

16. NEUROCIÊNCIA

16.1 ESTRESSE OXIDATIVO, CITOCINAS/QUIMIOCINA E DISFUNÇÃO DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA EM RATOS RECÉM-NASCIDOS APÓS MENINGITE POR *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

Carradore, M.M.^{1*}, Lemos, J. C.¹, Generoso, J. S.¹, Cipriano, A.L.¹, Milioli, G.L.¹, Marcelino, D.¹, Vuolo, F.², Petronilho, F.³, Dal-Pizzol, F.², Vilela, M.C.^{4,5}, Teixeira, A.L.⁴, Barichello, T.

¹Laboratório de Microbiologia Experimental e INCT, (PPGCS/UNESC)

²Laboratório de Fisiopatologia e INCT (PPGCS/UNESC)

³PPGCS/UNISUL, Tubarão, SC, Brazil.

⁴Laboratório de Imunofarmacologia, Departamento de Bioquímica e Imunologia (UFMG)

⁵Departamento de Biologia Animal (UFV)

Palavras chaves: meningite, *Streptococcus agalactiae*, citocinas, mieloperoxidase, estresse oxidativo.

Introdução

Introdução: *Streptococcus agalactiae*, bactéria Gram-positiva, causa doenças invasivas em crianças, grávidas, puérperas e adultos mais velhos. Infecções em recém-nascidos de início precoce podem levar à meningite, causa comum de sepse neonatal precoce. Aproximadamente 30% das mulheres têm colonização assintomática na gravidez, 20% permanecem colonizadas no parto. Cerca de 25-50% dos sobreviventes podem sofrer consequências neurológicas como convulsões, surdez, cegueira, retardo mental e déficit cognitivo. O objetivo deste estudo foi verificar os níveis de citocinas/quimiocinas, atividade de mieloperoxidase e ruptura da barreira hemato-encefálica no hipocampo e no córtex de ratos neonatos após indução de meningite por *S. agalactiae*.

Metodologia

Metodologia: Ratos neonatos Wistar, com 3-4 dias de vida, foram submetidos à punção via cisterna magna e receberam 10µL de solução salina estéril como placebo ou volume equivalente de suspensão de *S. agalactiae* na concentração de 1x10⁶UFC/mL (GRANDGIRARD *et al.*, 2007; BARICHELLO *et al.*, 2010). Para determinar os níveis de citocinas/quimiocina e atividade da mieloperoxidase os animais foram mortos nos tempos de 0, 6, 12, 24, 48 e 96h; para estresse oxidativo no cérebro foram mortos em 6, 12, 24, 48, 72 e 96h e para avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica foram mortos em 3, 6, 12, 18, 24 e 30h após a indução da meningite.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: No hipocampo os níveis de CINC-1 aumentaram às 6h e 12 h, IL-1β em 6, 12

e 24h, IL-6 em 6, 24 e 96h, IL-10 em 24, 48 e 96h e TNF-α em 24h e 96h. No córtex os níveis de CINC-1 e IL-1 β foram encontrados aumentados às 6h. A atividade de MPO foi significativamente elevada em 24, 48 e 96h no hipocampo e em 6, 12, 24, 48 e 96h no córtex. A quebra da barreira hematoencefálica começou em 12h. Os níveis de TBARS foram elevados no hipocampo em 6, 12, 24, 48, 72 e 96h e no córtex as 72 e 96h. A carbonilação de proteínas teve aumento no hipocampo e no córtex as 6, 24, 48, 72 e 96h. Houve uma diminuição da atividade da SOD no hipocampo e no córtex. Atividade da catalase foi elevada no hipocampo às 6h e no córtex as 12 e 96h

Conclusão

Conclusão: As infecções bacterianas neonatais no SNC são graves, a interferência com a complexa rede de citocinas/quimiocinas e outros mediadores inflamatórios e oxidantes tendem a agravar a doença e pode estar envolvida na quebra da barreira hematoencefálica.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, FAPEMIG, FAPESC, UNESC e INCT

Referências Bibliográficas

GRANDGIRARD, D. S; TÄUBER, M. G. O. *et al.* An infant mouse model of brain damage in pneumococcal meningitis. **Acta Neuropathology**, v. 114, p. 609-617, 2007.

BARICHELLO, T., BELARMINO E., COMIM C.M. *et al.* Correlation between behavioral deficits and decreased brain-derived neurotrophic [correction of neurotrophic] factor in neonatal meningitis. **J. Neuroimmunology**, v. 23, p. 73-76, 2010.

Modalidade Pesquisa

16.2 AVALIAÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE EM NÍVEIS CEREBRAL E SÉRICO DE ANIMAIS TRATADOS CRONICAMENTE COM CETAMINA.

Moro, M.H. ¹, Canever, L.¹, De Luca, R.D.¹, Oliveira, L. ¹, Fraga, D.B. ¹, Ghedim, F.V. ¹, Deroza, P.F. ¹, Matos, M.P. ¹, Quevedo, J.L. ¹, Zugno, A.I.¹.

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC).

Palavras-chaves: esquizofrenia, cetamina, acetilcolinesterase.

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que acomete aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo, acarretando sérios prejuízos sociais e profissionais aos pacientes. Apesar de sua fisiopatologia incerta, os sistemas glutamatérgico, dopaminérgico e serotoninérgico estão envolvidos. Dentre estes a acetilcolina, esta fortemente envolvida com funções motoras e cognitivas, inclusive memória; sendo a acetilcolinesterase a enzima responsável por sua inativação. A cetamina, antagonista não competitivo do receptor NMDA, provoca alterações na memória dos animais semelhantes ao déficit causado em pacientes esquizofrênicos. O presente estudo tem o intuito de avaliar os efeitos do tratamento crônico com cetamina na ação da acetilcolinesterase em intervalos diferentes de tempo, em busca de uma possível correlação entre os níveis de acetilcolinesterase cerebral e sérico, bem como a possibilidade de descobrir um marcador periférico para este transtorno tão intrigante.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos pesando entre 250 e 300g. Estes foram divididos em 4 grupos de 1, 3, 6 e 24 horas com 6 animais em cada grupo. A cetamina foi usada na dose de 25mg/kg, administrada por via intraperitoneal, por 1 semana, após os animais foram decapitados nos diferentes intervalos de tempo: 1, 3, 6 e 24 horas após a última dose de cetamina e as seguintes estruturas cerebrais foram retiradas: córtex pré-frontal, hipocampo, estriado e sangue, para análise bioquímica.

Resultados e Discussão

Na avaliação da acetilcolinesterase, em estruturas cerebrais, observamos um aumento na atividade da enzima em todas as estruturas analisadas nos tempos de 1, 3 e 6 horas, exceto em 24 horas não houve diferença na ação enzimática. Com relação a acetilcolinesterase em soro a mesma não apresentou alterações em comparação

ao grupo controle nos diferentes intervalos de tempo avaliados. Isso nos permite dizer que a esquizofrenia é um transtorno de diagnóstico fundamentalmente clínico, com base nas manifestações sindrômicas apresentadas pelo paciente, corroborando com a ausência de um marcador periférico do transtorno evidenciado pelo modelo animal do qual obtivemos nossos resultados.

Conclusão

A administração de cetamina em modelos animais de esquizofrenia esta relacionada a alterações na atividade da acetilcolinesterase em cérebro de ratos, fato também observado em doenças degenerativas como o Alzheimer.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC, Instituto Cérebro e Mente, INCT e UNESC.

Referências Bibliográficas

1. Becker, Axel et al. Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, Magdeburg, p.687-700, 2003.
2. Castner, Stacy A. et al. Reversal of ketamine-induced working memory impairments by the GABA α 2/3 agonist TPA023. *Biol Psychiatry*, New Haven, Connecticut, p.998-1001, 2010.
3. Soreq, H; Seidman, S. Acetylcholinesterase — new roles for. *Nat Rev Neurosci*, Usa, p.294-304, 2001.
4. Voss, B. et al. Therapy of cognitive deficits in schizophrenia with acetylcholinesterase inhibitors. A systematic overview. *Nervenarzt*, Aachen., p.47-48, 2008.
5. E, Stip; AA, Sepehry; S, Chouinard. Add-on therapy with acetylcholinesterase inhibitors for memory dysfunction in schizophrenia: a systematic quantitative review, part 2. *Clin Neuropharmacol*, Montreal, Quebec, Canada, p.218-229, 2007.

16.3 REDUÇÃO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE EM CÉREBRO DE CAMUNDONGOS MDX

Moraz, T.¹, Comim, C.M.¹, Abreu, I.¹, Fraga, D.B.¹, Ghedim, F.V.¹, Mildner, N.¹, Tuon, L.¹, Vainzof, M.², Zugno, A.I.¹, Quevedo J.^{1*}

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC).

² Instituto Genoma Humano (USP-São Paulo)

Palavras chaves: mdx, cérebro, acetilcolinesterase, camundongos.

Introdução

Introdução: A falta de distrofina nas estruturas cerebrais é um dos fatores que justificam os danos cognitivos em pacientes portadores de Distrofia Muscular de Duchenne e em modelo animal desta patologia (mdx). A acetilcolinesterase (AChE) está envolvida em algumas funções cognitivas e provavelmente tem um papel importante nas doenças degenerativas. Por estes motivos, neste estudo, nós avaliamos os níveis da atividade de AChE no pré-frontal, córtex, hipocampo, estriado e córtex em camundongos mdx

da AChE e contribuindo negativamente, em parte, para o comprometimento da consolidação e evocação da memória.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, UNESC

Metodologia

Metodologia: Foram utilizados camundongos mdx adultos machos (n=5) e camundongos controles da linhagem C57Bl6 (n=5). Os animais foram mortos e as estruturas isoladas para avaliação da atividade da AChE. Após, os dados foram agrupados por média e erro padrão e analisados por Teste t de student com significância de p<0.05.

Referências Bibliográficas

Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Ann Rev Psychol* 1997;48:649–84.

Jagadha V, Becker LE. Brain morphology in Duchenne muscular dystrophy: a Golgi study. *Pediatr Neurol* 1988;4:87–92

Oliver LJ, Chatel JM, Massoulie J, Vigny M, Vallette FM. Molecular forms of acetylcholinesterase in dystrophic (mdx) mouse tissues. *Neuromuscul Disord* 1992;2:87–97.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Nós observamos que houve uma redução na atividade da AChE em 40-60% em todas as estruturas cerebrais avaliadas quando comparados com o controle (p<0.05).

Conclusão

Conclusão: Em conclusão, a deficiência de distrofina no cérebro pode estar afetando a atividade

16.4 AVALIAÇÃO DAS ENZIMAS ACETILCOLINESTERASE E BUTIRILCOLINESTERASE DE ANIMAIS EXPOSTOS CRONICAMENTE A FUMAÇA DE CIGARRO DURANTE O PERÍODO PRÉ-NATAL: IMPLICAÇÕES NA ESQUIZOFRENIA

SEDA TM₁*, FRAGA DB₁, DE LUCA RD₁, DEROZA PF₁, GHEDIM FV₁, SILVERIO A₁, CIPRIANO AL₁, QUEVEDO JL₁, PINHO RA₂, ZUGNO AI₁.

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC).

² Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício (PPGCS/UNESC).

Palavras chaves: Acetilcolinesterase; Butirilcolinesterase; Fumaça de Cigarro; Esquizofrenia.

Introdução

Introdução: A esquizofrenia é uma doença heterogênea e extremamente debilitante e pode ser causada por dois fatores: a hereditariedade e as influências ambientais. Estudos mostram que as alterações na enzima acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) no período pré-natal estão associadas a déficits no desenvolvimento neuronal de serotonina e dopamina e podem resultar em anormalidades comportamentais a longo prazo. O objetivo do nosso trabalho foi avaliar parâmetros comportamentais e bioquímicos de ratos adultos expostos cronicamente a fumaça de cigarro durante o período pré-natal.

Metodologia

Metodologia: Ratas Wistar gestantes foram expostas a 12 cigarros por dia, durante toda a gestação. Nós avaliamos a atividade da enzima AChE e BChE a atividade locomotora de ratos machos adultos desta prole, submetidos ao modelo animal de esquizofrenia por indução de doses agudas de cetamina (5mg/kg, 15mg/kg e 25mg/kg). A atividade das enzimas colinesterases foram determinadas pelo método de Ellman et al. (1961).

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Nós observamos que a administração de doses agudas de cetamina

aumentou significativamente a atividade da enzima AChE em todas as estruturas estudadas (CPF, amígdala, estriado e soro) em ambos os grupos, em ratos expostos e não expostos a fumaça de cigarro durante o período pré-natal comparado com os que receberam somente salina.

Conclusão

Conclusão: A exposição da fumaça de cigarro no período pré-natal causa alterações na atividade das enzimas colinesterases em idade adulta, podendo contribuir para o desenvolvimento da esquizofrenia.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: FAPESC / UNESC.

Referências Bibliográficas

Abreu-Villaça Y, Filgueiras CC, Manhães AC (2011) Developmental aspects of the cholinergic system. *Behav Brain Res* 221:367-78.
Domino EF, Mirzoyan D, Tsukada N (2004) N-methyl-D-aspartate antagonists as drug models of schizophrenia: a surprising link to tobacco smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:801-811.
Ellman GL, Courtney KD, Andres V JR et al (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 7:88-95.

16.5 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS EM PACIENTES PORTADORES DE DISTROFIAS MUSCULARES PROGRESSIVAS

Abreu, I.¹, Coelho P.², Comim, C.M.², Mathia, G.B.¹, Felisberto, F.³, Petronilho, F.³, Aguiar, B.W.⁴, Meller, J.¹, Rodrigues, F.¹, Tuon, T.¹, Kapczinski, F.⁴, Dal-Pizzol, F.³, Quevedo, J.², Rosa, M.I.¹.

¹ Laboratório de Epidemiologia (PPGCS/UNESC)

² Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC)

³ Laboratório de Fisiopatologia Experimental (PPGCS/UNESC)

⁴ Laboratório de Psiquiatria Molecular (UFRGS)

Palavras chaves: citocinas, distrofias musculares, soro, pacientes

Introdução

Introdução: As distrofias musculares progressivas são doenças genéticas que tem por característica fraqueza progressiva da musculatura esquelética. Dentre as mais comuns estão a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), a Distrofia Muscular de Cinturas (DMC) e a Distrofia de Steinert (DMS).
Objetivo: avaliar os níveis de citocinas em portadores de distrofias musculares progressivas.

Metodologia

Metodologia: Foi um estudo de caso-controle composto por 24 casos e 24 controles (DMD=7, DMC=7, DMS=10). Foi coletado sangue periférico dos casos e dos controles, neurotrofina-3 (NT-3), interleucina 1 beta (IL-1 β) fator de necrose tumoral alfa. Foi utilizado o programa SPSS para análise estatística e utilizado Teste t para os dados paramétricos e Wilcoxon e Mann-Whitney para dados não paramétricos e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Na DMD foram observados níveis elevados de IL-1 β ($p=0,011$) IL-10 ($p=0,011$) e SOD ($p=0,001$). Na DMC foi observado aumento nos níveis de IL-1 β ($p=0,035$) e IL-10 ($p=0,015$). No soro de pacientes com DMD, foi encontrado aumento de TNF- α , quando comparado com controle. Nosso estudo, porém não demonstrou alteração no nível de TNF- α no soro no grupo DMD. IL-1 β que é uma citocina pró-inflamatória que também aumenta a expressão de quase todas as outras citocinas, como TNF- α e IL-1, e de quimiocinas, bem como moléculas de adesão.

Em nosso estudo, houve aumento de IL-1 β em todos os grupos de pacientes avaliados. Foram encontrados níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , no músculo distrófico e em outros tipos de distrofias musculares. A IL-10, uma citocina anti-inflamatória afeta a função dos macrófagos de várias maneiras promovendo a diminuição de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e IFN- γ . Nós demonstramos que todos os grupos apresentaram um aumento de IL-1 β no soro, quando comparado com o controle. Assim como em outras doenças inflamatórias, nas distrofias musculares pode ocorrer um desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios.

Conclusão

Conclusão: Este estudo demonstrou um desbalanço entre os níveis de citocinas pró e anti inflamatórias nos portadores de distrofias musculares quando comparados com o grupo controle.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: PIC-170

Referências Bibliográficas

DE WAAL MALEFYT R, HAANEN J, SPITS, H. Interleukin-10 and viral IL-10 strongly reduce the antigen-specific human T-cell proliferation by diminishing the antigen presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. J. Exp. Med 1991; 174:915-924.

OTT L, MCCLAIN CJ, GILLESPIE M, YOUNG B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. J. Neurotrauma 1994; 11:447-472.

16.6 AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA AVERSIVA EM RATOS SOBREVIVENTES A SEPSE

Pescador, B. ¹, Comim, C.M. ¹, Constantino, L.S. ¹, Petronilho, F. ¹, Dal-Pizzol, F. ¹, Quevedo, J.^{1*}

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC).

Palavras chaves: ratos, cérebro, acetilcolinesterase, sepse

Introdução

Introdução: Sepse é considerado uma síndrome infecciosa que resulta em distúrbios da regulação normal de órgãos e sistemas, incluindo o sistema nervoso central. Este estudo teve como objetivo avaliar a memória aversiva bem como suas variações como a memória pós-traumática, e a memória de extinção em ratos sobreviventes a sepse após 10, 30 e 60 dias da indução por ligação e perfuração cecal (CLP) utilizando o aparato de esQUIVA inibitória.

Metodologia

Metodologia: Foram utilizados ratos wistar machos que foram submetidos a CLP ou Sham (controle) com uso prévio de anestesia. O grupo CLP (sepsis) receberam antibiótico terapia e reposição volêmica. O grupo Sham recebeu apenas reposição volêmica. Após, os animais foram divididos em quatro diferentes tarefas: (1) memória aversiva 10, 30 e 60 dias após a indução; (2) memória de extinção após 60 dias da indução; (3) memória aversiva com dois treinos após 10 dias da indução; (4) Memória pós-traumática após 10 dias da indução. Após, os dados foram agrupados por média e erro padrão e analisados por Teste t de Student para amostras pareadas e Teste t de Student para amostras independentes com significância de $p < 0.05$

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Nós observamos que não houve diferença estatisticamente significativa em pré-frontal em todos os tempos analisados. Entretanto, houve aumento dos níveis em hipocampo após 6 e 10 dias da indução; em estriado houve uma diminuição dos níveis após 24 e 48 horas e em córtex, houve um aumento dos níveis de

BDNF 12, 24 e 48 horas após a indução de sepse por ligação e perfuração cecal quando parado com o controle.

Conclusão

Conclusão: Após os testes, nos observamos que 10 e 30 dias após a indução houve dano na memória aversiva, porém após 60 dias, os animais não apresentaram alterações. Já no teste de memória aversiva após 10 dias da indução utilizando dois treinos, não houve alteração na memória. Adicionalmente, não houve dano da memória de extinção após 60 dias da indução. Porém após 10 dias foi observado alteração na memória pós-traumática.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, UNESC

Referências Bibliográficas

Gold PE (1986) The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behav Neural Biol* 46:87–98

Hopkins RO, Jackson JC (2006) Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 130:869–878

Izquierdo I, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M (2006) Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci* 29:496–506

16.7 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE BDNF EM TECIDO CEREBRAL DE RATOS SUBMETIDOS À SEPSE

Dominguini, D.¹, Comim, C.M.¹, Scaini, G.², Jeremias, I.C.², Morais, M.O.S.², Constantino, L.², Vuolo, F.², Streck, E.L.², Dal-Pizzol, F.², Quevedo, J.¹.

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC).

² Laboratório de Fisiopatologia Experimental (PPGCS/UNESC).

Palavras chaves: ratos, sepse, cérebro, BDNF, Neurotrofinas

Introdução

Introdução: A sepse é caracterizada por alterações bioquímicas no sistema nervoso central nas primeiras horas, e alterações cognitivas nas horas tardias após a indução em um modelo animal de sepse. Neste sentido, o fator neuronal derivado do cérebro (BDNF) é uma das moléculas responsáveis pela manutenção neuronal e, em algumas doenças neurodegenerativas, os níveis de BDNF encontram-se diminuídos em tecido cerebral bem como em liquor e soro. Deste modo, nos avaliamos os níveis de BDNF em pré-frontal, hipocampo, estriado e córtex após 6, 12, 24, 48 e 96 horas e 6 e 10 dias após a indução de sepse por ligação e perfuração cecal (CLP).

Metodologia

Metodologia: foram utilizados ratos “Wistar” machos e adultos que foram submetidos ao modelo de CLP. O grupo CLP (sepse) recebeu antibióticoterapia e reposição volêmica. Já o grupo controle (sham) recebeu apenas reposição volêmica. Após a indução, os animais foram mortos 6, 12, 24, 48 e 96 horas e 6 e 10 dias e pré-frontal, hipocampo, estriado e córtex isolados para análise dos níveis de BDNF. Após, os dados foram agrupados por média e erro padrão e analisados por ANOVA com post-hoc Tukey com significância de $p < 0.05$.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Foi observado que não houve diferença estatisticamente significativa em pré-frontal em todos os tempos analisados. Entretanto, houve aumento dos níveis em hipocampo após 6 e 10 dias da indução; em estriado houve uma diminuição dos níveis após 24 e 48

horas e em córtex, houve um aumento dos níveis de BDNF 12, 24 e 48 horas após a indução de sepse quando comparado com o controle.

Conclusão

Conclusão: Estes resultados mostram que as alterações dos níveis de BDNF, em algumas estruturas como hipocampo, ocorrem em fases mais tardias, podendo ter relação com os danos cognitivos apresentados pelos animais neste mesmo tempo. Em outras como estriado e córtex, o aumento dos níveis em horas mais precoces podem estar envolvidas com processos de neuroproteção.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, UNESC

Referências Bibliográficas

- Blum R., Konnerth A. Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions, *Physiology (Bethesda)* 20:70–78, 2005.
- Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 130:869–878, 2006.
- Streck, E.L., Comim, C.M., Barichello, T., Quevedo, J. The septic brain. *Neurochem. Res.* 33, 2171–2177, 2008.

16.8 ADMINISTRAÇÃO AGUDA E CRÔNICA DE LAMOTRIGINA DIMINUI O TEMPO DE IMOBILIDADE E AUMENTA OS NÍVEIS DE NEUROTROFINAS NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DE RATOS WISTAR

Ribeiro, K.F.¹, Abelaira, H.M.¹, Réus, G.Z.¹, Zappellini, G.¹, Stringari, R.B.¹, Scaini, G.², Bez, G.D.², Jeremias, I.C.², Streck, E.L.², Quevedo, J.¹

¹ Laboratório de Neurociências - Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, Brasil.

² Laboratório de Fisiopatologia experimental - Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, Brasil.

Palavras chaves: Lamotrigina, depressão, neurotrofinas.

Introdução

Introdução: A lamotrigina é um anticonvulsivante pertencente à classe dos inibidores de canais de sódio e é usada para controlar sintomas depressivos associados ao transtorno do humor bipolar. Além disso, muitos estudos têm destacado o papel das neurotrofinas, incluindo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento do cérebro (NGF) em transtornos do humor. Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos antidepressivos da administração de lamotrigina através do modelo animal do nado forçado e teste do campo aberto (open-field) e os níveis de BDNF e de NGF em tecido cerebral de ratos.

Metodologia

Metodologia: Ratos Wistar adultos machos (n = 10) foram injetados intraperitonealmente com lamotrigina agudamente ou cronicamente (uma vez por dia por 14 dias) nas doses de 10 mg/kg e 20 mg/kg e imipramina na dose de 30 mg/kg; o grupo controle recebeu salina. 1h após a última injeção em ambos tratamentos foram realizados os testes comportamentais e então o hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala foram removidos para análise dos níveis de BDNF e NGF pelo teste ELISA.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Os resultados mostraram uma diminuição no tempo de imobilidade no teste do nado forçado nos

tratamentos agudo e crônico após administração de lamotrigina em todas as doses imipramina. Por outro lado, não houve alterações significativas no teste do campo aberto em ambos os tratamentos. Os resultados das análises bioquímicas mostraram um aumento nos níveis de BDNF no córtex pré-frontal após o tratamento agudo com lamotrigina na dose de 20 mg/kg, comparado com salina ($p < 0.05$). No tratamento crônico houve um aumento nos níveis de BDNF e NGF no córtex pré-frontal ($p < 0.05$) após tratamento com lamotrigina nas doses de 10 mg/kg e 20mg/kg, comparado com salina. Não foram encontradas alterações no hipocampo ou amígdala ($p > 0.05$).

Conclusão

Conclusão: Nossos resultados demonstraram que a lamotrigina induziu uma diminuição no comportamento depressivo e um aumento nos níveis de BDNF e NGF, os quais não foram observados com o antidepressivo clássico, imipramina, sugerindo-se que os efeitos antidepressivos da lamotrigina possam ser relacionados, pelo menos em parte, devido ao aumento nos níveis de neurotrofinas.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, CAPES e UNESC.

Referências Bibliográficas

Normas da ABNT 6023

16.9 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À FUMAÇA DO CIGARRO GERA ALTERAÇÕES PERSISTENTES NO EQUILÍBRIO OXIDATIVO E NA INTEGRIDADE ESTRUTURAL DO DNA EM RATOS SUBMETIDOS AO MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA

Deroza PF¹, Fraga DB¹, Ghedim FV¹, Steckert AV¹, De Luca RD¹, Silverio A¹, Cipriano AL, Leffa DD, Borges GD, Quevedo J¹, Pinho RA³, Andrade VM¹, Pizzol FD², Zugno AI¹.

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC) ² Laboratório de Fisiopatologia (PPGCS/UNESC) ³ Laboratório de Fisiologia e bioquímica do exercício (PPGCS/UNESC).

Palavras chaves: fumo na gestação, dano oxidativo, dano no DNA, esquizofrenia.

Introdução

A esquizofrenia é uma doença heterogênea e extremamente debilitante que pode ser causada por dois fatores: hereditariedade e influências ambientais. Estudos epidemiológicos indicam que a exposição pré-natal aos insultos ambientais pode trazer um risco aumentado de esquizofrenia. O objetivo do nosso estudo foi avaliar dano oxidativo e dano no DNA de ratos adultos cronicamente expostos à fumaça de cigarro durante o período pré-natal e submetidos ao modelo animal de esquizofrenia induzida por doses de cetamina (5mg/kg, 15mg/kg e 25 mg/kg).

Metodologia

Ratas Wistar prenhas foram expostas a 12 cigarros por dia, divididos em três exposições, com duração de 6 minutos durante um período de 28 dias. Sua prole de ratos Wistar foi dividida em dois grupos: (1) não expostos ao cigarro (2) expostos ao cigarro. Posteriormente os animais foram mortos por decapitação e foram retirados córtex pré-frontal, hipocampo, estriado. Avaliamos o dano oxidativo em lipídios e proteínas nessas estruturas, e dano ao

DNA no sangue periférico. Para determinar o dano oxidativo em lipídios, foi mensurado os níveis de malondialdeído e para avaliar o dano oxidativo em proteínas foi mensurado os níveis de carbonilação. O dano ao DNA foi avaliado por ensaio cometa.

Resultados e Discussão

No córtex pré-frontal, hipocampo e estriado houve um aumento significativo da peroxidação lipídica e oxidação protéica em animais do grupo exposto a fumaça de cigarro e submetidos a diferentes dosagens de cetamina. Ratos expostos a fumaça de cigarro no período pré-natal apresentaram um aumento significativo no dano ao DNA em sangue

periférico.

A exposição pré-natal a fumaça de cigarro está relacionado ao aumento do estresse oxidativo em estruturas cerebrais envolvidas na Esquizofrenia.

Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC, UNESC.

16.10 Título do Trabalho: QUALIDADE DE VIDA NAS DISTROFIAS MUSCULARES: ESTUDO DE CASO CONTROLE

Debiasi, F.D.¹, Rodrigues, F.², Berlinck, M.³, Pedroso, S.P.⁴, Tuon .L⁵

¹Grupo de pesquisa Saúde Coletiva e Genética de Populações
Unidade Acadêmica Ciências da Saúde (UNESC)

Palavras chaves: *Qualidade de Vida, Distrofia Muscular Progressiva, Comprometimento.*

Introdução

Introdução: As distrofias musculares progressivas (DMP) englobam um conjunto de patologias de origem genética que afetam a musculatura esquelética, tendo um comprometimento progressivo da função pulmonar e motora, levando às alterações da qualidade de vida^{1,2}. A qualidade de vida é considerada como um importante indicador de prognóstico e de evolução das Doenças Neuromusculares³. Por tanto, o mesmo é utilizado como forma de avaliar o risco de adoecimento, além de indicador válido e importante nos benefícios globais do tratamento do paciente. O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida dos indivíduos com distrofias musculares progressivas e comparar com o grupo controle.

Metodologia

Metodologia: Foram realizadas cinco avaliações em 12 pacientes portadores de Distrofias Musculares Progressivas membros da ASCADIM e comparado com 1 avaliação de 12 indivíduos saudáveis, pareados em idade e sexo. Todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido, os pacientes que faltaram alguma das avaliações ou que não aceitaram participar da pesquisa fizeram parte dos critérios de exclusão. Foi utilizado como instrumento de avaliação: O WHOQOL-Bref que é um questionário dividido em quatro domínios e qualidade de vida geral, para análise da funcionalidade o índice de Barthel e para análise estatística foi utilizado o software SpSS 17.0.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: Quanto aos seguimentos do Whoqol-Bref, pode-se observar que entre a 1ª e a 2ª avaliação os domínios físico, social, meio ambiente e psicológico tiveram uma queda, exceto a qualidade de vida geral que houve aumento na média. Entre a 3ª e a 5ª avaliação houve melhoras na média nestes seguimentos, exceto o domínio

Físico que na 5ª avaliação teve um declínio quando comparado com a 4ª avaliação. Houve diferença estatisticamente significativa quando comparado o Grupo 1 (Pacientes) e o Grupo 2 (Controle) em todos os seguimentos avaliados ($p < 0,01$). Verificase em relação aos segmentos analisados do questionário de avaliação da qualidade de vida, que em todos os aspectos houve oscilação na qualidade de vida dos pacientes nas 05 (cinco) avaliações realizadas e que o domínio físico foi o de maior queda.

Conclusão

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

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: PROJETO DE EXTENSÃO/FUMDES
Programa de Bolsas de Pesquisa e Extensão do Fundo de Apoio a Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior
PIC 170
Unesc: Propex

Referências Bibliográficas

1. Schara U, Mortier W. Neuromuscular disease 2: muscular dystrophies. *Nervenarzt*. 2005;76:238-9.
2. Stokes M. Neurologia para Fisioterapeutas. São Paulo: Premier;2000.
3. Asadi-Lari M, Tamburini M, Gray D. Patients' needs, satisfaction, and health related quality of life: towards a comprehensive model. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004; 02(32): 01-15.

16.11 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 10 EM CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS A UM MODELO EXPERIMENTAL DE FENILCETONÚRIA

COLONETTI, K.C.¹; MACHADO, J.L.¹; BRULEZZI, C.B.¹; RODRIGUES, L.B.¹; VUOLO, F.²; PETRONILHO, F.³; STRECK, E.L.⁴; SCHUCK, P. F.¹; DAL PIZZOL, F.²; FERREIRA, G.C.¹

¹Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil;

²Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil; ³Laboratório de Imunopatologia Experimental, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Brasil; ⁴Laboratório de Bioenergética, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

Palavras-chave: fenilalanina; fenilcetonúria; inflamação; cérebro.

Introdução

A fenilcetonúria é uma doença genética causada pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase e é caracterizada pelo acúmulo tecidual do aminoácido fenilalanina (Phe). Clinicamente, os pacientes apresentam grave retardo mental. No presente trabalho, avaliamos os níveis de interleucina 10 (IL-10) em cérebro de ratos submetidos a um modelo experimental de fenilcetonúria, na tentativa de desvendar os mecanismos fisiopatológicos que levam ao dano cerebral apresentado por pacientes fenilcetonúricos.

Resultados e Discussão

Foi observado um aumento significativo nos níveis IL-10 em córtex cerebral dos animais que receberam administração aguda da combinação de Phe e p-Cl-Phe.

Metodologia

Foi realizado um estudo experimental com ratos Wistar machos de 30 dias de vida (5 animais por grupo). Os animais receberam uma única injeção subcutânea de Phe (5,2 µmol/g) e do inibidor da enzima fenilalanina hidroxilase, p-clorofenilalanina (p-Cl-Phe; 0,9 µmol/g). O grupo controle recebeu solução salina nos mesmos volumes. Os animais foram mortos por decapitação uma hora após a injeção e o córtex cerebral foi isolado e homogeneizado. Foram, então, avaliados os níveis de IL-10 no homogeneizado.

Conclusão

No presente trabalho demonstramos que a presença de altos níveis de Phe alteram os níveis de citocinas anti-inflamatórias em córtex cerebral de ratos. Tais resultados poderiam auxiliar os mecanismos que levam ao dano cerebral em pacientes fenilcetonúricos.

Fonte Financiadora

L'Oreal, UNESC e CNPq.

16.12 ESTUDO DA CINÉTICA DOS NÍVEIS DE CITOCINAS/QUIMIOCINAS E QUEBRA DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA EM RATOS INFANTIS APÓS MENINGITE PNEUMOCÓCICA

Silvestre, C.^{1*}, Generoso, J.S.¹, Pereira, J.S.¹, Savi, G.D.¹, Cipriano, A.L.¹, Petronilho, F.², Dal-Pizzol, F.², Vilela, M.C.^{3,4}, Teixeira, A.L.³, Barichello, T.¹

¹Laboratório de Microbiologia Experimental e INCT (PPGCS/UNESC)

²Laboratório de Fisiopatologia e INCT (PPGCS/UNESC)

³Laboratório de Imunofarmacologia, Departamento de Bioquímica e Imunologia (UFMG)

⁴Departamento de Biologia Animal (UFV).

Palavras chaves: meningite, citocinas, quimiocinas, *Streptococcus pneumoniae*.

Introdução

Introdução: A meningite bacteriana é uma inflamação das meninges e do espaço subaracnóide que ocorre em resposta à infecção (KIM, 2010). As crianças são especialmente vulneráveis à doença. Dois terços das mortes por meningite, nos países de baixa renda, ocorrem em crianças menores de quinze anos de idade (RAMAKRISHNAN et al., 2009). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a cinética e os níveis de IL-6, IL-10, CINC-1, IL-1 β e TNF- α em diferentes regiões cerebrais, bem como a permeabilidade da barreira hematoencefálica após a indução de meningite por *S. pneumoniae* em ratos Wistar infantis.

Metodologia

Metodologia: Foram utilizados ratos Wistar infantis, com 11 dias de vida. Os procedimentos cirúrgicos e inoculação da suspensão bacteriana foram executados sob a anestesia. Os animais do grupo controle receberam 10 μ L de solução de NaCl 0,9% estéril e o grupo meningite um volume equivalente da suspensão de *S. pneumoniae* na concentração 1x10⁶ UFC/mL (IRAZUZTA et al., 2002, 2008). Os animais foram mortos em diferentes tempos após indução e o cérebro foi removido, o hipocampo e o córtex foram isolados e utilizados para a determinação dos níveis de citocinas/quimiocinas e para avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica. O líquido cefalorraquidiano foi retirado após punção da cisterna magna para posteriormente serem analisadas citocinas como IL-1 β e TNF- α .

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: No hipocampo, os níveis de CINC-1 e IL-1 β aumentaram às 6h, 12h e 24h após a indução da meningite pneumocócica. No córtex, os níveis do CINC-1 aumentaram às 6h, 12h e 24h, enquanto os níveis de TNF- α e IL-1 β

elevaram-se às 12h e 24h e a IL-6 aumentou somente às 24h após a indução. No líquido cefalorraquidiano, o TNF- α aumentou às 12h e às 24h e a IL-1 β aumentou no tempo de 24 horas após da meningite bacteriana. A ruptura da barreira hematoencefálica no hipocampo e no córtex iniciou as 12h permanecendo até 24h durante a meningite.

Conclusão

Conclusão: O pico das citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias está associado com o rompimento da barreira hematoencefálica em crianças com meningite pneumocócica.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, FAPEMIG, FAPESC, UNESC e INCT.

Referências Bibliográficas

- KIM, K.S., 2010. Acute bacterial meningitis in infants and children. **Lancet Infect. Dis.** 10 (1),32–42.
- RAMAKRISHNAN, M., ULLAND, A.J., STEINHARDT, L.C., MOÏSI, J.C., WERE, F., LEVINE, O.S., 2009. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. **BMC Med.** 14, 7–47.
- IRAZUZTA, J.E., PRETZLAFF, R.K., ZINGARELLI, B., XUE, V., ZEMLAN, F., 2002. Modulation of nuclear factor- κ B activation and decreased markers of neurological injury associated with hypothermic therapy in experimental bacterial meningitis. **Crit. Care Med.** 30, 2553–2559.
- IRAZUZTA, J.E., PRETZLAFF, R.K., ZINGARELLI, B., 2008. Caspases inhibition decreases neurological sequelae in meningitis. **Crit. Care Med.** 5, 1603–1606.

16.13 PERFIL NEUROANATÔMICO DE EFEITOS ANTIMANIÁCOS DE INIBIDORES DE HISTONAS DEACETILASE.

Varela, R.B.¹; Arent, C.O.¹; Valvassori, S.S.¹; Fries, G.R.²; Sertz, L.²; Ferreira, C.L.¹; Mariot, E.¹ Lopes-Borges, J.¹; Ornell, F.¹; Kapczinski, F.²; Andersen, M.A. ³; Quevedo, J.¹

¹ *Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina(INCT-TM), Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma-SC Brasil.*

² *Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Transtorno do Humor Bipolar, Laboratório de Psiquiatria Molecular e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina(INCT-TM), Porto Alegre –RS, Brasil.*

³ *Universidade Federal de São Paulo Departamento de Psicobiologia, São Paulo-SP, Brasil.*

Palavras chaves: Histonas deacetilase, Transtorno do Humor Bipolar, Metanfetamina, Valproato, Butirato.

Introdução

Um grande número de estudos têm mostrado que inibidores de histonas de acetilase (HDAC) apresentam relevância em transtornos de humor incluindo o transtorno do humor bipolar (THB). Tem sido sugerido que o sistema límbico, que controla impulsividade e psicose está disfuncional no THB. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de microinjeções de inibidores de HDAC no ventrículo, amígdala, estriado, pré-frontal e hipocampo de ratos com comportamentos induzidos por m-anfetamina (m-AMPH) que mimetizam características da fase maníaca do THB

Metodologia

Os ratos receberam uma única injeção intra-cerebral (no ventrículo, amígdala, estriado, pré-frontal ou hipocampo) de fluido cérebro-espinhal artificial (ACSF), Butirato de sódio (BS), ou Valproato (VPA) seguido por uma injeção intraperitoneal de solução salina ou anfetamina 2h antes do teste comportamental do campo aberto. A atividade das HDAC foi avaliada em amígdala, estriado, pré-frontal e hipocampo desses animais.

Resultados e Discussão

A microinjeção de BS e VPA no ventrículo, amígdala, estriado e pré-frontal, bloqueou a hiperatividade induzida por m-AMPH, exceto no hipocampo. Em adição, BS e VPA inibiram a atividade das HDAC, entretanto, esse efeito variou dependendo do procedimento experimental e da estrutura cerebral avaliada.

Conclusão

Nossos resultados sugerem que os efeitos antimaniacos de BS e VPA, inibidores de HDAC, estão relacionados com amígdala, estriado, e pré-frontal, mas não com o hipocampo. Mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos terapêuticos do inibidor de HDAC no THB e assim o desenvolvimento de novos fármacos.

Fonte Financiadora

CNPQ, FAPESC, Instituto Cérebro e Mente, UNESC.

16.14 DIFERENÇA ENTRE D-ANFETAMINA E M-ANFETAMINA: ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E NEUROTOXICIDADE

RESENDE W. R.¹, LOPES-BORGES J.¹; VALVASSORI S.S.¹; STECKERT A.V.^{1,2}; FEIER G.¹; FERREIRA CL.¹; VARELA RB.¹; MARIOTTI E.¹; ORNEL F.¹; DAL-PIZZOL F.²; QUEVEDO J.¹

¹Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil

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

Palavras chaves: neurotoxicidade, D-anfetamina, m-anfetamina.

Introdução

Introdução: A m-anfetamina (m-AMPH) e a d-anfetamina (d-AMPH) são drogas análogas de uso recreativo, sendo a m-AMPH considerada a que mais vicia. Os mecanismos neurobiológicos que possam explicar esta diferença ainda não estão elucidados. Estudos anteriores demonstram que a administração de d-AMPH (2mg/kg) em ratos leva a hiperatividade e causa dano oxidativo no cérebro. O objetivo deste trabalho foi comparar a administração de m-AMPH e d-AMPH sobre comportamento e parâmetros oxidativos no cérebro de ratos.

Metodologia

Metodologia: Ratos Wistar adultos receberam uma injeção intraperitoneal (i.p) diária de d-AMPH (2mg/kg), m-AMPH (0,25mg/kg, 0,5mg/kg, 1mg/kg e 2mg/kg) ou salina por 1 dia (agudo) e durante 14 dias (crônico). Foram avaliados a atividade locomotora através do teste do campo aberto e os parâmetros de dano oxidativo no estriado dos ratos.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: A administração aguda e crônica das anfetaminas levou ao aumento da atividade locomotora dos animais quando comparados ao grupo controle. Não foram observadas diferenças comportamentais entre d-AMPH e m-AMPH em nenhuma das doses administradas. A injeção aguda de d-AMPH e m-AMPH nas doses de 0,5mg/kg, 1mg/kg e 2mg/kg

causaram dano oxidativo em lipídios e proteínas no cérebro dos ratos. O dano oxidativo em proteínas induzido pela m-AMPH nas doses de 1 e 2mg/kg foi duas vezes maior do que o dano induzido pela d-AMPH. A administração crônica das anfetaminas, em todas as doses, levou ao aumento do dano oxidativo em lipídios e proteínas no estriado. No entanto, m-AMPH na dose de 2mg/kg aumentou o dano oxidativo em lipídios e proteínas duas vezes mais que a d-AMPH.

Conclusão

Conclusão: Nossos resultados sugerem que d-AMPH e m-AMPH causam dano oxidativo cerebral em ratos, podendo ser observado após uma única administração. Os resultados não demonstraram diferenças comportamentais entre as duas anfetaminas, porém este estudo revela que a m-AMPH induz dano oxidativo muito maior que a d-AMPH, mostrando diferenças neuroquímicas previamente desconhecidas.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq; UNESC.

16.15 DIMINUIÇÃO DA INTERLEUCINA-6 EM UM MODELO ANIMAL DE MANIA INDUZIDO POR OUABAÍNA

DECREASE OF INTERLEUKIN-6 IN THE ANIMAL MODEL INDUCED BY OUABAINA

Ornell F^{1*}, Valvassori S S¹, Arent C A¹, Lopes-Borges J¹, Resende WR¹, Varella R B¹, Ferreira CL¹,
Teixeira A L², Quevedo J¹

¹Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

²Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Palavras chaves: Ouabaína, Interleucina-6, Mania, Transtorno bipolar

Introdução

Introdução: O Transtorno Bipolar (TB) é uma dos Transtornos Psiquiátricos mais severos; entretanto, sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida. A administração de ouabaína em ratos, um inibidor específico da Na⁺/K⁺ ATPase, induz hiperlocomção em ratos e tem sido bem descrito na literatura como um bom modelo animal de mania. Nos últimos anos, grande destaque tem sido atribuído para a participação das citocinas nos transtornos mentais.

Objetivo: O objetivo do presente estudo é avaliar o comportamento e os níveis da citocina pró-inflamatória, interleucina-6 (Il-6), no estriado de ratos submetidos ao modelo animal de mania induzido por ouabaína

Metodologia

Metodologia: No presente estudo foram utilizados ratos Wistar adultos (n=12 por grupo). Foi administrado nos animais uma única injeção intracerebroventricular (ICV) de ouabaína (10⁻³M) ou veículo - líquido cerebro-espinhal artificial (aCSF) - e sete dias após os animais foram submetidos a avaliação comportamental. As avaliações comportamentais – atividade locomotora e exploratória - foram feitas no teste do campo aberto e os níveis de Il-6 foram avaliadas no estriado dos ratos.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: A administração ICV de ouabaína aumentou a atividade locomotora e exploratória dos ratos. Adicionalmente, ouabaína diminuiu os níveis de Il-6 no estriado dos animais.

Conclusão

Conclusão: Com os dados do presente estudo podemos observar uma importante relação entre as alterações comportamentais induzidas por ouabaína e alterações da citocina pró-inflamatória Il-6, sugerindo assim um importante papel dessa citocina no TB.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: CNPq, FAPESC, UNESC.

16.16 AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS EM UM MODELO DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA EM RATOS

De Luca, R.D.^{1*}, Canever, L.¹, Oliveira, L.¹, Fraga, D.B.¹, Ghedim, F.V.¹, Deroza, P.F.¹, Quevedo, J.L.¹, Zugno, A.I.¹.

¹ Laboratório de Neurociências (PPGCS/UNESC)

Palavras chaves: esquizofrenia, cetamina.

Introdução

A esquizofrenia é considerada um dos mais graves e incapacitantes transtornos psiquiátricos, cujos sintomas podem ser classificados em positivos, negativos e cognitivos. Déficits de atenção e memória estão entre os domínios cognitivos mais afetados. O curso do transtorno é variável sendo o diagnóstico primariamente clínico, baseado nos critérios descritos no DSM- VI e CID-10. Diversos fatores sugerem que a esquizofrenia seja um transtorno poligênico onde atuam vulnerabilidades ambientais e do neurodesenvolvimento. Sugere-se que alterações em diferentes sistemas de neurotransmissores estejam envolvidas na fisiopatologia dos sintomas típicos do transtorno. O objetivo do estudo foi avaliar de que forma a administração de cetamina em um modelo animal de esquizofrenia em ratos interfere sobre parâmetros comportamentais.

Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos pesando entre 250 e 300g. Estes foram divididos em grupo controle e cetamina. A cetamina foi usada na dose de 25mg/kg, administrada por via intraperitoneal, por 1 semana, após os animais foram submetidos a testes comportamentais incluindo: atividade locomotora, estereotipia, esQUIVA inibitória (imediatamente após treino para memória de trabalho; 1h30min para memória de curta duração e 24h para memória de longa duração), e reconhecimento de objetos.

Resultados e Discussão

Na avaliação da atividade locomotora e estereotipia, não foi observada diferença

estatisticamente significativa entre o grupo cetamina e grupo controle. Sabe-se que comportamentos de hiperlocomção e estereotipia são efeitos característicos da injeção aguda do fármaco assim, os resultados encontrados indicam que a meia-vida da cetamina estava extinta no momento em que se iniciaram as avaliações cognitivas. No teste de esQUIVA inibitória, observamos em todos os tempos uma latência significativamente maior no grupo tratado com cetamina, indicando prejuízo de memória.

Os resultados no teste de reconhecimento de objetos mostraram que os ratos tratados com salina exploraram o novo objeto por período significativamente superior ao tempo de exploração do objeto familiar. O mesmo não ocorreu com o grupo cetamina, indicando não reconhecerem o objeto familiar com o qual haviam sido familiarizados na sessão de treino.

Conclusão

A administração sub-crônica de cetamina induziu déficits cognitivos significativos nas tarefas avaliadas neste estudo, sendo que estes resultados não podem ser atribuídos ao efeito agudo do fármaco. Desta forma os prejuízos cognitivos no modelo sub-crônico de esQUIZOFRENIA investigado neste trabalho estão relacionados a alterações duradouras no funcionamento do SNC, em consonância com o observado em estudos anteriores.

Fonte Financiadora

Fonte financiadora: L'Oréal, Cnpq, FAPESC e UNESC.

16.17 TRATAMENTO COM ANTIOXIDANTE REVERTE PREJUÍZO COGNITIVO EM MODELO ANIMAL DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA

Simões, L.R^{1*}, Santos, A.L.B¹, Savi, G.D¹, Generoso, J.S¹, Michelon, C.M¹, Feier, G², Comim C.M.², Quevedo, J², Barichello T¹.

1 Laboratório de Microbiologia Experimental e INCT (PPGCS/UNESC)

2 Laboratório de Neurociências e INCT (PPGCS/UNESC)

Palavras chaves : Meningite, *Streptococcus pneumoniae*, comportamental, Antioxidante

Introdução

A meningite pneumocócica é associada com as maiores taxas de letalidade no mundo, e também é consistentemente associada com uma alta incidência de sequelas neurológicas, atingindo até metade dos sobreviventes. Os efeitos do tratamento com deferoxamina e acetilcisteína são conhecidos em diversos modelos animais da doença, portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da terapia adjuvante com DFX ou NAC na prevenção do dano neuronal após meningite por *S. pneumoniae* em ratos Wistar adultos.

e essa alteração foi revertida com o uso isolado de NAC + ATB ou DFX+ ATB e o uso combinado de NAC e DFX, com ou sem antimicrobiano. Houve um aumento na peroxidação

lipídica no hipocampo e córtex dos animais do grupo meningite tratados com antimicrobiano. No hipocampo e córtex, o uso do NAC + ATB ou DFX+ ATB e o uso combinado de NAC e DFX, reverteu a peroxidação lipídica. Não houve diferença na carbonilação de proteínas no hipocampo nem no córtex. O tratamento com NAC, DFX mais antimicrobiano reverteu este aumento.

Metodologia

Os animais foram submetidos a punção via cisterna magna e receberam 10 µL de solução salina estéril (grupo controle) ou volume equivalente de suspensão de *Streptococcus pneumoniae* na concentração 5x10⁹ UFC/mL (Hoogman *et al.*, 2007; Leib, Tauber, 1999). Os ratos foram tratados com N-acetilcisteína (NAC), mais deferoxamina (DFX) ou veículo, com ou sem "suporte básico" (ceftriaxona 100mg/kg).

Conclusão

O dano oxidativo demonstrado aqui poderia participar no desenvolvimento de injúrias no sistema nervoso central durante o desenvolvimento meningite, e o uso da NAC ou DFX e o uso combinado de NAC e DFX, com ou sem antimicrobianos, reverteu a perda de memória 10 dias após a indução da meningite.

Resultados e Discussão

Verificou-se que o grupo meningite apresentou alterações na tarefa de campo aberto e teste de esquivas inibitórias 10 dias após a indução da meningite. O grupo meningite não mostrou diferença no número de crossings e rearings entre as sessões de treino e teste, demonstrando comprometimento de memória. O uso de NAC + ATB, DFX + ATB ou uso combinado de NAC e DFX, com ou sem antimicrobiano reverteu o prejuízo de memória na tarefa de campo aberto 10 dias após a indução da meningite. No teste de esquivas inibitórias, na sessão teste, não houve diferença na latência no grupo meningite quando comparado ao grupo sham,

Fonte Financiadora

UNESC/*NPq/FAPESC

Referências Bibliográficas

HOOGMAN, M. et al. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. v. 78, p. 1092-1096, 2007.

LEIB, S.L., TAUBER, M.G. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* v. 13, p. 527-548, 1999.

Modalidade Pesquisa

16.18 PERFIL NEUROANATÔMICO DE EFEITOS ANTIMANIÁCOS DE INIBIDORES DE HISTONAS DEACETILASE.

Lopes-Borges, J.¹, Arent, C.O.¹, Valvassori, S.S.¹, Fries, G.R.², Stertz, L.², Ferreira, C.L.¹, Mariot, E.¹, Varela, R.¹, Ornell, F.¹, Kapczinski, F.², Andersen, M.L.³, Quevedo, J.¹

¹ Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma-SC Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Transtorno do Humor Bipolar, Laboratório de Psiquiatria Molecular e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Porto Alegre –RS, Brasil.

³ Universidade Federal de São Paulo Departamento de Psicobiologia, São Paulo-SP, Brasil

Palavras Chaves: Histonas deacetilase. Transtorno do Humor Bipolar. Metanfetamina. Valproato. Butirato.

Introdução

Introdução: Um grande número de estudos tem mostrado que inibidores de histonas de acetilase (HDAC) apresentam relevância em transtornos de humor incluindo o transtorno do humor bipolar (THB). Tem sido sugerido que o sistema límbico, que controla impulsividade e psicose está disfuncional no THB. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de microinjeções de inibidores de HDAC no ventrículo, amígdala, estriado, prefrontal e hipocampo de ratos com comportamentos induzidos por m-anfetamina (m-AMPH) que mimetizam características da fase maníaca do THB.

Metodologia

Metodologia: Os ratos foram submetidos à cirurgia estereotáxica, onde uma cânula foi colocada nas áreas determinadas. Após a recuperação esses ratos receberam uma única injeção intracerebral (no ventrículo, amígdala, estriado, prefrontal ou hipocampo) de fluido cérebro-espinhal artificial (ACSF), Butirato de sódio (BS), ou Valproato (VPA) seguido por uma injeção intraperitoneal de solução salina ou anfetamina 2h antes do teste comportamental do campo aberto.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: A atividade das HDAC foi avaliada em amígdala, estriado, prefrontal e hipocampo desses animais. A microinjeção de BS e VPA no ventrículo, amígdala, estriado e prefrontal, bloqueou a hiperatividade induzida por m-AMPH exceto no hipocampo. Em adição, BS e VPA inibiram a atividade das HDAC, entretanto, esse efeito variou dependendo do procedimento experimental e da estrutura cerebral avaliada. Nossos resultados sugerem que os efeitos antimaniacos de BS e VPA, inibidores de HDAC, estão relacionados com amígdala, estriado, e prefrontal, mas não com o hipocampo.

Conclusão

Conclusão: Mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos terapêuticos do inibidor de HDAC no THB e assim o desenvolvimento de novos fármacos.

Fonte Financiadora

CNPq, UNESC.

16.19 TRATAMENTO COM TERAPIA COGNITIVO - COMPORTAMENTAL EM GRUPO NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE GENERALIZADA

SOUSA, I.B.¹; CHRIST, A.G.²; MAMBO, T.S.³; PEREIRA, E.B.⁴; CARDOSO, K.H.V.⁵; CORREA, S.M.⁶; LOSSO, A.R.⁷; MEDEIROS, I.S.⁸; MOOJEN, V.M.⁹

¹ Curso de Psicologia (UNASAU/UNESC); ² Curso de Enfermagem (UNASAU/UNESC).

Palavras chaves: TCC, ansiedade generalizada

Introdução

Estudos têm mostrado um aumento da prevalência dos transtornos de ansiedade. Os sintomas deste transtorno comprometem de forma significativa a vida dos indivíduos acometidos por esta patologia, interferindo nos relacionamentos, na atividade laboral e produção acadêmica. Entre as reações ou manifestações, que podem variar de pessoa a pessoa, segundo Sadock e Sadock (2008) estão a cefaléia, perspiração, palpitações, aperto no peito, mal estar gástrico e inquietação. A ansiedade pode ser considerada normal quando é resultado ou sinal de alerta frente a alguma situação que represente perigo para o indivíduo. Segundo Sadock e Sadock (2008), a Terapia Cognitivo - comportamental em grupo (TCCG) tem se mostrado altamente eficaz, pois auxilia o indivíduo a reconhecer seu comportamento, suas apreensões, inquietações e buscar estratégias de adaptação e controle da ansiedade. Na medida em que a pessoa consegue desenvolver estratégias para reduzir a ansiedade, aumenta sua confiança e a capacidade de enfrentar situações que antes considerava ameaçadora.

Objetivos

Desenvolver atividades em grupo que promovam a saúde mental, voltadas ao conhecimento, prevenção, tratamento e controle de ansiedade generalizada. Envolvendo acadêmicos e profissionais do curso de enfermagem e psicologia na realização das atividades. As atividades em grupo com a Terapia Cognitivo – comportamental (TCC), vem sendo desenvolvidas desde Março de 2010, na sala de dinâmica da clínica de psicologia e as triagens são realizadas nas dependências da clínica de psicologia e enfermagem. Ao iniciar o tratamento os pacientes são avaliados quanto ao nível de ansiedade e sintomas apresentados através da escala Hamilton. Os pacientes que apresentam os critérios para o transtorno de Ansiedade

Generalizada e assinam o termo de consentimento livre e esclarecido, iniciam o tratamento em grupo.

Resultados

Como resultados obtidos até então com a realização de 10 encontros semanais com o grupo, percebe-se a visível mudança de pensamento e conseqüentemente comportamento bem como a redução dos sintomas de ansiedade apresentados quando comparados com o início da realização do grupo. Percebe-se visivelmente a substituição de pensamentos e de comportamentos disfuncionais por estruturas mais funcionais, obtendo bons resultados no controle de comportamentos como onicofagia, desorganização, desespero e medo excessivo sem evidências.

Conclusão

O tratamento com terapia Cognitivo - comportamental em grupo, tem se mostrado altamente eficaz na redução dos sintomas de Ansiedade Generalizada.

Fonte Financiadora

O projeto possui apoio direto da coordenação dos cursos envolvidos e da UNASAU. A participação indireta acontece nas clínicas integradas da UNESC com a divulgação do serviço à comunidade, atendimento aos usuários na promoção de saúde psíquica, o bem estar físico e mental, agregando os conhecimentos de áreas específicas.

Fonte Financiadora

Apoio direto da coordenação do curso de Psicologia. Coordenação do curso de Enfermagem. UNASAU. Clínicas integradas da UNESC.

¹ indianaradebem@gmail.com

² dielqc@hotmail.com

³ mambosedat@hotmail.com

⁴ bethburigo@hotmail.com

⁵ katyhelder@gmail.com

⁶ soncorrea@yahoo.com.br

⁷ anarlossogmail.com

⁸ ism@unesc.net

⁹ vaniamm2@gmail.com