

ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DE NORADRENALINA EM ESTRUTURAS LÍMBICAS APÓS A INIBIÇÃO DA VIA HEME OXIGENASE (HO) – MONÓXIDO DE CARBONO (CO), EM RATOS COM INFLAMAÇÃO SISTÊMICA.

Primini, EO; De Paula, BB; Carvalho, MC; Leite-Panissi, CRA.

Instituição: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Introdução: A noradrenalina (NA) modula o comportamento do tipo ansioso e depressivo, principalmente por meio de projeções do locus coeruleus (LC) para regiões límbicas, tais como amígdala e hipocampo. Estas estruturas por sua vez, também são ativadas durante a inflamação periférica. Transtornos de ansiedade e depressão podem estar relacionados com o funcionamento inadequado do sistema imune. O CO é um gás neuromodulador que pode interferir em processos inflamatórios, possivelmente via ativação de segundos mensageiros. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar se a inibição da via HO-CO no 4º ventrículo (4V, próximo a região do LC), altera os níveis de NA no núcleo basolateral da amígdala (BLA) e hipocampo ventral (HV) de ratos com inflamação sistêmica, induzida por lipopolissacarídeos (LPS). **Métodos:** Ratos (CEUA nº 2017.1.381.58.4) foram tratados via i.c.v. (4V) com tin-protoporfirina IX, inibidor da enzima heme oxigenase (SnPP; 0,005M; 2µL) ou seu veículo (DMSO 10%, Salina 90%; 2µL), imediatamente após, receberam injeção (i.p.) de LPS (200µg/kg) ou salina (SAL). A temperatura de pele caudal (TPC) foi avaliada previamente (tempo 0), 60 e 120 min após a administração dos tratamentos, e em seguida os animais foram sacrificados, e o sangue coletado para dosagem plasmática de citocinas inflamatórias. Em outro grupo, 2 horas após os tratamentos, os animais foram anestesiados e perfundidos para realização dos ensaios imunistoquímicos para tirosina hidroxilase (TH). Um terceiro e quarto grupo, ratos receberam os mesmos tratamentos e foram introduzidas cânulas para sondas nas regiões do HV e BLA, para mensurar *in vivo* os níveis extracelulares de NA de 0 min (linha de base) a 240 min após os tratamentos. **Resultados:** LPS alterou a TPC do grupo VEIC+LPS, quando comparado com VEIC+SAL, sendo que o tratamento com SnPP preveniu a redução da TPC nos animais que receberam LPS. Houve aumento dos níveis de IL-1β, TNF-α e IL-10 no plasma dos ratos do grupo VEIC+LPS, o qual foi parcialmente reduzido no grupo SnPP+LPS. Foi observado elevação da expressão de neurônios imunorreativos para TH no LC do grupo VEIC+LPS em relação ao VEIC+SAL, bem como redução da expressão no grupo SnPP+LPS em relação ao grupo VEIC+LPS. No grupo SnPP+LPS, houve aumento nos níveis extracelulares de NA no HV, após 150 min da realização dos tratamentos. Além disso, no grupo VEIC+LPS, 60 min após os tratamentos, foi observado aumento dos níveis

extracelulares de NA na BLA, o qual não foi visto no grupo SnPP+LPS. **Conclusão:** A via HO-CO pode modular os níveis de NA em estruturas límbicas, envolvidas com comportamentos do tipo ansioso e depressivo, de ratos com inflamação sistêmica, além de atenuar o estado febril e a expressão de citocinas pró-inflamatórias no plasma. Deste modo, este estudo poderá contribuir para o desenvolvimento de novas terapias contra transtornos de ansiedade e depressão, associados com o sistema imunológico.

Palavras-chave: Inflamação sistêmica, lipopolissacarídeos (LPS), locus coeruleus (LC), noradrenalina (NA), via heme oxigenase (HO) - monóxido de carbono (CO).