquizofrenia na prole. A prevalência estimada de estresse psicológico sério (EPS) bem como o tratamento de doença mental entre mulheres com EPS foi de 6.4% no primeiro semestre e de 3.9% no terceiro trimestre. Em mulheres pós parto a prevalência de EPS foi de 4.6% nos 2 primeiros meses para 6.9% entre o 3 e 5 mês.. O objetivo desse trabalho foi avaliar a associação da exposição crônica a fumaça do cigarro no período gestacional em relação aos efeitos comportamentais em um modelo animal de esquizofrenia nas ratas após a gestação.

Metodologia

Ratas wistar fêmeas adultas foram expostas à inalação passiva de 12 cigarros ao dia, durante o período pré-natal (21 dias). Após o período pré natal as fêmeas ficaram 28 dias sem exposição a fumaça do cigarro (período pós natal). A partir do 21 dia as mesmas foram submetidas à um modelo animal de esquizofrenia com cetamina (25mg/kg), durante 7 dias. Após a realização deste protocolo, os animais foram submetidos as avaliações comportamentais discriminação olfatória, memória social e nado forçado 24 horas, 48 horas e 72 horas respectivamente após a última injeção de cetamina.

Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram que a administração de cetamina no período pós natal apresentou prejuízo no teste de discriminação

olfatória sendo este efeito semelhante a associação da exposição a fumaça do cigarro no período pré natal. A exposição ao cigarro induziu um efeito per se no aumento no número de cruzamentos durante este mesmo teste. Porém no teste de memória social não foi observado nenhum efeito significativo. No teste de nado forçado podemos observar que a administração de cetamina promove um aumento no tempo de imobilidade em relação ao grupo controle porém a associação da exposição a fumaça do cigarro com a cetamina não induziu um aumento no tempo de imobilidade. Os parâmetros de escalada e nado não demonstraram nenhuma alteração nos grupos avaliados.

Conclusão

O presente estudo conclui que a exposição a fumaça do cigarro no período pré natal pode estar associada a alteração de discriminação olfatória em um modelo animal de esquizofrenia, porém não está associado a efeitos relacionados a memória social nado forçado.

Referências Bibliográficas

- APA - American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases", fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.
- BAGUELIN-PINAUD A; ROBERT, S; MÉNARD JF; THIBAUT F; Prenatal exposure to tobacco and risk for schizophrenia: a retrospective epidemiological study. *Comprehensive Psychiatry* 51: 106-109. 2010.
- Carr WJ, Yee L, Gable D, Marasco E. Olfactory recognition of conspecifics by domestic Norway rats. *J Comp Physiol Psychol* 1976;90:821-8.
- Dantzer R, Bluthé RM, Koob GF, Le Moal M. Modulation of social memory in male rats by neurohypophysial peptides. *Psychopharmacology* 1987;91:363-8.

Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730–2.

Prevalence of Serious Psychological Distress and Mental Health Treatment in a National Sample of Pregnant and Postpartum Women Lisa Colpe, Valerie Hoffman, Lauren Klein Warren *Maternal and Child Health Journal* May 2014

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

Fonte Financiadora

CAPES, CNPq, UNESC e FAPESC.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ASSOCIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA A FUMAÇA DO CIGARRO NO PERÍODO GESTACIONAL SOBRE OS EFEITOS COMPORTAMENTAIS INDUZIDOS PELO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA APÓS A GESTAÇÃO**

MASTELLA, G., OLIVEIRA, M. B., CASTRO, A. A., ZUGNO, A. I.

gugamas@hotmail.com, mariana.bittencourt@v@gmail.com, adalba1@hotmail.com, alz@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências

Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; cigarro; comportamentos; período pré e pós natal.

Introdução

A esquizofrenia é caracterizada por uma mudança abrupta no perfil social e afetivo do indivíduo, iniciando-se predominantemente no final da adolescência e início da idade adulta. O tabagismo durante o período gestacional vem sendo estudado como fator causador de anormalidades obstétricas e baixo peso logo após o nascimento, levando a alterações cognitivas e comportamentais associadas, podendo ser considerado um fator de risco para o surgimento da esquizofrenia na prole. A prevalência estimada de estresse psicológico sério (EPS) bem como o tratamento de doença mental entre mulheres com EPS foi de 6.4% no primeiro semestre e de 3.9% no terceiro trimestre. Em mulheres pós parto a prevalência de EPS foi de 4.6% nos 2 primeiros meses para 6.9% entre o 3 e 5 mês.. O objetivo desse trabalho foi avaliar a associação da exposição crônica a fumaça do cigarro no período gestacional em relação aos efeitos comportamentais em um modelo animal de esquizofrenia nas ratas após a gestação

Metodologia

Ratas wistar fêmeas adultas foram expostas à inalação passiva de 12 cigarros ao dia, durante o período pré-natal (21 dias). Após o período pré natal as fêmeas ficaram 28 dias sem exposição a fumaça do cigarro (período pós natal). A partir do 21 dia as mesmas foram submetidas à um modelo animal de esquizofrenia com cetamina (25mg/kg), durante 7 dias. Após a realização deste protocolo, os animais foram submetidos às avaliações comportamentais discriminação olfatória, memória social e nado forçado 24 horas, 48 horas e 72 horas respectivamente após a última injeção de cetamina.

Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram que a administração de cetamina no período pós natal apresentou prejuízo no teste de discriminação

olfatória sendo este efeito semelhante a associação da exposição a fumaça do cigarro no período pré natal. A exposição ao cigarro induziu um efeito per se no aumento no número de cruzamentos durante este mesmo teste. Porém no teste de memória social não foi observado nenhum efeito significativo. No teste de nado forçado podemos observar que a administração de cetamina promove um aumento no tempo de imobilidade em relação ao grupo controle porém a associação da exposição a fumaça do cigarro com a cetamina não induziu um aumento no tempo de imobilidade. Os parâmetros de escalada e nado não demonstraram nenhuma alteração nos grupos avaliados.

Conclusão

O presente estudo conclui que a exposição a fumaça do cigarro no período pré natal pode estar associada a alteração de discriminação olfatória em um modelo animal de esquizofrenia, porém não está associado a efeitos relacionados a memória social nado forçado.

Referências Bibliográficas

- APA - American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases", fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.
- BAGUELIN-PINAUD A; ROBERT, S; MÉNARD JF; THIBAUT F; Prenatal exposure to tobacco and risk for schizophrenia: a retrospective epidemiological study. *Comprehensive Psychiatry* 51: 106-109. 2010.
- Carr WJ, Yee L, Gable D, Marasco E. Olfactory recognition of conspecifics by domestic Norway rats. *J Comp Physiol Psychol* 1976;90:821-8.
- Dantzer R, Bluthé RM, Koob GF, Le Moal M. Modulation of social memory in male rats by neurohypophysial peptides. *Psychopharmacology* 1987;91:363-8.

Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-2.

Prevalence of Serious Psychological Distress and Mental Health Treatment in a National Sample of Pregnant and Postpartum Women Lisa Colpe, Valerie Hoffman, Lauren Klein Warren *Maternal and Child Health Journal* May 2014

Zugno AI; Fraga DB; de Luca RD; Ghedim FV; Deroza PF; Cipriano AL; Oliveira MB; Heylmann AS; Budni J; Souza RP; Quevedo J. Chronic exposure to cigarette smoke during gestation results in altered cholinesterase enzyme activity and behavioral deficits in adult rat offspring: Potential relevance to schizophrenia. *Journal Of Psychiatric Research* 47(6): 1-7. 2013.

Fonte Financiadora

CAPES, CNPq, UNESC e FAPESC.

Oral/Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE N-ACETILCISTEÍNA E DEFEROXAMINA SOBRE O COMPORTAMENTO DE ANIMAIS SUBMETIDOS A UM MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO PELA PRIVAÇÃO DE SONO**

BORGES, J. L., ARENT, C. O., VALVASSORI, S. S., MARIOT, E., BIANCHINI, G., AMBONI, R. T., VARELA, R. B., RESENDE, W. R., QUEVEDO, J.

jelopesborges@gmail.com, camilaarent@hotmail.com, samiravalvassori@unesc.net, edimilsonmariot@hotmail.com, gui.b._@hotmail.com, rafaamboni@hotmail.com, roger.varela@hotmail.com, rwresende@hotmail.com, joq@unescnet

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências

Palavras-chave: transtorno bipolar, privação do sono, antioxidantes, NAC, DFX.

Introdução

O Transtorno Bipolar (TB) é uma psicopatologia grave caracterizada por alterações do humor que se alternam entre episódios maníacos, depressivos e mistos. O TB acomete 2% da população mundial e muitas das pessoas que sofrem desse transtorno tem dificuldades em aderir ao tratamento. Sendo assim, se faz necessário o desenvolvimento de novos fármacos. Recentemente, muitos estudos têm demonstrado que disfunção mitocondrial, alterações em enzimas antioxidantes, dano oxidativo em proteína, lipídio e ao DNA são observados no TB. Além disso, evidências sugerem que o ritmo circadiano e ciclo sono/vigília estão envolvidos no TB e alterações desses ciclos podem levar a episódios maníacos. Com isso, a privação do sono em camundongos tem sido considerada um bom modelo animal de mania. Assim, esse trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos de N-acetilcisteína (NAC), deferoxamina (DFX) e a associação de ambas, sobre os parâmetros comportamentais em um modelo animal de mania induzido pela privação de sono em camundongos.

Metodologia

Foram utilizados camundongos adultos Black C57BL/6 alocados 5 por gaiola com água e comida à vontade. Os animais foram separados em 8 grupos (Privados + NAC, Privados+ DFX, Privados + NAC + DFX, Privados + Sal, Não-Privados + NAC, Não-Privados + DFX, Não-Privados + NAC + DFX, Não-Privados + Sal), com n=15 animais por grupo. Os camundongos foram submetidos a um tratamento com duração de 6 dias, em que receberam solução salina (NaCl 0.9%/ subcutânea- s.c), NAC (20mg/kg/ 3 injeções ao dia/ subcutânea- s.c), DFX (20mg/kg/ 1 injeção a cada 3 dias/ s.c) ou NAC (20mg/kg/ 3 injeções ao dia/ subcutânea- s.c) + DFX

(20mg/kg/ 1 injeção a cada 3 dias/ s.c). Os animais dos grupos Privados, no 6º dia às 19h foram alocados em 5 por caixa (38 x 31 x 17 cm) contendo 12 plataformas (3,5 cm de diâmetro) e uma lâmina de 1 cm de água fazendo com que os animais se obrigassem a permanecer nas plataformas, podendo ir de uma plataforma a outra se movimentando a vontade. Enquanto que os animais dos grupos não-privados permaneceram em condições normais. Durante 7 dias o tratamento ocorreu normalmente e no 8º dia, após 36 horas de privação, os animais foram submetidos ao teste de campo aberto onde foi avaliada a atividade locomotora (crossings).

Resultados e Discussão

Foram utilizados camundongos adultos Black C57BL/6 alocados 5 por gaiola com água e comida à vontade. Os animais foram separados em 8 grupos (Privados + NAC, Privados+ DFX, Privados + NAC + DFX, Privados + Sal, Não-Privados + NAC, Não-Privados + DFX, Não-Privados + NAC + DFX, Não-Privados + Sal), com n=15 animais por grupo. Os camundongos foram submetidos a um tratamento com duração de 6 dias, em que receberam solução salina (NaCl 0.9%/ subcutânea- s.c), NAC (20mg/kg/ 3 injeções ao dia/ subcutânea- s.c), DFX (20mg/kg/ 1 injeção a cada 3 dias/ s.c) ou NAC (20mg/kg/ 3 injeções ao dia/ subcutânea- s.c) + DFX (20mg/kg/ 1 injeção a cada 3 dias/ s.c). Os animais dos grupos Privados, no 6º dia às 19h foram alocados em 5 por caixa (38 x 31 x 17 cm) contendo 12 plataformas (3,5 cm de diâmetro) e uma lâmina de 1 cm de água fazendo com que os animais se obrigassem a permanecer nas plataformas, podendo ir de uma plataforma a outra se movimentando a vontade. Enquanto que os animais dos grupos não-privados permaneceram em condições normais. Durante 7 dias o tratamento ocorreu normalmente e no 8º dia, após 36 horas de privação, os animais foram

submetidos ao teste de campo aberto onde foi avaliada a atividade locomotora (crossings).

Conclusão

Esses resultados apontam para um possível efeito antimaniaco do tratamento crônico com a associação de antioxidantes, NAC e DFX, sendo eficazes na manutenção de sintomas do tipo maniaco. No entanto, são necessários mais estudos para delinear a ação dessas substâncias no TB.

Referências Bibliográficas

Armani F, Andersen ML, Andreatini R, Frussa-Filho R, Tufik S, Galduróz JC. Successful combined therapy with tamoxifen and lithium in a paradoxical sleep deprivation-induced mania model. *CNS Neuroscience & therapeutics*. 2012 Feb; 18(2):119-25.

Bauer IE1, Pascoe MC2, Wollenhaupt-Aguiar B3, Kapczinski F4, Soares JC5. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry Research*. 2014 Sep; 56C:18-27

Tufik S, Andersen ML, Bittencourt LR, Mello MT. Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research. *An Acad Bras Cienc*. 2009 Sep; 81(3):521-38

Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009 Aug; 33(6):1070-4.

Fonte Financiadora

UNESC, CNPq, FAPESC.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL E DE VIABILIDADE CELULAR EM CAMUNDONGOS PÓS-CONDICIONADOS COM NMDA E EXPOSTOS AO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO****FERREIRA, T. H. T., GARCEZ, M. L., SANTOS, N., BUDNI, J., BOECK, C. R.***taishferreira@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, neidianasantos@hotmail.com, jobudni@yahoo.com.br, cariboeck@hotmail.com***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMOS SUL CATARIENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: Neurolab***Palavras-chave: Traumatismo crânio-encefálico; pós-condicionamento; NMDA; memória; neuroproteção.***Introdução**

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é definido como qualquer lesão na cabeça de etiologia traumática e considerada uma das mais prevalentes causas de mortalidade e morbidade no mundo preponderante na população mais jovem (Leon-Carrion J, 2005). O TCE pode ser leve, moderado ou grave, dependendo da extensão dos danos ao cérebro. Seu resultado pode variar de recuperação completa à incapacidade permanente ou morte (Walker WC, 2005). Os sintomas mais prevalentes em sobreviventes de TCE são os déficits cognitivos, disfunções motoras (Nicholl J, 2009), distúrbios de humor, ansiedade, psicose e crises epiléticas (Schmitt R, 2005). Objetivos: O objetivo do presente projeto foi avaliar o efeito neuroprotetor na memória e viabilidade celular em córtex e hipocampo de camundongos submetidos ao TCE e pós-tratados com NMDA (75/mg/kg) 15 minutos ou 1 hora após o trauma.

Metodologia

Os camundongos albinos machos CF1 (30-40g), foram mantidos em um ciclo de claro e escuro de 12 horas, em temperatura constante ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Os camundongos foram submetidos ao trauma sob anestesia com O₂/N₂O (33%: 66%) por inalação e após foram submetidos ao modelo experimental de trauma causado pelo impacto de um peso de 50 g (Adelson PD, 1996). no crânio e após 15 minutos ou 1 hora foram tratados com N-metil-D-aspartato (75mg/Kg). Os ratos foram submetidos ao teste de reconhecimento de objetos 24 horas após o trauma e 48 horas após o comportamento os animais foram submetidos à eutanásia para retirada de estruturas cerebrais córtex cerebral e hipocampo. A viabilidade celular foi analisada pela atividade das desidrogenases.

Resultados e Discussão

No teste de reconhecimento de objetos, tanto o TCE quanto o pós-tratamento com NMDA per se causaram déficit na memória de reconhecimento de objetos dos camundongos, o pós-condicionamento 15 minutos após o trauma conseguiu reverter esse déficit de memória, porém o pós-condicionamento 1 hora após o trauma não conseguiu reverter o dano de reconhecimento de objetos observado nos animais. Na avaliação das desidrogenases o trauma reduziu a viabilidade celular no hipocampo de camundongos e o pós-condicionamento com N-metil-D-aspartato reverteu o dano causado pelo trauma, porém no córtex cerebral não houve diferença entre os grupos.

Conclusão

Observou-se que o pós-condicionamento com NMDA quando aplicado 15 minutos após o traumatismo protegeu os animais contra o déficit observado na memória de reconhecimento de objetos ocasionado pelo TCE. Além disso, observou-se que a diminuição da viabilidade celular induzida pelo TCE foi aumentada quando aplicado o pós-condicionamento com NMDA 15 minutos ou 1 hora após o trauma. Dessa forma, o presente estudo demonstra que o pós-condicionamento com NMDA foi neuroprotetor após TCE em camundongos. No entanto, estudos adicionais deverão ser realizados para elucidar de que forma o NMDA exerce seu mecanismo de neuroproteção.

Referências Bibliográficas

Adelson PD, Robichaud P, Hamilton RL, Kochanek, PM. A model of diffuse traumatic brain injury in the immature rat. *J Neurosurg* 1996; 85

Leon-Carrion J, Dominguez M, Mdel R, Barroso Y, Martin JM, Cabezas F. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2005; 8:197–202

Nicholl J, Lafrance W C. Neuropsychiatric Sequelae of Traumatic Brain Injury. *Semin Neuro* 2009; 29: 247-255

Schmitt R, Gomes R. Aspectos da interconsulta psiquiátrica em hospitais de trauma. *Psiquiatr* 2005; 27: 71-81

Walker WC, Seel RT, Curtiss G, Wardin DL. Headache after moderate and severe traumatic brain injury: a longitudinal analysis. *Arch Phy Med Rehabil* 2005; 86: 1793–800.

Fonte Financiadora

UNESC, CNPq, FUMDES

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO E DE VIABILIDADE CELULAR EM CAMUNDONGOS PÓS-CONDICIONADOS COM NMDA E EXPOSTOS AO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO****FERREIRA, T. H. T., GARCEZ, M. L., BUDNI, J., BOECK, C. R., SANTOS, N., ALVES, M. C.***taishferreira@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, jobudni@yahoo.com.br, cariboeck@hotmail.com, neidianasantos@hotmail.com, marciocorrea19@hotmail.com***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMOS SUL CATARIENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: Neurolab***Palavras-chave: Traumatismo crânio-encefálico; pós-condicionamento; NMDA; memória; neuroproteção.***Introdução**

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é definido como qualquer lesão na cabeça de etiologia traumática e considerada uma das mais prevalentes causas de mortalidade e morbidade no mundo preponderante na população mais jovem (Leon-Carrion J, 2005). O TCE pode ser leve, moderado ou grave, dependendo da extensão dos danos ao cérebro. Seu resultado pode variar de recuperação completa à incapacidade permanente ou morte (Walker WC, 2005). Os sintomas mais prevalentes em sobreviventes de TCE são os déficits cognitivos, disfunções motoras (Nicholl J, 2009), distúrbios de humor, ansiedade, psicose e crises epiléticas (Schmitt R, 2005). Objetivos: O objetivo do presente projeto foi avaliar o efeito neuroprotetor na memória e viabilidade celular em córtex e hipocampo de camundongos submetidos ao TCE e pós-tratados com NMDA (75/mg/kg) 15 minutos ou 1 hora após o trauma.

Metodologia

Os camundongos albinos machos CF1 (30-40g), foram mantidos em um ciclo de claro e escuro de 12 horas, em temperatura constante ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Os camundongos foram submetidos ao trauma sob anestesia com O₂/N₂O (33%: 66%) por inalação e após foram submetidos ao modelo experimental de trauma causado pelo impacto de um peso de 50 g (Adelson PD, 1996). no crânio e após 15 minutos ou 1 hora foram tratados com N-metil-D-aspartato (75mg/Kg). Os ratos foram submetidos ao teste de reconhecimento de objetos 24 horas após o trauma e 48 horas após o comportamento os animais foram submetidos à eutanásia para retirada de estruturas cerebrais córtex cerebral e hipocampo. A viabilidade celular foi analisada pela atividade das desidrogenases.

Resultados e Discussão

No teste de reconhecimento de objetos, tanto o TCE quanto o pós-tratamento com NMDA per se causaram déficit na memória de reconhecimento de objetos dos camundongos, o pós-condicionamento 15 minutos após o trauma conseguiu reverter esse déficit de memória, porém o pós-condicionamento 1 hora após o trauma não conseguiu reverter o dano de reconhecimento de objetos observado nos animais. Na avaliação das desidrogenases o trauma reduziu a viabilidade celular no hipocampo de camundongos e o pós-condicionamento com N-metil-D-aspartato reverteu o dano causado pelo trauma, porém no córtex cerebral não houve diferença entre os grupos.

Conclusão

Observou-se que o pós-condicionamento com NMDA quando aplicado 15 minutos após o traumatismo protegeu os animais contra o déficit observado na memória de reconhecimento de objetos ocasionado pelo TCE. Além disso, observou-se que a diminuição da viabilidade celular induzida pelo TCE foi aumentada quando aplicado o pós-condicionamento com NMDA 15 minutos ou 1 hora após o trauma. Dessa forma, o presente estudo demonstra que o pós-condicionamento com NMDA foi neuroprotetor após TCE em camundongos. No entanto, estudos adicionais deverão ser realizados para elucidar de que forma o NMDA exerce seu mecanismo de neuroproteção.

Referências Bibliográficas

Adelson PD, Robichaud P, Hamilton RL, Kochanek, PM. A model of diffuse traumatic brain injury in the immature rat. *J Neurosurg* 1996; 85.

Nicholl J, Lafrance W C. Neuropsychiatric Sequelae of Traumatic Brain Injury. *Semin Neuro* 2009; 29: 247-255 Leon-Carrion J, Dominguez M, Mdel R, Barroso Y, Martin JM, Cabezas F. *Epidemiology of*

Schmitt R, Gomes R. Aspectos da interconsulta psiquiátrica em hospitais de trauma. *Psiquiatr* 2005; 27: 71-81

traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2005; 8:197–202

Walker WC, Seel RT, Curtiss G, Wardin DL. Headache after moderate and severe traumatic brain injury: a longitudinal analysis. *Arch Phy Med Rehabil* 2005; 86: 1793–800.

Fonte Financiadora

UNESC, CNPq, FUMDES

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****PRIVAÇÃO MATERNA PRECOCE EM RATOS WISTAR MACHOS INDUZ, EM IDADE ADULTA, A SENSIBILIZAÇÃO PARA OS EFEITOS CETAMINA SOBRE A ATIVIDADE DA CREATINA QUINASE NO HIPOCAMPO E ATIVIDADE DA CADEIA RESPIRATÓRIA NO ESTRIADO**

CITADIN, S. A., ZUGNO, A. I., PACHECO, F. D., QUEVEDO, J., STRECK, E. L., CASTRO, A. A.

scitadin@hotmail.com, alz@unesc.net, felipedpacheco@hotmail.com, joq@unesc.net, emiliostreck@hotmail.com, adalba1@hotmail.com

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab***Palavras-chave: esquizofrenia; privação materna; cadeia respiratória mitocondrial, ciclo de Krebs, creatina quinase***Introdução**

O presente estudo investigou as alterações na cadeia mitocondrial respiratória, ciclo de Krebs e atividade da creatina quinase em ratos machos após privação materna e / ou tratamento de ketamina na idade adulta, a fim de esclarecer o papel da privação materna na fisiopatologia da esquizofrenia. Privação materna é um modelo animal bem estabelecido de interrupção do neurodesenvolvimento e cetamina de forma aguda em doses diferentes é utilizada como um modelo animal da sensibilização para causar as alterações esquizofrenia-like.

Metodologia

Ratos machos foram submetidos à privação materna por 180 minutos do 1º dia pós-natal para 10º dia pós-natal. Avaliamos a complexo mitocondrial I, II, II-III e IV da cadeia respiratória, enzimas do ciclo de Krebs e atividade da creatina quinase, no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado de prole masculina adulta, matematicamente privada ou não, que foram administrados com cetamina salina ou na sub-doses anestésicas (5mg/kg, 15 mg / kg e 25 mg / kg, ip).

Resultados e Discussão

Os resultados mostraram que a privação materna, por si só ou associado a cetamina em doses diferentes provoca aumento da atividade mitocondrial dos complexos II, II-III e IV em estruturas diferentes, mas não no complexo I. Cetamina 25mg/kg e / ou privação materna diminuem da atividade da creatina quinase no hipocampo, bem como ketamine 15mg / kg e 5mg/kg mais privação materna, mas não 5mg/kg cetamina e 15 mg / kg isoladamente. Finalmente,

enzima desidrogenase succinato do ciclo de Krebs teve um aumento da atividade no estriado pela cetamina de 25mg/kg, privação materna ou privação materna mais 5mg/kg de cetamina e 15 mg / kg, mas não a cetamina 5 mg / kg e 15 mg / kg isoladamente. Atividade desidrogenase Malato não teve alterações.

Conclusão

Estes resultados indicam que os ratos matematicamente privadas tornam-se mais sensíveis aos efeitos da cetamina que os controles, e privação materna é um fator que contribui para as alterações bioquímicas da esquizofrenia-like em modelos animais desta doença.

Referências Bibliográficas

- Bowlby, J. (1951). "Maternal care and mental health." *Bulletin of the World Health Organization* 3(3): 355-533.
- Brown, A. S. (2011). "The environment and susceptibility to schizophrenia." *Progress in neurobiology* 93(1): 23-58.
- Rezin, G. T., G. Amboni, et al. (2009). "Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders." *Neurochemical research* 34(6): 1021-1029.
- Ghedim, F. V., B. Fraga Dde, et al. (2012). "Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania." *Journal of psychiatric research* 46(12): 1569-1575.

Fonte Financiadora

CNPq, CAPES, FAPESC, UNESC.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ESTUDO DO EFEITO DA SENSIBILIZAÇÃO CRUZADA ENTRE CAFEÍNA E METILFENIDATO NO SISTEMA ADENOSINÉRGICO EM CÉREBRO DE RATOS WISTAR ADULTOS****BARCELLOS, A., SPILLERE, L., GARCEZ, M. L., BUDNI, J., BOECK, C.***amandaasbarcellos@gmail.com, liaspillere@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, josiane.budni@unescnet, crboeck@gmail.com***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências***Palavras-chave: Sensibilização cruzada; Metilfenidato; cafeína; adenosina; ecto-5'-nucleotidase; ratos.***Introdução**

Estudos prévios mostram que a administração crônica de cafeína na adolescência promove sensibilização cruzada com a administração aguda de metilfenidato na vida adulta (Antoniou et al., 1998). A cafeína é um antagonista não-seletivo para os receptores de adenosina do tipo A1 e, principalmente, A2A (Fredholm et al., 1999; Davis et al., 2003; Higdon e Frei, 2006). Ambos os receptores modulam o sistema dopaminérgico, local onde o metilfenidato atua produzindo seus efeitos estimulantes como um agonista indireto (Durwinnie e Masino, 2001).

Metodologia

Ratos Wistar machos (21 dias), foram tratados com solução de cafeína 0,3 g/L (Gasior et al., 2000) na garrafa de água (livre acesso) durante quatro semanas, após passarem por um período de suspensão da substância (washout) de 14 dias ingerindo água, no 15º dia os animais foram desafiados com metilfenidato i.p 1 mg/kg, 10mg/kg, ou solução salina.. Após 48 horas da administração do metilfenidato os animais foram mortos e o hipocampo e estriado foram dissecados para posterior análise da atividade de ecto-nucleotidases, pela hidrólise de ATP, ADP e AMP (1mM).

Resultados e Discussão

Não houve alteração na hidrólise de nucleotídeos no estriado em nenhum dos grupos em estudo, No hipocampo houve diminuição da hidrólise de ATP nos animais que ingeriram cafeína e foram tratados com metilfenidato 1 mg/kg, e a hidrólise do AMP diminuiu nos animais que ingeriram cafeína cronicamente e foram tratados com metilfenidato 1mg/kg e 10 mg/kg.

Conclusão

O uso crônico de cafeína no presente estudo pode ter gerado a adaptação do sistema

adenosinérgico diminuindo a hidrólise de AMP e induzindo conseqüentemente, a redução da adenosina, na presença de um desafio estimulador desse sistema como o metilfenidato.. Porém, adicionais estudos são necessários para avaliar esta interação.

Referências Bibliográficas

Antoniou K, Kafetzopoulos E, Papadopoulou-Daifoti Z, Hyphantis T, Marselos M. D-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998; 23(2):189-96.

Davis JM, Zhao Z, Stock HS, Mehl KA, Buggy J, Hand GA. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*2003; 284(2):399-404.

Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24:31-55.

Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):83-133.

Gasior M, Jaszyna M, Peters J, Goldberg SR. Changes in the ambulatory activity and discriminative stimulus effects of psychostimulant drugs in rats chronically exposed to caffeine: effect of caffeine dose. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 295:1101-11.

Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2006; 46(2):101-23.

Fonte Financiadora

UNESC

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ESTUDO DO EFEITO DA SENSIBILIZAÇÃO CRUZADA ENTRE CAFEÍNA E METILFENIDATO NO SISTEMA ADENOSINÉRGICO NO CÉREBRO DE RATOS WISTAR ADULTOS****BARCELLOS, A., SPILLERE, L., GARCEZ, M. L., BUDNI, J., BOECK, C. R.***amandaasbarcellos@gmail.com, liaspillere@hotmail.com, mi.lima.garcez@hotmail.com, jobudni@yahoo.com.br, cariboeck@hotmail.com***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências***Palavras-chave: Sensibilização cruzada; Metilfenidato; cafeína; adenosina; ecto-5 nucleotidase; ratos.***Introdução**

Estudos prévios mostram que a administração crônica de cafeína na adolescência promove sensibilização cruzada com a administração aguda de metilfenidato na vida adulta (Antoniou et al., 1998). A cafeína é um antagonista não-seletivo para os receptores de adenosina do tipo A1 e, principalmente, A2A (Fredholm et al., 1999; Davis et al., 2003; Higdon e Frei, 2006). Ambos os receptores modulam o sistema dopaminérgico, local onde o metilfenidato atua produzindo seus efeitos estimulantes como um agonista indireto (Durwinnie e Masino, 2001).

Metodologia

Ratos Wistar machos (21 dias), foram tratados com solução de cafeína 0,3 g/L (Gasior et al., 2000) na garrafa de água (livre acesso) durante quatro semanas, após passarem por um período de suspensão da substância (washout) de 14 dias ingerindo água, no 15º dia os animais foram desafiados com metilfenidato i.p 1 mg/kg, 10mg/kg, ou solução salina.. Após 48 horas da administração do metilfenidato os animais foram mortos e o hipocampo e estriado foram dissecados para posterior análise da atividade de ecto-nucleotidases, pela hidrólise de ATP, ADP e AMP (1mM).

Resultados e Discussão

Não houve alteração na hidrólise de nucleotídeos no estriado em nenhum dos grupos em estudo, No hipocampo houve diminuição da hidrólise de ATP nos animais que ingeriram cafeína e foram tratados com metilfenidato 1 mg/kg, e a hidrólise do AMP diminuiu nos animais que ingeriram cafeína cronicamente e foram tratados com metilfenidato 1mg/kg e 10 mg/kg.

Conclusão

O uso crônico de cafeína no presente estudo pode ter gerado a adaptação do sistema

adenosinérgico diminuindo a hidrólise de AMP e induzindo conseqüentemente, a redução da adenosina, na presença de um desafio estimulador desse sistema como o metilfenidato.. Porém, adicionais estudos são necessários para avaliar esta interação.

Referências Bibliográficas

Antoniou K, Kafetzopoulos E, Papadopoulou-Daifoti Z, Hyphantis T, Marselos M. D-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998; 23(2):189-96.

Davis JM, Zhao Z, Stock HS, Mehl KA, Buggy J, Hand GA. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*2003; 284(2):399-404.

Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24:31-55.

Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):83-133.

Gasior M, Jaszyna M, Peters J, Goldberg SR. Changes in the ambulatory activity and discriminative stimulus effects of psychostimulant drugs in rats chronically exposed to caffeine: effect of caffeine dose. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 295:1101-11.

Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2006; 46(2):101-23.

Fonte Financiadora

UNESC

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****EFEITOS DE N-ACETILCISTEÍNA E DEFEROXAMINA SOBRE O COMPORTAMENTO DE ANIMAIS SUBMETIDOS A UM MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO PELA PRIVAÇÃO DE SONO**

BORGES, J. L., ARENT, C. O., VALVASSORI, S. S., MARIOT, E., BIANCHINI, G., AMBONI, R. T., VARELA, R. B., RESENDE, W. R., QUEVEDO, J.

jelopesborges@gmail.com, camilaarent@hotmail.com, samirasv@yahoo.com.br, edimilsonmariot@hotmail.com, gui.b._@hotmail.com, rafaamboni@hotmail.com, roger.varela@hotmail.com, rwresende@hotmail.com, joq@unesnet

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurociências

Palavras-chave: transtorno bipolar, privação do sono, antioxidantes, NAC, DFX.

Introdução

O Transtorno Bipolar (TB) é uma psicopatologia grave caracterizada por alterações do humor que se alternam entre episódios maníacos, depressivos e mistos. O TB acomete 2% da população mundial e muitas das pessoas que sofrem desse transtorno tem dificuldades em aderir ao tratamento. Sendo assim, se faz necessário o desenvolvimento de novos fármacos. Recentemente, muitos estudos têm demonstrado que disfunção mitocondrial, alterações em enzimas antioxidantes, dano oxidativo em proteína, lipídio e ao DNA são observados no TB. Além disso, evidências sugerem que o ritmo circadiano e ciclo sono/vigília estão envolvidos no TB e alterações desses ciclos podem levar a episódios maníacos. Com isso, a privação do sono em camundongos tem sido considerada um bom modelo animal de mania. Assim, esse trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos de N-acetilcisteína (NAC), deferoxamina (DFX) e a associação de ambas, sobre os parâmetros comportamentais em um modelo animal de mania induzido pela privação de sono em camundongos.

Metodologia

Foram utilizados camundongos adultos Black C57BL/6 alocados 5 por gaiola com água e comida à vontade. Os animais foram separados em 8 grupos (Privados + NAC, Privados+ DFX, Privados + NAC + DFX, Privados + Sal, Não-Privados + NAC, Não-Privados + DFX, Não-Privados + NAC + DFX, Não-Privados + Sal), com n=15 animais por grupo. Os camundongos foram submetidos a um tratamento com duração de 6 dias, em que receberam solução salina (NaCl 0.9%/ subcutânea- s.c), NAC (20mg/kg/ 3 injeções ao dia/ subcutânea- s.c), DFX (20mg/kg/ 1 injeção a cada 3 dias/ s.c) ou NAC (20mg/kg/ 3 injeções ao dia/ subcutânea- s.c) + DFX

(20mg/kg/ 1 injeção a cada 3 dias/ s.c). Os animais dos grupos Privados, no 6º dia às 19h foram alocados em 5 por caixa (38 x 31 x 17 cm) contendo 12 plataformas (3,5 cm de diâmetro) e uma lâmina de 1 cm de água fazendo com que os animais se obrigassem a permanecer nas plataformas, podendo ir de uma plataforma a outra se movimentando a vontade. Enquanto que os animais dos grupos não-privados permaneceram em condições normais. Durante 7 dias o tratamento ocorreu normalmente e no 8º dia, após 36 horas de privação, os animais foram submetidos ao teste de campo aberto onde foi avaliada a atividade locomotora (crossings).

Resultados e Discussão

A administração dos antioxidantes, NAC, DFX ou sua associação, não alteraram os parâmetros comportamentais nos grupos controles. No entanto, a privação de sono por 36 horas induziu comportamento do tipo maníaco em ratos, caracterizado pela hiperlocomoção. Este parâmetro foi prevenido pela administração associada de NAC e DFX. No entanto, a administração isolada desses antioxidantes não preveniu a hiperlocomoção induzida pelo modelo.

Conclusão

Esses resultados apontam para um possível efeito antimaníaco do tratamento crônico com a associação de antioxidantes, NAC e DFX, sendo eficazes na manutenção de sintomas do tipo maníaco. No entanto, são necessários mais estudos para delinear a ação dessas substâncias no TB.

Referências Bibliográficas

Armani F, Andersen ML, Andreatini R, Frussa-Filho R, Tufik S, Galduróz JC. Successful combined therapy with tamoxifen and lithium in a paradoxical sleep deprivation-induced mania

model. CNS Neuroscience & therapeutics. 2012
Feb; 18(2):119-25.

Bauer IE1, Pascoe MC2, Wollenhaupt-Aguiar B3,
Kapczinski F4, Soares JC5. Inflammatory
mediators of cognitive impairment in bipolar
disorder. Journal of Psychiatry Research. 2014
Sep; 56C:18-27

Tufik S, Andersen ML, Bittencourt LR, Mello MT.
Paradoxical sleep deprivation: neurochemical,
hormonal and behavioral alterations. Evidence
from 30 years of research. An Acad Bras Cienc.
2009 Sep;81(3):521-38

Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M,
Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar
disorder subtypes: a comparative study. Progress
in Neuro-psychopharmacology & Biological
Psychiatry. 2009 Aug; 33(6):1070-4.

Fonte Financiadora

UNESC, CNPq, FAPESC.

Oral - Pesquisa

Saúde - Neurociências

ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 PREVINE O AUMENTO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE INDUZIDA PELA CETAMINA EM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA

DAMÁZIO, L. S., ZUGNO, A. I., CANEVER, L.

louyse3@hotmail.com, alz@unesc.net, larantr@yahoo.com.br

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab/esquizofrenia

Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; ômega-3; sistema colinérgico; acetilcolinesterase.

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico debilitante que está diretamente relacionada à disfunção no sistema colinérgico. A prevenção precoce tem sido um importante alvo para melhores resultados a longo prazo. Assim, este estudo objetivou investigar o efeito protetor do ômega-3 na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em estruturas cerebrais no modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Metodologia

Ratos Wistar machos jovens (30 dias) receberam suplementação de ômega-3 ou veículo por gavagem (v.o.) uma vez ao dia durante 21 dias. A partir do 15º dia de suplementação, foi administrada cetamina ou salina por 7 dias consecutivos, na dose de 25mg/kg intraperitonealmente (i.p.), a fim de mimetizar os sintomas da esquizofrenia. Os ratos foram decapitados e as estruturas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) removidas para determinação da atividade e expressão gênica da AChE.

Resultados e Discussão

Os resultados apontam que a cetamina aumentou a atividade da AChE no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado. O ômega-3 associado à cetamina, por sua vez, reduziu a atividade desta enzima indicando um mecanismo protetor parcial da suplementação com ômega-3. Os dados também apontam que não houve nenhum efeito da cetamina ou ômega-3 na expressão da AChE.

Conclusão

Por meio desses achados, concluiu-se que a suplementação com ômega-3 reduziu a atividade da AChE em todas as estruturas cerebrais analisadas. Desse modo, este estudo fornece evidências convincentes de que a cetamina e o ômega-3 exercem efeito no sistema colinérgico,

podendo estar associados à fisiopatologia da esquizofrenia. Reforça-se, no entanto, a necessidade de novas pesquisas para estabelecer os mecanismos associados a este efeito.

Referências Bibliográficas

- Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(6):510-22. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00986-0
- Gama C.S., Canever L., Panizzutti B., Gubert C., Stertz L., Massuda R., Pedrini M., de Lucena D.F., Luca R.D., Fraga D.B., Heylmann A.S., Deroza P.F., Zugno A.I. 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. *Schizophr Res*. 2012; 141(2-3):162-7. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.002.
- Khan M.M., Evans D.R., Gunna V., Scheffer R.E., Parikh V.V., Mahalik S.P. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2002; 58(1):1-10.
- Moreira J.D., Knorr L., Thomazi A.P., Simão F., Battú C., Oses J.P., Gottfried C., Wofchuk S., Salbego C., Souza D.O., Perry M.L., Vinadé L. Dietary omega-3 fatty acids attenuate cellular damage after a hippocampal ischemic insult in adult rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2010. 21(4): p. 351-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.013.
- studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 1998. 24(3): 325-341.

Reddy R.D., Keshavan M.S. and Yao J.K. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline. *Schizophrenia bulletin*, 2004. 30(4): 901-911.

Voss, B., Thienel R., Leucht S., Kircher T. Therapy of cognitive deficits in schizophrenia with acetylcholinesterase inhibitors. A systematic overview. *Der Nervenarzt*, 2008. 79(1): p. 47-8, 50-2, 54-59.

Yao J.K., Sistilli C.G. and van Kammen D.P. Membrane polyunsaturated fatty acids and CSF cytokines in patients with schizophrenia. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids, 2003. 69(6): 429-436. doi: 10.1016/j.plefa.2003.08.015

Zugno A.I., Julião R.F., Budni J., Volpato A.M., Fraga D.B., Pacheco F.D., Deroza P.F., Luca R.D., de Oliveira M.B., Heylmann A.S., Quevedo J. Rivastigmine reverses cognitive deficit and acetylcholinesterase activity induced by ketamine in an animal model of schizophrenia. *Metabolic brain disease*, 2013.28(3):501-508. doi: 10.1007/s11011-013-9417-z

Fonte Financiadora

CNPq, CAPES, FAPESC e UNESC.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 PREVINE O AUMENTO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE INDUZIDA PELA CETAMINA EM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA****DAMÁZIO, L. S., ZUGNO, A. I., CANEVER, L.***louyse3@hotmail.com, alz@unesc.net, larantr@yahoo.com.br***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**
Laboratório / Grupo de Pesquisa: neurolab/esquizofrenia*Palavras-chave: Esquizofrenia; cetamina; ômega-3; sistema colinérgico; acetilcolinesterase.***Introdução**

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico debilitante que está diretamente relacionada à disfunção no sistema colinérgico. A prevenção precoce tem sido um importante alvo para melhores resultados a longo prazo. Assim, este estudo objetivou investigar o efeito protetor do ômega-3 na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em estruturas cerebrais no modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina.

Metodologia

Ratos Wistar machos jovens (30 dias) receberam suplementação de ômega-3 ou veículo por gavagem (v.o.) uma vez ao dia durante 21 dias. A partir do 15º dia de suplementação, foi administrada cetamina ou salina por 7 dias consecutivos, na dose de 25mg/kg intraperitonealmente (i.p.), a fim de mimetizar os sintomas da esquizofrenia. Os ratos foram decapitados e as estruturas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e estriado) removidas para determinação da atividade e expressão gênica da AChE.

Resultados e Discussão

Os resultados apontam que a cetamina aumentou a atividade da AChE no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado. O ômega-3 associado à cetamina, por sua vez, reduziu a atividade desta enzima indicando um mecanismo protetor parcial da suplementação com ômega-3. Os dados também apontam que não houve nenhum efeito da cetamina ou ômega-3 na expressão da AChE.

Conclusão

Por meio desses achados, concluiu-se que a suplementação com ômega-3 reduziu a atividade da AChE em todas as estruturas cerebrais analisadas. Desse modo, este estudo fornece evidências convincentes de que a cetamina e o ômega-3 exercem efeito no sistema colinérgico,

podendo estar associados à fisiopatologia da esquizofrenia. Reforça-se, no entanto, a necessidade de novas pesquisas para estabelecer os mecanismos associados a este efeito.

Referências Bibliográficas

Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(6):510-22. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00986-0

Gama C.S., Canever L., Panizzutti B., Gubert C., Stertz L., Massuda R., Pedrini M., de Lucena D.F., Luca R.D., Fraga D.B., Heylmann A.S., Deroza P.F., Zugno A.I. 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. *Schizophr Res*. 2012; 141(2-3):162-7. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.002.

Khan M.M., Evans D.R., Gunna V., Scheffer R.E., Parikh V.V., Mahalik S.P. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2002; 58(1):1-10.

Moreira J.D., Knorr L., Thomazi A.P., Simão F., Battú C., Osés J.P., Gottfried C., Wofchuk S., Salbego C., Souza D.O., Perry M.L., Vinadé L. Dietary omega-3 fatty acids attenuate cellular damage after a hippocampal ischemic insult in adult rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2010. 21(4): p. 351-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.013.

studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 1998. 24(3): 325-341.

Reddy R.D., Keshavan M.S. and Yao J.K. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline. *Schizophrenia bulletin*, 2004. 30(4): 901-911.

Voss, B., Thienel R., Leucht S., Kircher T. Therapy of cognitive deficits in schizophrenia with acetylcholinesterase inhibitors. A systematic overview. *Der Nervenarzt*, 2008. 79(1): p. 47-8, 50-2, 54-59.

Yao J.K., Sistilli C.G. and van Kammen D.P. Membrane polyunsaturated fatty acids and CSF cytokines in patients with schizophrenia. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids, 2003. 69(6): 429-436. doi: 10.1016/j.plefa.2003.08.015

Zugno A.I., Julião R.F., Budni J., Volpato A.M., Fraga D.B., Pacheco F.D., Deroza P.F., Luca R.D., de Oliveira M.B., Heylmann A.S., Quevedo J. Rivastigmine reverses cognitive deficit and acetylcholinesterase activity induced by ketamine in an animal model of schizophrenia. *Metabolic brain disease*, 2013.28(3):501-508. doi: 10.1007/s11011-013-9417-z

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****BUTIRATO DE SÓDIO E ESTABILIZADORES DE HUMOR BLOQUEIAM A HIPERLOCOMOÇÃO INDUZIDA POR OUABAÍNA E AUMENTAM OS NÍVEIS HIPOCAMPAIS DE BDNF, NGF E GDNF EM RATOS WISTAR****BIANCHINI, G., VARELA, R., VALVASSORI, S., BORGES, J. L., MARIOT, E., PONT, G. C. D., QUEVEDO, J.***gui.b_@hotmail.com, roger.varela@hotmail.com, samiasv@yahoo.com.br, jelopesborges@gmail.com, edimilsonmariot@hotmail.com, gustavodalpont@unesc.net, joq@unesc.net***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: Laboratório de neurociências***Palavras-chave: BDNF, NGF, GDNF, ouabaína, histona deacetilase***Introdução**

Transtorno bipolar (TB), caracterizado por alterações de humor, incluindo episódios maníacos e depressivos, é um dos transtornos psiquiátricos mais graves, afetando cerca de 1% a 3% da população mundial. Desde sua descoberta, o Lítio (Li) é o único fármaco considerado estabilizador de humor, porém, apesar do tratamento adequado, alguns pacientes continuam apresentando episódios recorrentes de humor, sintomas residuais e comprometimento funcional. Alguns estudos pré-clínicos têm demonstrado que inibidores de histona deacetilase (HDAC) podem agir sobre comportamentos do tipo maníaco. As neurotrofinas têm sido consideradas importantes mediadores na fisiopatologia do TB. O presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do lítio (Li), valproato (VPA) e butirato de sódio (BS), um inibidor HDAC, sobre BDNF, NGF e GDNF no hipocampo de ratos submetidos a um modelo animal de mania induzido por ouabaína.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos, provenientes do biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Todos os procedimentos foram realizados com aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da UNESC. Os ratos foram submetidos a uma cirurgia estereotáxica, na qual foi implantado uma cânula no ventrículo lateral. Após três dias de recuperação, os animais receberam uma injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína ou aCSF (grupo controle) e após a injeção ICV, os animais foram tratados durante sete dias com injeções intraperitoneais (IP) diárias de Li, VPA ou BS. 24 horas após a última injeção, os animais foram submetidos ao teste de campo aberto, para avaliação da atividade locomotora e logo após foram eutanasiados e o cérebro dissecado em

hipocampo para posterior análise dos níveis de BDNF, NGF e GDNF, através de kit ELISA.

Resultados e Discussão

A administração ICV de OUA aumentou a atividade locomotora dos ratos no teste comportamental e Li, VPA e BS reverteram a hiperlocomção causada pela OUA. Li, VPA e BS, quando administrados sozinhos, não causaram alteração comportamental, indicando que o efeito desses estabilizadores de humor não está associado com sedação. A administração de OUA diminuiu os níveis de BDNF, NGF e GDNF no hipocampo dos ratos. O tratamento com o Li e BS, reverteram o dano nos níveis de BDNF causados pela OUA, porém, o tratamento com VPA não foi eficaz nesse parâmetro. A diminuição dos níveis de NGF e GDNF foi revertida após a administração de Li, VPA e BS. Além disso, Li, VPA e BS sozinhos aumentaram os níveis hipocampais de NGF e GDNF dos animais.

Conclusão

Nossos dados apoiam a ideia de que os fatores neurotróficos tem um papel na ação terapêutica de Li, VPA e BS. Uma vez que essas moléculas tem ações e/ou células-alvo distintas, uma hipótese é que Li, VPA e BS podem melhorar os sintomas do TB através da modulação de neurotrofinas. Esta hipótese corrobora com as descobertas recentes que a baixa expressão de BDNF, NGF e GDNF podem estar associados a episódios maníacos e depressivos do BD.

Referências Bibliográficas

Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. *Med Clin North Am* 2001; 85(3):645-661.

Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381:1672-1682.

Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(2):209-224.

Zarate CA Jr, Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59(11):1006-1020.

Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35:70-74.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC e UNESC

Oral/Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****MENINGITE NEONATAL OCACIONADA POR *Escherichia coli* K1 CAUSA PREJUÍZO A MEMÓRIA E APRENDIZAGEM NA VIDA ADULTA**

MOREIRA, A. P., DAGOSTIN, V. S., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., JORNADA, L. K., VILELA, M. C., TEIXEIRA, A. L., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T.

anamoreira@unesc.net, vsd@unesc.net, jsg@unesc.net, lutisimoes@unesc.net, lucianojornada@globo.com, marciavilela@gmail.com, jsg@unesc.net, quevedo@unesc.net, tba@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: laboratório de microbiologia experimental

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

Introdução

A meningite causada por *Escherichia coli* é uma importante causa de morbidade e mortalidade em recém nascidos em todo o mundo (KIM, 2012). Esse microrganismo replica-se rapidamente dentro do espaço subaracnóide concomitantemente com a liberação dos produtos bacterianos, que são altamente imunogênicos podendo levar a um aumento da resposta inflamatória do hospedeiro (BARICHELLO, et al, 2013; SELLNER, 2010). Mediadores pró-inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina - 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 e IL-10 estão envolvidas na fisiopatologia da meningite bacteriana (VAN FURTH et al, 1996). Nosso objetivo foi investigar os níveis de citocinas/quimiocinas, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), integridade de barreira hematoencefálica (BHE) e parâmetros comportamentais em ratos Wistar neonatos submetidos ao modelo experimental de meningite por *E. coli*.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos neonatos, pesando entre 15 e 20g. Em diferentes tempos após a indução da meningite, os animais foram mortos, e as amostras cerebrais e LCR foram imediatamente armazenadas. O sobrenadante foi analisado por teste ELISA. A expressão dos níveis de BDNF foi avaliada segundo a descrição de Lowry et al (1951). A integridade da BHE foi avaliada através do extravasamento do corante azul de Evans. Os testes comportamentais de habituação ao campo aberto, esquiva inibitória simples e esquiva inibitória de treinos contínuos, foram realizados nos ratos adultos sobreviventes a meningite na infância.

Resultados e Discussão

No hipocampo, houve um aumento nos níveis de IL-4 e IL-10 em 96 horas após a indução no grupo

meningite; os níveis de IL-6 foram aumentados em 12, 48 e 96 horas, quando comparados ao grupo controle; os níveis de BDNF foram aumentados em 6, 24, 48 e 96 horas após a indução da meningite. Nossos resultados mostraram que tanto os níveis de CINC-1, quanto a expressão de TNF- α , tiveram um aumento em 6 horas após a indução, permanecendo assim até 96 horas. No LCR, os níveis de TNF- α , foram aumentados as 6 horas, que se manteve até as 96 horas após a indução. Nos testes de habituação ao campo aberto e esquiva inibitória de treino simples, o grupo controle apresentou diferença entre as sessões treino e teste, ao contrário do grupo meningite, que apresentou dano a memória; no teste de esquiva inibitória de treinos contínuos, observamos que ambos os grupos apresentaram memória aversiva quando comparados a sessão treino. Na avaliação da permeabilidade da BHE, houve quebra da BHE em 12 e 18 horas no hipocampo e em 6, 12, 18 e 24 horas no córtex, após a indução da meningite.

Conclusão

Embora existam limitações no modelo animal de meningite bacteriana, esse continua a fornecer a base para estudos sobre a fisiopatologia, no entanto, seus resultados devem ser interpretados com cautela, antes de correlacionar às observações clínicas.

Referências Bibliográficas

Barichello, T., Fagundes, G.D., Generoso, J.S., Elias, S.G., Simoes, L.R., Teixeira, A.L. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J. Med. Microbiol.*, v. 62; p. 1781-1789, 2013

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

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*, v. 193, p. 265-275, 1951.

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.

Van Furth, A.M., Roord, J.J., Van Furth, R. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infect. Immun*, v. 64, p. 4883-4890, 1996.

Fonte Financiadora

Agradecemos a UNESC, INCT- MT, CNPq, FAPESC e a LOREAL pelo apoio financeiro.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****IL-1 TRATAMENTO ANTAGONISTA DO RECEPTOR IMPEDE COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA MENINGITE PNEUMOCÓCICA EXPERIMENTAL**

GOULARTE, J. A., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., CERETTA, R. A., DOMINGUINI, D., COMIM, C. M., PETRONILHO, F., VILELA, M. C., TEIXEIRA, A. L., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T.

jessicag@unesc.net, jsg@unesc.net, lutisimo@unesnet, rce@unesc.net, diogo_dominguini@hotmail.com, jsg@unesc.net, fabriciapetronilho@yahoo.com.br, jsg@unesc.net, jsg@unesc.net, joq@unesc.net, tba@unesnet

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

Laboratório / Grupo de Pesquisa: laboratório microbiologia experimental

Palavras-chave: meningite pneumocócica, citocinas, quimiocinas, BDNF, comportamento

Introdução

A meningite bacteriana é caracterizada por uma intensa inflamação no espaço subaracnóideo e ventricular (1, 2). Esta inflamação gera uma exacerbada resposta imune lesionando o tecido neuronal e causando prejuízos de aprendizagem e memória (3, 4). Componentes bacterianos são altamente imunogênicos e podem provocar uma reação inflamatória no hospedeiro (5). Altas concentrações de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 e IL-10 são normalmente encontradas em pacientes com meningite bacteriana (6). No presente estudo, foram avaliados os efeitos de um antagonista do receptor IL-1 β (IL-1Ra) na memória, níveis de citocinas e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), em cérebro de ratos Wistar submetidos à meningite pneumocócica.

Metodologia

Ratos machos adultos foram divididos em quatro grupos: controle, controle tratado com IL-1Ra, meningite e meningite tratados com IL-1Ra, os animais receberam uma suspensão de *Streptococcus pneumoniae* ou Líquido cefalorraquidiano artificial nas concentrações de 10 μ l. Dez dias após a indução os animais foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao corpo aberto, reconhecimento de objetos e esQUIVA inibitória, após a realização dos testes os animais foram mortos e a estrutura hipocampo retirada para dosagens de citosinas e BDNF.

Resultados e Discussão

Na tarefa de campo aberto, o grupo meningite não apresentou diferenças na atividade motora e exploratória entre as sessões treino e as sessões teste, apresentando dano de memória. No entanto, os animais que receberam tratamento adjuvante com IL-1Ra houve prevenção na memória de habituação. No teste de

reconhecimento de objetos o grupo meningite apresentou dano na memória de reconhecimento. No entanto, o tratamento adjuvante com IL-1Ra preveniu dano na memória no grupo meningite/IL-1Ra, durante os testes de retenção a longo prazo. Na tarefa de esQUIVA inibitória, o grupo meningite apresentou prejuízo de memória aversiva. No entanto, os animais que receberam tratamento com IL-1Ra demonstraram memória aversiva. Os níveis de IL-4, IL-6, IL-10 e de BDNF foram aumentados nos grupos meningite e meningite/IL-1Ra e os níveis de IL-1 β foram reduzidos no grupo meningite/IL-1Ra em comparação com o grupo meningite.

Conclusão

Estes resultados ilustram a atividade anti-inflamatória do antagonista do receptor IL-1Ra e os seus efeitos neuroprotetores contra os déficits comportamentais na meningite pneumocócica experimental.

Referências Bibliográficas

1. Bellac CL, Coimbra RS, Christen S, Leib SL. Pneumococcal meningitis causes accumulation of neurotoxic kynurenine metabolites in brain regions prone to injury. *Neurobiology of Disease*. 2006;24(2):395-402.
2. Somand D, Meurer W. Central nervous system infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(1):89-100.
3. Irazuzta J, Pretzlaff RK, DeCourten-Myers G, Zemlan F, Zingarelli B. Dexamethasone decreases neurological sequelae and caspase activity. *Intensive Care Med*. 2005;31(1):146-50.
4. Nau R, Soto A, Bruck W. Apoptosis of neurons in the dentate gyrus in humans suffering from bacterial meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58(3):265-74.

5. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):683-94.

6. Klein M, Koedel U, Pfister HW. Oxidative stress in pneumococcal meningitis: a future target for adjunctive therapy? *Prog Neurobiol*. 2006;80(6):269-80.

Fonte Financiadora

Agradecemos a UNESC, INCT- MT, CNPq, FAPESC e a LOREAL pelo apoio financeiro.

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ÁCIDO FÓLICO IMPEDE O COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM MODELO EXPERIMENTAL DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA**

FREITAS, A., GENEROSO, J. S., SIMÕES, L. R., STECKERT FILHO, Á., MOREIRA, A. P., DOMINGUINI, D., GUBERT, C., FERRARI, P., KAPCZINSKI, F., JORNADA, L., DANIELSKI, L. G., PETRONILHO, F., BUDNI, J., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T.

alf@unesc.net, jsg@unesc.net, lutisimo@unesc.net, alvaro@live.de, anamoreira@unesc.net, dominguini@gmail.com, gubert.cm@gmail.com, pa.ferrari@unesc.net, kapcz@terra.com.br, lucianojornada@globo.com, jsg@unesc.net, fabriciapetronilho@yahoo.com.br, jobudni@yahoo.com.br, quevedo@unesc.net, tba@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: laboratório de microbiologia experimental

Palavras-chave: ácido fólico; meningite; memória; citocinas

Introdução

A meningite bacteriana é uma doença que afeta o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) (Brouwer et al., De 2010), caracterizada por uma infecção aguda e purulenta das meninges, afetando a pia mater, a aracnóide, e o espaço subaracnóide (Van de Beek et al., 2006). O ácido fólico é um co-fator no metabolismo de um carbono que promove a restauração da metionina a partir da preservação mediada pela homocisteína da integridade neuronal (Kronenberg et al., 2009), desempenhando um papel importante na neuroplasticidade e a preservação da integridade neuronal. No presente estudo, foi avaliada a influência do ácido fólico sobre a memória, dano oxidativo, defesa enzimática, e expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em meningite pneumocócica experimental.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar adultos (250g-350g), provenientes da colônia do biotério. Todos os procedimentos cirúrgicos e inoculação bacteriana foram realizados sob efeito de anestesia. Os animais receberam 10 µL de líquido cefalorraquidiano artificial (LCR) (grupo controle) ou volume equivalente de suspensão de *S. pneumoniae* (grupo meningite). O ácido fólico foi administrado via oral, numa dose de 10 ou 50 mg/kg durante sete dias. Os animais foram divididos em seis grupos: controle, controle + 10 mg/kg e controle + 50 mg/kg, meningite, meningite + 10 mg/kg e meningite + 50 mg/kg. Após a indução os animais foram submetidos aos testes comportamentais de habituação a campo aberto e esQUIVA inibitória, após o término do teste os animais foram eutanasiados e suas amostras cerebrais foram armazenadas a -80 °C para análises bioquímicas. Foram investigados dano oxidativo e expressão de BDNF.

Resultados e Discussão

No teste de habituação ao campo aberto, os animais que receberam o ácido fólico, 10 mg e 50 mg, tiveram uma redução no número de cruzamentos e levantamentos na sessão teste, quando comparado a sessão treino, demonstrando memória de habituação. Durante uma tarefa de esQUIVA inibitória houve uma diferença significativa entre as sessões treino e teste, demonstrando memória aversiva. No hipocampo, a expressão de BDNF diminuiu no grupo de meningite; no entanto, o tratamento adjuvante com 10 mg/kg de ácido fólico aumentou a expressão de BDNF; diminuiu a peroxidação lipídica, carbonilação de proteínas, níveis de nitrato/nitrito e atividade da mieloperoxidase e aumentou a atividade da superóxido dismutase. No córtex frontal, o tratamento adjuvante com 10 mg/kg de ácido fólico levou à diminuição da peroxidação lipídica e carbonilação de proteínas.

Conclusão

Há um interesse substancial do ácido fólico e seu potencial papel terapêutico no sistema nervoso central. Aqui, o tratamento adjuvante com vitamina B9 preveniu prejuízo de memória em meningite pneumocócica experimental.

Referências Bibliográficas

- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D (2010) Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews* 23 (3):467-492
- Kronenberg G, Colla M, Endres M (2009) Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease. *Curr Mol Med* 9 (3):315-323
- Van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M (2002) Cognitive impairment in adults with good recovery

after bacterial meningitis. J Infect Dis 186
(7):1047-1052

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC e UNESC

Oral - Pesquisa

Saúde - Neurociências

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

TASHIRO, M. H., GONÇALVES, J. C. N., GENEROSO, J. S., GOULARTE, J. A., VUOLO, F., VILELA, M. C., PETRONILHO, F., TEIXEIRA, A. L., QUEVEDO, J., BARICHELLO, T.

michaelhikaru@hotmail.com, joaocarlos@openlink.com.br, jsg@unesc.net, jessicag@unesc.net, francielivuolo@hotmail.com, jsg@unesc.net, fabriciapetronilho@yahoo.com.br, jsg@unesc.net, quevedo@unesc.net, tba@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

Laboratório / Grupo de Pesquisa: laboratório de microbiologia experimental

Palavras-chave: BDNF; ceftriaxona; daptomicina; meningite; *Streptococcus pneumoniae*

Introdução

A meningite pneumocócica é associada com sequelas neurológicas, tais como, aprendizagem e perda de memória. Recentemente um antibiótico bacteriostático foi investigado para minimizar a resposta inflamatória do hospedeiro e impedir o dano cognitivo. No presente estudo, comparamos o tratamento com daptomicina (DPTO) e com ceftriaxona (CFX) sobre a reação inflamatória e a integridade da Barreira Hematoencefálica (BHE) na meningite pneumocócica experimental.

Metodologia

No primeiro passo, os animais receberam uma injeção na cisterna magna de 10 µL de líquido cefalorraquidiano (LCR) artificial estéril (grupo controle) ou suspensão de *Streptococcus pneumoniae* (grupo meningite) e foram tratados com CFX ou DPTO após 18 horas e mortos às 18, 20, 24, 36 e 40 horas. No segundo passo, os animais receberam CFX ou DPTO durante 7 dias e foram mortos 10 dias após a indução. O hipocampo, córtex frontal e LCR foram isolados para avaliação dos níveis de BDNF, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 e CINC-1. Na terceira etapa: os animais receberam por injeção intracisternal 10 µL de suspensão de *S. pneumoniae* ou LCR artificial, e foram tratados com dose única de CFX ou DTPO para avaliação da integridade da BHE.

Resultados e Discussão

No primeiro passo: os níveis de TNF- α , IL-6, IL-10 e BDNF no hipocampo não foram significativamente diferentes entre os tratamentos, no entanto, os níveis IL-4 e CINC-1 diminuíram no grupo CFX. No córtex frontal, os níveis de TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 e BDNF não foram diferentes entre os dois tratamentos.

Apenas os níveis de CINC-1 diminuíram no tratamento com CFX em 40 horas. No segundo passo: os níveis de TNF- α , IL-6, IL-10, CINC-1 e BDNF no hipocampo não foram significativamente diferentes entre os dois tratamentos, no entanto, os níveis de IL-4 diminuíram no tratamento com CFX. No terceiro passo: Ambos os tratamentos protegeram contra a quebra da BHE. Não houve diferença significativa na produção de citocinas.

Conclusão

Existem evidências sobre o efeito protetor neural com DPTO no tratamento da meningite pneumocócica experimental. Novos estudos são necessários para oferecer um melhor entendimento sobre o mecanismo envolvido nesta proteção cerebral.

Referências Bibliográficas

- Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(5):317-28.
- Kelesidis T. The Interplay between Daptomycin and the Immune System. *Front Immunol* 2014; 5:52.
- Barichello T, Goncalves JC, Generoso JS, et al. Attenuation of cognitive impairment by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in Wistar rats submitted to pneumococcal meningitis. *BMC Neurosci* 2013; 14(42):1471-2202.
- Smith SL, Hall ED. Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 1996; 13(1):1-9.

Fonte Financiadora

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

Oral - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE BDNF, ENOLASE E S100 BETA EM SORO DE PACIENTES COM DISTROFIA MIOTÔNICA DE STEINERT****JEREMIAS, G. C.***gabi_jelemias@hotmail.com***Instituição: UNESC - UNESC****Laboratório / Grupo de Pesquisa:***Palavras-chave: distrofia muscular de Steinert, BDNF, cérebro***Introdução**

A Distrofia Muscular de Steinert (SMD) é a forma mais comum de Distrofia Muscular adulta e é uma doença autossômica dominante envolvendo músculos esqueléticos, coração, pulmões, trato gastrointestinal, osso, pele e Sistema Nervoso Central e Periférico. A SMD é causada por uma mutação no gene DMPK. Alguns estudos mostram que pacientes com DMP apresentam déficit cognitivo, no entanto, os mecanismos ainda não estão claros. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de BDNF, Enolase e S100b, consideradas como biomarcadores de lesão cerebral, em pacientes com SMD

Metodologia

Participaram do estudo 11 pacientes com diagnóstico de SMD da ASCADIM e 11 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo sem doenças neurológicas e neuromusculares. O sangue periférico foi coletado para avaliar os níveis de BDNF, Enolase e S100b.

Resultados e Discussão

Os pacientes com SMD apresentaram níveis significativamente baixos de BDNF quando comparado com o grupo controle. Não houve alterações nos níveis de Enolase e S100b.

Conclusão

O BDNF é responsável por diversas funções do cérebro adulto como regulador de sobrevivência neuronal, transmissão sináptica e plasticidade sináptica. Esta pesquisa mostrou a primeira evidência de envolvimento de BDNF em pacientes SMD.

Referências Bibliográficas

Dubowitz V. Muscular dystrophies. In: Muscle Disorder in Childhood. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders;1995.

Emery,AEH. The muscular dystrophies. Lancet 2002; 359: 687–95

Reed, UC. Neuromuscular disorders. J. Pediatr. (Rio J.) vol.78 suppl.1 Porto Alegre July/Aug. 2002

Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. Curr Opin Neurol. 2014 Aug 13. [Epub ahead of print]

Fonte Financiadora

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE E AUMENTO DOS NÍVEIS DE PROTEÍNA QUINASE C APÓS INJEÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR DE OUABAÍNA EM RATOS****PETERLE, B. R., VALVASSORI, S. S., VARELA, R. B., BIANCHINI, G., ZUGNO, A. I., QUEVEDO, J.***brunapeterle@hotmail.com, samirasv@yahoo.com.br, rger.varela@hotmail.com, gui.b_@hotmail.com, alz@unesc.net, quevedo@unesc.net***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: Laboratório de neurociências***Palavras-chave: transtorno bipolar; modelo animal de mania; ouabaína; Na⁺ / K⁺-ATPase; acetilcolinesterase; proteína quinase C.***Introdução**

O transtorno bipolar (TB) é o terceiro mais impactante transtorno de humor, com uma prevalência de cerca de 5%. Esse transtorno é caracterizado por alterações de humor que alternam entre mania, depressão, estados mistos e eutímia, que prejudicam o psicossocial do paciente. Evidências sugerem que a disfunção do sistema colinérgico e alterações na proteína quinase C (PKC) estão envolvidos em transtornos de humor. A injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína, um inibidor específico de Na⁺ / K⁺ ATPase, induz a hiperatividade em ratos num putativo modelo animal de mania. Neste estudo investigou-se os efeitos da injeção ICV de ouabaína sobre a atividade da acetilcolinesterase (AChE) e os níveis de PKC no córtex pré-frontal e hipocampo de ratos.

Metodologia

Neste estudo utilizamos ratos Wistar machos e adultos, com peso médio entre 250-350g. Os ratos foram mantidos num ciclo claro/escuro de 12h com comida e água disponível. Os animais foram anestesiados intraperitonealmente com cetamina e xilasina, e tiveram uma cânula implantada no ventrículo lateral por cirurgia estereotáxica, após o tempo de recuperação, os animais receberam uma única microinjeção de ouabaína ou fluido cerebrospinal artificial. Sete dias após a microinjeção, os ratos foram mortos por decapitação, imediatamente após a tarefa de campo aberto para análise da atividade locomotora dos animais. O córtex pré-frontal e o hipocampo foram dissecados, rapidamente congelados e armazenados a -80 ° C até à avaliação da atividade da acetilcolinesterase e dos níveis de PKC. Os dados foram analisados pelo teste t de Student e expressos em média ± desvio padrão. Em todos os experimentos, o nível de significância foi de p <0,05.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos demonstraram que a ouabaína induziu aumento da atividade locomotora e exploratória nos ratos, a qual foi acompanhada por uma significativa diminuição da atividade da AChE e aumento da fosforilação de PKC em ambas as estruturas analisadas, córtex pré-frontal e hipocampo, dos ratos. A injeção intracerebroventricular de ouabaína provoca um aumento na atividade locomotora, na liberação de dopamina, nos danos cerebrais oxidativos e provoca alterações nos fatores neurotróficos no córtex pré-frontal e hipocampo de ratos. Isto indica que a ouabaína é um bom modelo animal de mania. Sendo também inibidora da Na⁺/K⁺-ATPase, essa injeção induz a excitação neuronal e a despolarização, o que pode estar relacionado com a hiperlocomoção. A PKC tem muitas funções no neurônio, incluindo o de facilitar a liberação de neurotransmissores, a excitabilidade neuronal e plasticidade neuronal. Foi verificado que a injeção ICV de OUA causou a ativação de PKC, tanto no córtex pré-frontal, quanto no hipocampo. Essa ativação da PKC leva a um aumento da atividade neural basal, induzindo despolarização neuronal e hiperatividade. Demonstrou-se que a AChE foi diminuída pela administração ICV de ouabaína em ambas as estruturas cerebrais avaliadas. Esta diminuição pode ter alguma relação com o aumento da fosforilação da PKC, visto que os agonistas colinérgicos inibem a atividade da Na⁺/K⁺-ATPase pela ativação da PKC.

Conclusão

Em suma, os resultados do presente estudo mostram que a administração intracerebroventricular de ouabaína, um putativo modelo animal de mania, aumenta a atividade locomotora e fosforilação da PKC e diminui a atividade da AChE. Portanto, é possível sugerir

que o sistema colinérgico e disfunção da PKC podem ser alvos importantes na fisiopatologia do transtorno bipolar.

Referências Bibliográficas

Bymaster, F.P., and Felder, C.C.(2002).Role of the cholinergic system in bipolar disorder and related mechanism of action of antipsychotic agents.Mol. Psychiatry 7, 57â63.

dos Santos, A.A., Medina, S.V., de Araújo-Martins, L., de Araujo, E.G. (2009). Protein kinase C regulates the expression of M1 receptors and BDNF in rat retinal cells. Neurochem.Res. 34(5), 884â890.

Garg, L.C., Saha, P.K., andMohuczy-Dominiak, D. (1993).Cholinergic inhibition of Na-K-ATPase via activation of protein kinase C in Madin-Darby canine kidney cells. J. Am. Soc.Nephrol.4(2), 195â205.

Fonte Financiadora

UNESC, FAPESC e CNPq.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AMBIENTE ENRIQUECIDO PREVINE DÉFICITS COGNITIVOS INDUZIDO POR MENINGITE EXPERIMENTAL NO PERÍODO INFANTIL**

FALLER, C. J., DAGOSTIN, C. S., FAGUNDES, G. D., GENEROSO, J. S., QUEVEDO, J., SIMÕES, L. R., TEIXEIRA, A. L., COMIM, C. M., PETRONILHO, F., VILELA, M. C., BARICHELLO, T.

cristiano_faller@unesc.net, csdagostin@gmail.com, gdf@unesc.net, jsg@unesc.net, quevedo@unesc.net, lutisimo@unesc.net, jsg@unesc.net, jsg@unesc.net, fabriciapetronilho@yahoo.com.br, jsg@unesc.net, tba@unesc.net

Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: microbiologia experimental / meningite

Palavras-chave: Meningite pneumocócica, Citocinas, BDNF, Enriquecimento ambiental

Introdução

A meningite bacteriana é uma infecção com risco de vida que possui uma alta taxa de mortalidade e pode causar sequelas cognitivas a longo prazo, especialmente em crianças e recém-nascidos (1). Quando *Streptococcus pneumoniae* chega ao espaço subaracnóide, reproduz-se rapidamente, liberando fragmentos da parede celular, ácido lipoteicóico, ácido teicóico, pneumolisina e peptidoglicanos (2), provocando uma cascata de reações resultantes na formação de peroxidação lipídica, dano mitocondrial e quebra da barreira hematoencefálica que contribuem para a lesão celular. No presente estudo, avaliamos a influência do enriquecimento ambiental (EA) sobre a memória, citocinas e BDNF no cérebro de ratos adultos submetidos, durante a infância, a meningite pneumocócica.

Metodologia

Utilizamos ratos Wistar machos com 11 dias de vida para o experimento, divididos em quatro grupos: controle, controle/EA, meningite e meningite/EA (10-13 animais por grupo). No 11º dia de vida, os animais receberam uma suspensão de *S. pneumoniae* ou LCR artificial nas concentrações de 10 µl. O EA iniciou-se quando os ratos atingiram 21 dias de idade e continuou até chegarem a 60 dias de vida, o equivalente a idade adulta (3), onde os grupos controle/EA e meningite/EA enriquecido permaneceram em gaiolas enriquecidas com diferentes objetos e brinquedos, e os demais em gaiolas comuns. Aos 60 dias, os animais foram submetidos aos testes comportamentais de habituação ao campo aberto e esquiva inibitória, após os testes comportamentais os animais foram anestesiados e mortos e as estruturas hipocampo e líquido cefalorraquidiano (LCR) foram retirados para avaliação dos níveis de citocinas, quimiocinas e BDNF.

Resultados e Discussão

No teste comportamental de habituação ao campo aberto, no grupo meningite não houve diferença entre as sessões treino e as sessões teste demonstrando prejuízo de memória neste grupo. No grupo meningite/EA, houve diferença significativa entre as sessões treino e as sessões teste, demonstrando prevenção de memória. No teste comportamental de esquiva inibitória, no grupo meningite não houve diferença entre as sessões treino e as sessões teste, no entanto no grupo meningite/EA houve diferença significativa entre a sessão treino e a sessão teste, demonstrando prevenção de memória aversiva. No hipocampo, os níveis de IL-4, IL-10 e BDNF foram aumentados em ambos os grupos meningite. No LCR, os níveis de BDNF foram aumentados tanto no grupo meningite quanto no grupo meningite/EA quando comparados com os grupos controle.

Conclusão

Os dados apresentados indicam que a terapia de EA, não invasiva, melhora os déficits causados por meningite em recém-nascidos, uma vez que ocorre a promoção de estímulos cognitivos que possuem efeitos benéficos para a memória e aprendizagem. Assim, é importante haver uma nova visão que explique os mecanismos subjacentes no efeito do EA na prevenção de danos neuronais.

Referências Bibliográficas

1. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *The Lancet infectious diseases*. 2010 Jan;10(1):32-42. PubMed PMID: 20129147. Epub 2010/02/05. eng.
2. Sellner J, Tauber MG, Leib SL. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial CNS infections. *Handbook of clinical neurology*. 2010;96:1-16. PubMed PMID: 20109671. Epub 2010/01/30. eng.

3. Pereira LO, Arteni NS, Petersen RC, da Rocha AP, Achaval M, Netto CA. Effects of daily environmental enrichment on memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in the rat. *Neurobiology of learning and memory*. 2007 Jan;87(1):101-8. PubMed PMID: 16931063. Epub 2006/08/26. eng.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****ADMINISTRAÇÃO INTRACEREBRAL DE BDNF PROTEGE CÉREBRO DE RATO CONTRA O ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO POR OUABAÍNA EM UM MODELO ANIMAL DE MANIA****AMBONI, R. T.***rafaamboni@hotmail.com***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
Laboratório / Grupo de Pesquisa: NEUROCIENCIAS/TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR***Palavras-chave: O transtorno bipolar; modelo animal de mania; ouabaína; BDNF; estresse oxidativo***Introdução**

Transtorno bipolar (TB) é uma das doenças mentais mais comuns, graves e persistentes com deficiência psicossocial e comorbidade médica e psiquiátrica significativa. Apesar desses fatos, pouco se sabe sobre a fisiopatologia precisa do TB. Postula-se que a redução neuronal e densidade glial, em certas regiões do cérebro, tais como o córtex pré frontal e hipocampo, estão envolvidos com o humor e comprometimento cognitivo, ambos observados em TB. Acumulando dados, sugerem que alterações no fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e aumento do estresse oxidativo pode desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia do TB. BDNF é associado com a sobrevivência das células, inibindo a apoptose celular através da regulação de Bcl-2, membros da família, que são necessários para a sobrevivência e função de neurônios. BDNF se ao receptor tirosina-quinase B (TrkB), ativando várias cascatas intracelulares envolvidos na sobrevivência celular e crescimento. Estudos que mostram a diminuição dos níveis de BDNF periférico durante os episódios de mania e depressão sugerem que esta neurotrofina pode ser um alvo importante para a compreensão da fisiopatologia de TB. Curiosamente, há evidências de que o estresse oxidativo pode ser aumentado em condições onde BDNF é descrito para ser diminuída em TB, indicando uma associação de BDNF e estresse oxidativo em TB.

Metodologia

O estudo foi conduzido com ratos Wistar machos adultos, pesando entre 250-300 g, obtidos a partir de nossa colônia de reprodução. Os animais foram alojados cinco por gaiola, em um ciclo claro/escuro de 12 h (luzes acesas às 07:00), com acesso liberado à alimentação (dieta padrão para animais de laboratório e água). Os ratos foram mantidos em aproximadamente 20 # 1º C numa atmosfera úmida de 50%. Todos os

procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o National Institutes of Health Guide para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (SBNeC). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Comitê de Ética no Uso de animais da Universidade do Extremo Sul Catarinense - 31/2009).

Resultados e Discussão

O presente estudo demonstrou que a administração ouabaína ICV aumentou atividade locomotora e comportamento de risco em ratos, que são considerados comportamentos maníacos. Modelo animal de humano a doença deve atender as três conjuntos de critérios: ter manifestações comportamentais semelhantes ao humano, doença (validade de face), compartilham características fisiopatológicas da condição humana (validade de construto), e reverteu e / ou prevenida com medicamentos que melhoram os sintomas observados em humanos aflitos (validade preditiva). A administração ICV de ouabaína, um potente inibidor de Na⁺ / K⁺ + ATPase, em ratos imita uma anormalidade biológica amplamente reproduzida na mania e tem sido utilizado por muitos autores como uma ferramenta para o estudo do TB. É bem descrito na literatura de que o BDNF tem um papel importante na fisiopatologia e tratamento farmacológico do TB. Levando-se em conta que o BDNF tem um papel importante na neurogenese e cognição, que pode sugerir que a diminuição de Na⁺ K⁺ + ATPase por ouabaína pode induzir alguma alteração cognitiva, como são amplamente observadas em pacientes bipolares.

Conclusão

Em conclusão, a perfusão cerebral de BDNF não foi capaz de agir sobre os efeitos maníacos. No entanto, pode proteger contra danos oxidativos e alterações nas enzimas antioxidantes induzidas por administração ICV de ouabaína, um modelo animal de mania putativo. É conhecido que BDNF

está envolvido na fisiopatologia e tratamento do transtorno, principalmente porque é um alvo molecular importante de estabilizadores de humor usado na clínica. No entanto, apesar de BDNF proteger o cérebro, parece que esta molécula não está diretamente relacionada aos efeitos antimaniacos estabilizantes do humor.

Referências Bibliográficas

1. Tohen M, Zarete Ca Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ (2003) The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 160:2099-2107 Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E (2005) Zarate CA Jr, Singh J, Manji HK.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC, CAPES, UNESC.

Painel - Pesquisa**Saúde - Neurociências****AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CAFEÍNA NA VIABILIDADE NEURONAL BASAL EM CÉREBRO DE CAMUNDONGOS ADULTOS-VELHOS****ABREU, L. L. T., GARCEZ, M. L., DAMIANI, A. P., TAVARES, T. H., BOECK, C. R.***larissaletieli@yahoo.com.br, mi.lima.garcez@hotmail.com, drykadamiani@hotmail.com, taishferreira@hotmail.com, cariboeck@hotmail.com***Instituição: UNESC - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE****Laboratório / Grupo de Pesquisa: Grupo de Pesquisa em Tecnologia da Informação e Comunicação na Saúde***Palavras-chave: Envelhecimento; cafeína; ecto-NTPDase; ecto-5'-nucleotidase; receptores de adenosina.***Introdução**

O papel neuroprotetor da cafeína, tem emergido como um possível aliado para prevenir doenças neurodegenerativas. Estudos mostram que o tratamento com essa substância protege contra a perda neuronal em modelos de Doença de Parkinson em ratos, sendo capaz de retardar a neurodegeneração¹. Ações psicomotoras e estimulantes da cafeína são mediadas por uma ação antagonista da adenosina A1 e, principalmente, receptores A2A,3. Assim, o objetivo do presente estudo é investigar as atividades das ecto-nucleotidase no hipocampo de ratos jovens e idosos tratados cronicamente com cafeína.

Metodologia

Foram utilizados camundongos Swiss, machos adultos, 2-3 e 16-18 meses de idade, realizado ciclo de claro e escuro de 12h, em condições controladas temperatura. Tiveram acesso a garrafas contendo 0,3 g / L de cafeína ou água da torneira como sua única fonte de líquido durante 30 dias consecutivos. Após os animais foram sacrificados por decapitação e os cérebros foram rapidamente removidos e seus hipocampus dissecados. Os hipocampus foram cortados em 400 µm de espessura, em seções transversais com um cortador de tecidos McIlwain, seguido por incubação em PBS com 0,6% de glucose (pH 7,4) e dividida em fatias individuais. Duas fatias de cada estrutura cerebral foram incubadas com MTT [brometo de 3 - (4,5-dimetiltiazol -2 il) -2,5 - difeniltetrazólio] a (0,5 mg / ml) em PBS durante 20 min a 37 ° C.

Resultados e Discussão

A redução do MTT não foi significativamente alterado entre os grupos porém as fatias coradas com azul de toluidina mostraram que apesar de não haver alteração no número de neurônios saudáveis entre os grupos, a cafeína conseguiu

reduzir a morte neuronal ocasionada pelo envelhecimento, de forma que, os neurônios dos animais tratados com cafeína apresentaram menos núcleos picnóticos.

Conclusão

Estes resultados experimentais sugerem fortemente que a ingestão de cafeína a longo prazo possui benefícios terapêuticos significativos na perda de memória ocasionada pelo envelhecimento. Novos estudos devem ser realizados para elucidar o papel neuroprotetor da cafeína no envelhecimento.

Referências Bibliográficas

- [1] SONSALLA, Patricia K. et al. Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, Piscataway Nj, p. 482-487. 29 abr. 2012
- [2] B.B. Fredholm, K. Battig, J. Holmen, A. Nehlig, E.E. Zvartau. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.*, 51 (1999), pp. 83-133
- [3] Yacoubi EI, Ledent C, Menard J.F, Parmentier M, Costentin J., Vaugeois J.M The stimulant effects of caffeine on locomotor behaviour in mice are mediated through its blockade of adenosine A(2A) receptors *Br J Pharmacol*, 29 (2000), pp. 1465-1473