

RESUMO - DOENÇAS METABÓLICAS

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO PRÉ-TRATAMENTO COM ASPIRINA EM CAMUNDONGOS SÉPTICOS COM SÍNDROME METABÓLICA: ASSOCIAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO E PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

Raquel Pires Nakama (nakama.kell@gmail.com)

Ana Paula Canizares Cardoso (anapaulaccardoso20@gmail.com)

Lucas Felipe Dos Santos (lucas.felipesantos@uel.br)

Lucas Sobral De Rossi (rossilucas42@gmail.com)

Ana Laura Bernardi Pariz (analaura.bernardi@uel.br)

Leonardo Berto Pereira (leonardo.berto21@outlook.com)

Aparecida Donizette Malvezi (amalvezi@uel.br)

Maria Isabel Lovo-Martins (Isabel.lovo@hotmail.com)

Andressa De Freitas Mendes Dionísio (andressa@uel.br)

Karina Alves De Toledo (karina.toledo@unesp.br)

Marli Cardoso Martins Pinge (martinspinge@uel.br)

Phileno Pinge Filho (pingefilho@uel.br)

Introdução: Sepsé é definida como uma disfunção de órgãos, resultante de uma resposta desregulada do hospedeiro frente a infecção. O óxido nítrico (NO) está relacionado a sepsé, e participa do aumento de espécies reativas de nitrogênio durante a inflamação, além dos efeitos vasodilatadores. A obesidade, definida como acúmulo excessivo de tecido adiposo, está relacionada com alterações do sistema imunológico, inflamação e progressão para síndrome metabólica (Smet). A sepsé em obesos pode levar a maior mortalidade, mas existem dados contraditórios, que mostram que a obesidade contribui para menor mortalidade e morbidade (o paradoxo da obesidade). O uso do tratamento prévio com aspirina (pre-ASA) foi eficiente em reduzir a mortalidade de pacientes sépticos.

Objetivo: Investigar os efeitos do pre-ASA na produção de NO em diferentes tecidos e parâmetros cardiovasculares (PC) em modelo murino de Smet por glutamato monossódico (MSG), submetidos a ligação e perfuração do ceco (CLP).

Métodos: Camundongos Swiss receberam via s.c. MSG (4mg/g/peso) do 1º ao 5º dia de vida, controles (CNTL) receberam salina equimolar. No 60º dia machos foram tratados com ASA (40 mg/Kg) ou PBS via gavagem por 15 dias e então submetidos à CLP. A Smet foi validada pelo índice de Lee, massa dos tecidos adiposos perigonadal (PG) e retroperitoneal (RT), PC e glicemia (LUCCHETTI et al., 2017). A quantificação de NO foi realizada no plasma, lavado peritoneal, pulmão e tecido adiposo RT por Cádmio e Griess. Os PC foram mensurados pelo método não invasivo CODA 24h antes da CLP e 24h após. Resultados expressos como média±SEM. Significância foi avaliada pelo Teste t de Student's e ANOVA ONE-WAY, seguido pelo teste de Tukey, $p<0,05$ foram considerados significantes. A sobrevida foi determinada por Log-rank.

Resultados: O tecido adiposo PG e RT ($p<0,0001$), e o índice de Lee ($p<0,0001$) foram maiores nos Smet comparados ao CNTL. Animais obesos apresentaram hipertensão ($p<0,0001$) e hiperglicemia ($p<0,01$). Os animais CNTL-CLP exibiram uma taxa de sobrevida de 20,41%, enquanto os animais Smet-CLP apresentaram maior sobrevida (59,09%; $p<0,01$). O pre-trat ASA aumentou a sobrevida nos animais CNTL ($p<0,5$), mas não nos animais Smet. A sepsé aumentou o NO plasmático em animais CNTL (CNTL-SHAM-PBS= 8,20572 vs CNTL-CLP=13,7537 ± 0,7928; $p<0,0001$), prevenida pelo pré-tratamento com ASA. No lavado peritoneal o NO diminuiu após CLP (CNTL-SHAM-PBS= 8,13 vs CNTL-CLP= 4,34201 ± 0,9854; $p<0,01$), não afetados pelo

pre-ASA em animais CNTL. Os animais Smet não apresentaram alteração no NO do lavado peritoneal. A sepse aumentou os níveis de NO nos pulmões (CNTL-SHAM-PBS=2,30708 vs CNTL-CLP= $3,98776 \pm 0,5493$, $p<0,05$; Smet-SHAM-PBS= $1,42113$ vs Smet-CLP= $4,44743 \pm 0,7308$; $p<0,01$), com ASA evitando o aumento apenas em animais CNTL. A sepse causou hipotensão 24h pós CLP nos animais CNTL comparados aos que passaram pela cirurgia simulada (CNTL-SHAM-PBS= $101,5$ vs CNTL-CLP= $76,23 \pm 6,207$; $p<0,01$). O pre-ASA foi eficiente somente nos animais sem Smet, ao evitar que os animais apresentassem hipotensão pós CLP. Conclusão: Nossos achados corroboram com o paradoxo da obesidade. O pré-tratamento com ASA demonstrou-se eficaz em mitigar os efeitos da sepse em animais controle apenas. Dessa forma, sugere-se que exista mecanismos em comum entre a Smet e a proteção do pré-tratamento com ASA. Serão necessários mais estudos para avaliar as alterações moleculares e sistêmicas da sepse, para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Palavras-chave: obesidade; sepse polimicrobiana; ligação e perfuração do ceco.