



# Anais

## do Simpósio do Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão

Dias 4 a 7 de outubro de 2023

Niterói - RJ

S612 Simpósio do Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão  
(3. : 2023 : Niterói, RJ).

Anais do III Simpósio do Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão, 04 a 07 de outubro de 2023 [recurso eletrônico] / editado por Vladimir Pedro Peralva Borges Martins; revisado por Regina Célia Cussa Kubrusly. – Niterói: UFF, 2023.

65p.

ISSN: 2965-0372.

1. Neurofarmacologia. 2. Comunicação científica. 3. Extensão universitária. I. Martins, Vladimir Pedro Peralva Borges. II. Regina Célia Cussa Kubrusly.

CDD 612.8

# **Anais do Simpósio do Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão**

Anais do Simpósio do Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão  
| Universidade Federal Fluminense n.03, 2023.

Reitor: Antonio Claudio Lucas da Nóbrega  
Vice-Reitor: Fabio Barboza Passos  
Pró-Reitora de Extensão: Leila Gatti Sobreiro  
Coordenadora: Regina Célia Cussa Kubrusly  
Vice-coordenadora discente: Bruna Kelly Santos de Souza  
Vice-coordenador discente: Vladimir Pedro Peralva Borges Martins

## **EDITOR**

Vladimir Pedro Peralva Borges Martins

## **EDITOR-ASSISTENTE**

Regina Célia Cussa Kubrusly

## **APOIO TÉCNICO**

Jackson Santos de Oliveira  
Renan de Souza Lima

## **REVISÃO TEXTUAL**

Regina Célia Cussa Kubrusly

## **DIAGRAMAÇÃO E PROJETO GRÁFICO**

Vladimir Pedro Peralva Borges Martins

# Comissão Organizadora

## DOCENTES

Adriana da Cunha Faria Melibeu  
Alex Christian Manhães  
Anderson Ribeiro-Carvalho  
Cláudio Carneiro Filgueiras  
Ismar Araújo de Moraes  
Jesus Landeira Fernandez  
Joice Stipursky  
José Alexandre de C. Salerno  
Marcelo Cossenza P. de Almeida  
Pablo Trindade  
Pablo Pandolfo  
Paula Campello Costa Lopes  
Regina Célia Cussa Kubrusly  
Ricardo Augusto de Melo Reis  
Thomas Eichenberg Krahe  
Virgínia Martins Carvalho  
Yael Abreu Villaça

## DISCENTES

Amanda Kamil Abramov  
Ana Clara Oliveira Damascena  
Bruna Kelly Santos de Souza  
Caroline da Conceição dos Santos  
Fernanda Uchoa Braga  
João Gabriel de Oliveira de Araujo  
Lyslie Azeredo Coutinho Gonçalves  
Matheus Augusto Patricio de Almeida  
Mayara Pinheiro Torres  
Pâmella de Moura  
Samara Gumiéro Costa  
Sofia Corrêa Valladão  
Vanessa de Sousa Melo  
Vitória Barbosa Rodrigues de Carvalho  
Vladimir Pedro Peralva Borges Martins

## TÉCNICOS

Jackson Santos de Oliveira  
Renan de Souza Lima

# Prefácio

Vivemos em uma época de multidisciplinaridade e convergência das ciências que estudam o cérebro. O grande desenvolvimento das neurociências vem resultando em avanços consideráveis em diversos setores da sociedade. Esse progresso se deve à pesquisa, que vem empregando técnicas e metodologias cada vez mais sofisticadas, bem como à capacidade de promover ações de divulgação do conhecimento produzido por essa área. O Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão (PrINEx) representa uma dessas iniciativas. Fundado pela Prof.<sup>a</sup> Regina Kubrusly e seu grupo de pesquisa da UFF, o PrINEx vem desempenhando com louvor uma de suas principais missões: a divulgação científica do conhecimento produzido na área da neurofarmacologia. O III Simpósio do PrINEx, realizado entre os dias 4 e 6 de outubro de 2023, foi, mais uma vez, um grande sucesso! Cerca de 64 pessoas participaram de forma virtual das 11 conferências sobre os mais diversos temas que buscaram articular o conhecimento básico associado a modelos animais à pesquisa realizada com seres humanos, visando aumentar o impacto social e clínico dessas pesquisas. Essa articulação busca novas formas de atuação científica, ampliando redes acadêmicas nacionais e internacionais e contribuindo, portanto, nos diferentes contextos científicos que compõem a área da neurociência.

Como a ciência não pode deixar de ser considerada uma atividade social, eventos dessa natureza são extremamente importantes para congregar pesquisadores e estudantes interessados nos diversos aspectos das neurociências e suas interseções com a neurofarmacologia. Por essa razão, os vários painéis apresentados no simpósio têm grande valor no sentido de despertar o interesse dos alunos, inclusive de graduação, por temas dessa natureza. De fato, a formação de novos alunos é certamente um dos aspectos mais

importantes da atividade universitária. Podemos criar elementos multiplicadores com a extraordinária tarefa de produção e divulgação de conhecimento.

Para finalizar, cabe destacar o tema abordado nesta terceira edição do evento: Neurociências, explorando desafios contemporâneos. O tema não poderia ser mais atual. Ansiedade, depressão e drogadição são algumas das disfunções presentes na contemporaneidade. A neurociência, em geral, e a neurofarmacologia, em particular, têm muito a contribuir para a compreensão dos mecanismos de ação ao longo do desenvolvimento desses transtornos mentais. E foi exatamente isso que aconteceu ao longo desses três dias de apresentações e debates que marcaram o III Simpósio do PrINEx. E que venha a quarta edição!

- Jesus Landeira Fernandez

# Índice

<u>Programação</u> .....	1
<u>Realização</u> .....	2
<u>Painéis</u> .....	3
<u>Avaliadores</u> .....	4
Resumo das palestras	
<u>Dia 1</u> .....	6
<u>Dia 2</u> .....	10
<u>Dia 3</u> .....	14
Artigos científicos: revisões narrativas	
<u>Transtornos de ansiedade e abuso de benzodiazepínicos: Um desafio contemporâneo</u> .....	18
Artigos científicos: opiniões	
<u>Desafios no tratamento da transtornos mentais: O caso da esquizofrenia</u> .....	31
<u>Vamos falar sobre erros inatos do metabolismo?</u> .....	35
<u>Trabalhos submetidos</u> .....	39
<u>Prêmios</u> .....	63
<u>Homenageado</u> .....	64

# Programação

## Dia 1

17:00 – Palestra de abertura: Por que pacientes com transtornos mentais fumam? Estudo da associação entre dependência à nicotina e esquizofrenia em camundongos

18:00 – Palestra 1: Cigarro eletrônico na atualidade: amigo ou vilão?

18:40 – Palestra 2: Ansiedade e consumo de benzodiazepínicos na atualidade.

19:20 – Palestra 3: Práticas Integradas no estudo do Transtorno do Espectro Autista.

## Dia 2

17:00 – Palestra 4: Interações entre adenosina e esteroides anabólicos androgênicos no comportamento de risco e do tipo ansioso.

17:40 – Palestra 5: Avanços científicos sobre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

18:10 – Palestra 6: Álcool, Gestação e o reflexo na adolescência: uma abordagem qualitativa.

18:40 – Palestra 7: Efeitos da sepsis no Sistema Nervoso Central: o papel do ppar-gamma

19:10 – Apresentação de painéis

## Dia 3

17:00 – Palestra 8: Mecanismos moleculares da adicção

17:30 – Palestra 9: Level-up ou Game Over? Jogos Digitais e seus Potenciais.

18:00 – Palestra 10: Adicção alimentar e suas implicações para a saúde pública.

18:30 – Homenagem ao Prof. Dr. Jesus Landeira

19:00 – Encerramento e Premiações

[Clique aqui e confira nossa transmissão!](#)



# Realização

O PRINEx (Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão) foi concebido em maio de 2020, durante o auge das restrições nas atividades presenciais das Instituições de Ensino Superior no Brasil e ao redor do mundo, devido à pandemia de Covid-19. O êxito do programa foi notável, e em 2021 ele foi expandido para dar origem ao PRINEx: Novas Fronteiras.

Sob a coordenação da Prof<sup>a</sup>. Regina Kubrusly, o programa definiu várias metas, incluindo a divulgação das pesquisas científicas geradas na Universidade para a sociedade em geral, promovendo assim a disseminação do conhecimento científico no campo das substâncias de abuso por meio das mídias sociais.

Desde 2020, temos promovido módulos temáticos com palestras sobre substâncias de abuso, fóruns de debates e a criação de diversos flashcards explicativos sobre como essas substâncias afetam o Sistema Nervoso Central.

Hoje, contamos com a colaboração de 15 professores de seis instituições de ensino e pesquisa de renome no Rio de Janeiro, a saber, UFF, UFRJ, UERJ, Unirio, PUC e Instituto IDOR. Este programa tem o compromisso de manter a disseminação científica ampla e acessível a todos os membros da comunidade não acadêmica, com abertura e inclusão como seus princípios fundamentais.

Em 2021, realizamos o primeiro simpósio do programa, totalmente ministrado por estudantes de pós-graduação envolvidos no projeto. Agora estamos na terceira edição, com o III Simpósio do PRINEx sobre neurociências: explorando desafios contemporâneos que contou com 11 palestras de alunos de pós-graduação e professores que integram o projeto.

(05/10/23)

## Dia 2 - RESUMOS SELECIONADOS A PREMIAÇÃO

A expressão de marcadores inflamatórios na plasticidade induzida por lesão em diferentes janelas temporais do desenvolvimento.

Arthur da Silva de Andrade

Avaliação dos efeitos do ácido etilmalônico sobre parâmetros de homeostase redox em culturas corticais mistas de ratos.

Camila Moreira de Pina

Telmisartana, um antagonista do receptor AT1, mitiga parcialmente e normaliza alterações neuroinflamatórias associadas à esquizofrenia em um modelo animal.

Julyana Gomes Maia

Expressão de BDNF no córtex pré límbico de ratos cariocas de alto congelamento.

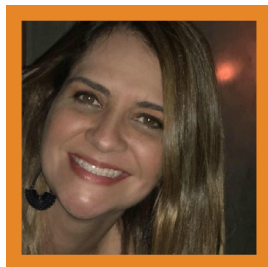
Talita da Silva Clerc de Freitas

Efeitos sexo-dependentes de um modelo de esquizofrenia induzido pela exposição neonatal à fenciclidina em camundongos.

Thainá Pereira de Souza

# Avaliadores

## Adriana da Cunha Faria Melibeu



Possui graduação em Ciências Biológicas, mestrado e doutorado em Ciências (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Atualmente, é Professora Associada IV na Universidade Federal Fluminense, chefiando o Laboratório Neurobiologia do Desenvolvimento e participando do Programa de Pós-graduação em Neurociências, com foco em pesquisa nas áreas de Modulação da Proteína Precursora do Amilóide, desenvolvimento do sistema nervoso, sistemas colinérgico e glutamatérgico no sistema visual, além de contribuir para projetos de extensão e divulgação científica. Ela também é mentora do programa “We speak dreams,” Pesquisadora Associada da Rede Nacional de Ciência para a Educação (Rede CpE) e mãe de uma menina nascida em 2006.

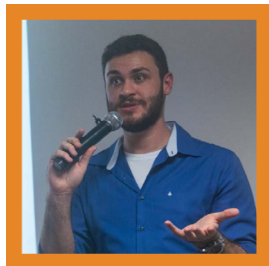
## Alex Christian Manhães



Formado em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, com mestrado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e doutorado em Biologia (Bióciências Nucleares) pela mesma instituição. Atualmente, é Professor Associado no Departamento de Ciências Fisiológicas do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da UERJ. Além disso, ele é bolsista do Programa Cientista do Nosso Estado (FAPERJ) e bolsista de Produtividade em Pesquisa (PQ-1D, CNPq). Suas áreas de atuação abrangem neurofisiologia, neuroendocrinologia, neuropsicofarmacologia e neurotoxicologia, com enfoque no estudo dos efeitos de drogas como a nicotina e o álcool durante o desenvolvimento, utilizando métodos

comportamentais, bioquímicos (metabolômica e proteômica) e análise estrutural.

## José Alexandre de Carvalho Salerno



Graduado em Biomedicina pela UNIRIO e possui experiência internacional na Ohio State University como bolsista do programa Ciência sem Fronteiras. Ele é especialista em Neurociências Aplicadas à Reabilitação e mestre em Ciências Morfológicas pela UFRJ. Atualmente, é Professor Assistente no

Departamento de Ciências Morfológicas da UNIRIO, doutorando em Ciências Morfológicas na UFRJ, onde pesquisa células neurais humanas, modelos tridimensionais do tecido nervoso e o potencial terapêutico de compostos psicodélicos. Suas áreas de interesse incluem Morfologia do Sistema Nervoso, Bioquímica Estrutural do Sistema Nervoso, Neurobiologia Celular, Neuroplasticidade e Neurofarmacologia.

## Thomas Eichenberg Krahe



Possui graduação em Ciências Biológicas (modalidade Biomédica), mestrado e doutorado em Biologia (Biociências Nucleares), além de ter realizado pós-doutorado na Virginia Commonwealth University (EUA). Atualmente, é Professor Adjunto no Departamento de

Psicologia da PUC-Rio, coordenando o Curso de Bacharelado em Neurociências. Ele é membro do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Clínica da PUC-Rio e do Grupo de Pesquisa Interdisciplinar em Neurociências e Cognição (INCog). Suas áreas de pesquisa incluem Neuroplasticidade Visual, transtorno do espectro alcoólico fetal (TEAF), transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH).

# Resumo das palestras

(04/10/23)

Dia 1 - TRANSTORNOS MENTAIS

Por que pacientes com transtornos mentais fumam?  
Estudo da associação entre dependência à nicotina e esquizofrenia em camundongos.

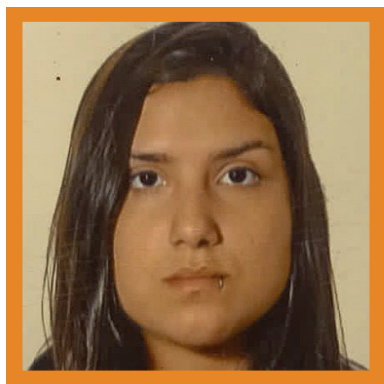


Profª Drª Yael Abreu Villaça  
Laboratório de Neurofisiologia, IBRAG/UERJ

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que afeta não apenas o indivíduo, mas também sua família e a sociedade. Os primeiros sintomas são geralmente observados durante a adolescência, período no qual também ocorre a primeira exposição a drogas de abuso. Estes dados apontam a adolescência como crítica para o estabelecimento da comorbidade entre dependência à nicotina e esquizofrenia, no entanto, não está claro como estas doenças interagem e quais as causas da comorbidade. Para investigar os mecanismos subjacentes, no Laboratório de Neurofisiologia da UERJ, expomos camundongos adolescentes à fenciclidina e à nicotina. A fenciclidina é um antagonista do receptor NMDA glutamatérgico, usado para modelar a esquizofrenia. Para expor os animais à nicotina, usamos minibombas osmóticas subcutâneas. A fenciclidina causou prejuízo nos comportamentos associados à sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia. A nicotina não causou danos e reduziu a magnitude dos comportamentos associados a sintomas positivos e negativos. A nicotina também potencializou efeitos da racloprida, um antagonista de receptores dopaminérgicos D2 nos comportamentos associados à sintomas positivos, sugerindo que a nicotina melhora a eficácia terapêutica de antipsicóticos através de mecanismos que convergem para receptores D2. Apesar desses resultados, a análise do proteoma do córtex prefrontal mostrou que a combinação dos insultos

levou a maior número de proteínas desreguladas do que cada insulto em separado. Mapas de interactoma em machos e fêmeas identificaram sub-redes de proteínas envolvendo vias além daquelas envolvidas em sistemas de neurotransmissão classicamente associados à esquizofrenia, o que tem o potencial de direcionar estudos futuros visando identificar mecanismos de interferência da nicotina no curso inicial da esquizofrenia e, possivelmente, criar tratamentos mais eficientes e adaptados para intervenção precoce no curso desse transtorno.

## Cigarro eletrônico na atualidade: amigo ou vilão?



MsC. Fernanda Uchoa Braga  
Doutoranda, UERJ

O cigarro convencional começou a ser comercializado em escala industrial em meados do século XX, ganhando popularidade em todo o mundo. Inicialmente foi associado a glamour e redução do estresse, entretanto o avanço da ciência e da tecnologia permitiu uma análise primordial em relação

aos malefícios do uso de produtos derivados do tabaco à saúde humana. Posto isso, a indústria do tabaco teve de se adaptar às novas informações relacionadas ao uso de cigarros, iniciando manobras de marketing afim de prender seus usuários. Novas marcas começaram a produzir cigarros com baixo teor de nicotina ou filtros melhores, se destacando no mercado. Mesmo com a popularização dos riscos à saúde relacionados ao tabagismo, o uso de cigarros se tornou cada vez mais popular, se tornando, atualmente, a maior causa de morte evitável do mundo. Por conseguinte, os cigarros eletrônicos (CE) foram produzidos com a finalidade de redução dos danos causados pelos cigarros convencionais, em uma tentativa de manobrar a população ao uso de um dispositivo eletrônico que contém não somente a nicotina, mas propileno glicol, glicerina vegetal e saborizantes. Entretanto, atualmente, o uso crônico de CEs está sendo relacionado a diversos problemas de saúde expostos por usuários. A carência de conhecimento da população acerca do uso nocivo destes dispositivos é a maior causa da

ascensão dos CEs no mundo todo, com isso a divulgação científica se torna necessária para conter o surgimento de novos usuários.

## Ansiedade e consumo de benzodiazepínicos na atualidade.



Amanda Kamil Abramov  
Mestranda, UFF

Os transtornos de ansiedade (TAs) se diferenciam do medo ou da ansiedade adaptativos. Indivíduos com TAs superestimam excessivamente o perigo de situações que temem. Diversos fatores contribuem para o surgimento dessas condições sendo fatores genéticos e ambiente inseguro ao longo do desenvolvimento

determinantes. Hoje, o Brasil é o país com maior prevalência e prejuízo relacionado aos transtornos de ansiedade sendo que, para a maioria dos TAs, as mulheres são duas vezes mais acometidas do que os homens. Em um evento estressor há ativação do sistema nervoso autônomo simpático, com subsequente liberação de noradrenalina e, em paralelo, do eixo HPA que se finaliza com liberação de glicorticoides (GLs). Os GLs possuem efeito neurotóxico no hipocampo e no córtex pré-frontal que, juntamente com a amígdala, possuem papel na regulação das respostas comportamentais ao estresse que envolvem evitação, paralisia e fuga. Os sistemas neuroquímicos serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico estão envolvidos na fisiopatologia dos TAs e são alvos farmacológicos. Dentre as terapias, os ansiolíticos benzodiazepínicos, que modulam o sistema GABAérgico, vem tendo um papel central no gerenciamento de transtornos de ansiedade, porém, o risco de dependência química, abstinência, tolerância, os efeitos adversos e o uso indiscriminado dessas substâncias é realidade, inclusive no âmbito nacional. Assim, canabinóides vêm sendo propostos como ansiolíticos mais seguros, de rápida ação e efeito duradouro, cujas ações nos sistemas GABAérgico e glutamatérgico vêm sendo evidenciadas, inclusive pelo nosso grupo, em modelo animal

de transtorno de ansiedade generalizada baseado na seleção de linhagens com base em um protocolo de medo contextual.

## Práticas Integradas no estudo do Transtorno do Espectro Autista.



Prof. Dr.<sup>a</sup>. Bruna Lotufo Denucci  
PAPD, UERJ

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM5, o transtorno do espectro autista é classificado como um dos transtornos do desenvolvimento. Caracterizado por dificuldades de comunicação e interação social, comportamentos restritos e repetitivos,

os chamados sintomas centrais. Em relação a etiologia, o TEA é descrito como uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Diversos demonstraram que até 40-50% dos casos podem ser determinados por fatores ambientais, como infecções, inflamação materna e fetal, doenças, exposição a drogas. A exposição a substâncias teratogênicas durante o período pré-natal pode produzir danos ao embrião ou feto em desenvolvimento. Entre as drogas teratogênicas, o ácido valproico é sabidamente conhecido pelos seus efeitos sobre o embrião/feto durante a gestação. Estudos descreveram uma série de características relacionadas ao ácido valproico, como características dismórficas faciais, atraso no desenvolvimento neurológico, síndrome fetal por valproato e TEA. Entre os diferentes modelos de exposição a agentes neurotóxicos, o modelo de exposição ao ácido valproico no período gestacional reflete as características do TEA observadas nos humanos. Desta forma, o uso de modelos animais que mimetizam os aspectos patológicos é uma excelente ferramenta para o entendimento dos mecanismos biológicos do TEA.



## Interações entre adenosina e esteroides anabólicos androgênicos no comportamento de risco e do tipo ansioso.



MsC. Daniel Bussinger de Souza Penna  
Doutorando, UFF

Os esteroides anabólicos androgênicos são derivados sintéticos da testosterona, que exibem efeitos androgênicos e anabólicos, e levam ao aumento no ganho muscular e performance durante os exercícios. Devido essas características, os EAA são usados de forma abusiva por homens e mulheres, acarretando efeitos indesejados como aumento de comportamento agressivo, depressão e ansiedade. O Decanoato de Nandrolona (DN) é um dos EAA mais comumente abusados devido às baixas características androgênicas e está relacionado com o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos. Paralelamente, a cafeína é um psicoestimulante presente em diversas preparações, inclusive em pré-treinos e está relacionada com melhora na ansiedade e comportamentos depressivos. Visto a extensa utilização concomitante de ambas as substâncias, a palestra discorreu sobre o trabalho desenvolvido acerca dos efeitos do tratamento crônico com DN e/ou cafeína nos comportamentos do tipo ansioso e de risco em ratos lister hooded. Os resultados indicaram que o tratamento crônico com DN diminuiu o comportamento do tipo ansioso e avaliação de risco independentemente de sexo e os efeitos foram prevenidos pela cafeína. Dessa forma, podemos concluir que os receptores de adenosina participam das alterações induzidas pelo uso crônico de DN.

# Avanços científicos sobre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

MsC. Bruna Kelly Santos de Souza  
Doutoranda, UFF



As pesquisas básicas/pré-clínicas utilizam modelos experimentais animais como ferramenta para estudar, em um organismo vivo, a fisiopatologia de determinada doença. Esta ferramenta é o que permite compreender desde a etiologia até a identificação de possíveis alvos terapêuticos para o tratamento

de doença. Para estudar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), existem diversos modelos animais genéticos e farmacológicos. O modelo animal atualmente considerado padrão ouro para se estudar o TDAH é o animal Spontaneously Hypertensive Rat (SHR), que tem como controle os animais Wistar Kyoto (WKY). Nos últimos anos, o nosso grupo tem utilizado estes modelos para estudar o transtorno, focando mais especificamente no envolvimento do ambiente e dos sistemas adenosinérgicos e endocanabinoides na neurobiologia do TDAH. Nossas pesquisas têm demonstrado que o ambiente pode influenciar no desenvolvimento dos sintomas característicos do TDAH. Além disso, demonstramos que a cafeína, um antagonista dos receptores de adenosina, pode melhorar alguns déficits cognitivos observados nos ratos SHR e que o sistema endocanabinoide consegue modular alguns comportamentos característicos do transtorno. Adicionalmente, temos estudando o possível envolvimento do fator neurotrófico de dopamina cerebral (CDNF) na neurobiologia do TDAH, através da caracterização desta proteína nestes modelos animais.

# Álcool, Gestação e o reflexo na adolescência: uma abordagem qualitativa.



MsC. Caroline da Conceição dos Santos  
Doutoranda, UERJ

A maioria das mulheres para de beber assim que constata a gravidez. Entre 10 e 25% das mulheres consome bebidas alcoólicas em algum momento da gestação. Nos EUA, o consumo de substâncias entre as mulheres grávidas e puérperas é um problema de saúde pública. Uma proporção substancial

de mulheres grávidas (em especial, as do 1<sup>a</sup> trimestre), eram consumidoras de ETOH no último mês (Dados: NSDUH). O Consumo de ETOH no mês anterior entre mulheres grávidas e mães com idades entre 18 e os 44 anos. Diferencia as mulheres grávidas por trimestre de gravidez e as mães recentes por idade do filho mais novo do agregado familiar. A identificação de bebês expostos ao álcool no útero é crucial. Além disso, a triagem de recém-nascidos para PAE e diagnóstico precoce de FASD pode prevenir nascimentos subsequentes expostos ao álcool. Para que uma criança seja diagnosticada com FASD, a EAP precisa ser confirmada. Biomarcador imparcial para identificar aqueles em risco de FASD. FAEE em mecônio e cabelo é atualmente a ferramenta mais comumente usada para estimar a prevalência de EAP. O tabagismo e o consumo de álcool durante a gravidez têm sido associados a graves problemas de saúde pública e efeitos adversos no crescimento, desenvolvimento cognitivo e comportamento da criança exposta. No caso específico do álcool, o uso gestacional pode causar incapacidades irreversíveis, como transtornos do espectro alcoólico fetal e síndrome alcoólica fetal. Em contraste, se o sono protege contra o estresse oxidativo e aumenta a plasticidade é possível que um aumento da quantidade de sono após a exposição ao etanol possa desempenhar um papel protetor na manifestação dos transtornos neurocomportamentais observados na FASD. Contudo, até o momento não existem estudos na literatura investigando estas questões.

# Efeitos da sepse no Sistema Nervoso Central: o papel do ppar-gamma.



MsC. Matheus Augusto Patricio de Almeida  
Doutorando, UFF

Astrócitos executam diversas funções no Sistema Nervoso Central como responder aos insultos inflamatórios durante a Encefalopatia associada a sepse (EAS). A sepse é definida como uma disfunção de órgão causada pela resposta desbalanceada do hospedeiro à infecção. Estudos reportam que pacientes acometidos com EAS desenvolvem sintomas

neurológicos agudos e de longo prazo como déficits cognitivos. A sepse acomete a integridade da barreira hematoencefálica favorecendo a migração de leucócito e produção de citocinas pró-inflamatórias induzindo reatividade astrocitária. Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas gama (PPAR- $\gamma$ ) é um importante fator de transcrição no metabolismo energético e lipídico. Esses são capazes de reduzir a inflamação através da inibição de MAP quinases e outros fatores de transcrição. Objetivos: caracterizar a neuroinflamação na sepse induzida por *K. pneumoniae* e o papel do PPAR- $\gamma$  em camundongos swiss. Resultados: 48 horas após a indução de sepse por *K. pneumoniae* os níveis das citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL1, CCL2 estavam aumentadas no parênquima cerebral, bem como um aumento de 50% na expressão de GFAP. A microvasculatura cerebral desses animais também estava comprometida como aumento de leucócito aderidos e em rolamento. O tratamento com rosiglitazona foi insuficiente para reduzir os níveis de citocinas, mas aliviou os danos a microcirculação reduzindo o número de leucócitos aderidos e em rolamento. Conclusão: Rosiglitazona aliviou os danos a microcirculação cerebral mostrando que o PPAR- $\gamma$  pode possuir um papel importante no tratamento da EAS.

## Mecanismos moleculares da adicção.



MsC. Pâmella de Moura  
Doutoranda, UFF

O uso de substâncias com capacidades de alterar a percepção e o estado de humor do indivíduo, se faz presente na sociedade há milênios. Com o passar dos anos, seu uso recreativo tem aumentado consideravelmente, exercendo influências na sociedade, tais como: impactos na saúde pública e economia, aumento da criminalidade, perda de produtividade, desemprego, rupturas familiares, custos de tratamento e prevenções. Desta forma, o objetivo desta palestra foi explorar o processo molecular da adicção no Sistema Nervoso Central, especialmente focando no sistema de recompensa, o envolvimento da dopamina e algumas das áreas cerebrais relacionadas à perda de controle e ao condicionamento ao uso de drogas de abuso. Então, ao compreender tais complexidades moleculares e cerebrais envolvidas, possibilita a pesquisa à contribuir com possíveis abordagens no tratamento, prevenção e intervenção relacionados à dependência química.

## Level-up ou Game Over? Jogos Digitais e seus Potenciais.



MsC. André Almo de Moraes Coutinho  
Doutorando, TU Dublin

Jogos são um tipo específico de brincadeira que inclui regras e resultados. Ao longo da história, diversos tipos de jogos - dos mais antigos esportes e jogos de tabuleiro até os digitais - foram desenvolvidos pela humanidade, com diferentes temas, gêneros, objetivos, gráficos e tecnologias. Mais

recentemente, os jogos digitais vêm se apresentando como uma mídia ubíqua, crescendo em popularidade e alcançando uma grande parcela da população. Também representam um mercado lucrativo e relativamente resistente à recessão. Devido à sua relevância e presença no cotidiano, os jogos digitais vêm sendo cada vez mais estudados, com grande foco sobre os possíveis efeitos negativos e positivos de seu uso. Dois dos potenciais efeitos negativos mais comentados na mídia são o vício em jogos e a relação entre video games violentos e comportamento agressivo. Já os efeitos positivos incluem tanto o impacto benéfico sobre a saúde mental quanto os “serious games” e jogos educativos, que podem ser usados para incentivar mudanças de comportamento, educação, treinamento e desenvolvimento de coordenação visual e motora, habilidades emocionais e cognitivas. Esta palestra traz um panorama resumido sobre a história, relevância e principais impactos dos jogos – com um foco particular sobre os digitais –, referenciando pesquisas e notícias atuais sobre o tema.

## Adicção alimentar e suas implicações para a saúde pública.



Jasmin Bruna Stariolo  
Mestranda, UFF

A adicção alimentar (Gearhardt, 2009) é específica para alimentos ultraprocessados (Gearhardt e Schulte, 2021; Monteiro e Cannon, 2022), grupo 4 da classificação Nova (Monteiro et al., 2016). Os alimentos ultraprocessados possuem características únicas com potencial adictivo, como adição de aditivos químicos (Moss, 2013) e combinação

em grande quantidade de dois macronutrientes (DiFelicantonio et al., 2018) que promovem hiperpalatabilidade, além da retirada de água, fibra e proteína do alimento base, promovendo desregulação do sistema de saciedade e maior velocidade de absorção (Jaime et al., 2021; Gearhardt e Schulte, 2021). Esse grupo alimentar também promove forte reatividade emocional (Lemos et al., 2022). Os alimentos ultraprocessados já foram

relacionados com doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, obesidade, hipertensão e câncer (Lane, 2021) e tantos outros desfechos negativos à saúde física e mental. Além disso, esse tipo de adicção apresenta sintomas fisiológicos, comportamentais e sociais muito semelhantes dos vistos em adicção à outras drogas, como tolerância, abstinência, desregulação do humor, disfunção do sistema recompensa (Gearhard & Schulte, 2021; Gearhardt & DiFelicantonio, 2022; Gordon et al., 2018); além da culpa, vergonha e estigma social criado em volta dessas pessoas. Dessa forma, para contribuir com o desenvolvimento de medidas públicas que venham controlar o desenvolvimento de adicção alimentar na população, um dos principais caminhos é oficializar a adicção alimentar ao DSM, gerando maior apoio governamental e social. Medidas de controle ao consumo de alimentos ultraprocessados também podem ser tomadas, como o uso de rotulagem frontal nas embalagens, controle do marketing, principalmente o infantil, taxaço desses alimentos e maior investimentos na agricultura familiar que é a principal fornecedora de alimentos in natura e minimamente processados do Brasil.

# **Artigos científicos: revisões narrativas**



# Transtornos de ansiedade e abuso de benzodiazepínicos: Um desafio contemporâneo

Amanda Kamil Abramov<sup>1</sup>, Vladimir Pedro Peralva Borges-Martins<sup>1</sup>, Paula Campello Costa<sup>2</sup>, Jesus Landeira-Fernandez<sup>3</sup>, Regina Célia Cussa Kubrusly<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, RJ

<sup>2</sup> Departamento de Neurobiologia, Universidade Federal Fluminense, RJ

<sup>3</sup> Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, RJ

Endereço de e-mail:

Amanda Kamil Abramov: amandakamil@id.uff.br

Vladimir Pedro Peralva Borges-Martins: vladimirppbm@gmail.com

Paula Campello Costa: paulacampello@id.uff.br

Regina C C Kubrusly: reginakubrusly1@gmail.com

Jesus Landeira-Fernandez: landeira@puc-rio.br

## Resumo:

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Brasil é o país com a maior prevalência de transtornos de ansiedade (TAs) do mundo. A fisiopatologia desses transtornos envolve hiperfuncionalidade da amígdala e do locus cerúleo e ativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com consequências como atrofia do córtex pré-frontal e hipocampo, e falha no feedback do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, que é modulado por diversos neurotransmissores, como serotonina (5-HT), dopamina e glutamato. A terapia farmacológica preconizada como primeira linha inclui os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que aumentam os níveis de serotonina na fenda sináptica, mas cujos efeitos benéficos podem levar semanas para surgir, além de muitos pacientes serem refratários. Além disso, os benzodiazepínicos (BZDs) induzem redução aguda dos níveis de ansiedade, ao modularem positivamente o sistema inibitório GABAérgico e estão entre os medicamentos mais consumidos no Brasil. Porém, os BZDs possuem potencial de gerar dependência, abstinência, além de tolerância. Assim, o desenvolvimento ou aplicação de novas substâncias com potencial ansiolítico vêm sendo motivados, com drogas como os psicodélicos tendo potencial cada vez mais evidenciado.

**Palavras Chave:** Transtorno de Ansiedade, Benzodiazepínicos, GABA, glicocorticoides

Uma das mais antigas descrições de transtornos de ansiedade (TAs) pode ser encontrada na coleção de obras médicas da Grécia antiga: o Corpus Hipocrático (460 a.c. a 370d.c) 123. Dados de tempos tão remotos quanto, escritos filosóficos latinos de Cícero (106 a.C. a 43 a.C.) trazem que o afeto ansioso se distingue da tristeza e o definem como uma doença médica<sup>1</sup>. Cerca de 2 mil anos após, já nos séculos XIX e XX, transtorno de ansiedade generalizada (TAG) era reconhecido pela medicina, denominado por termos como “panofobia”, entendida como “medo do Deus Pã” (da mitologia grega), devido sua etiologia<sup>2</sup>; pantofobia, que em 1917 Devaux e Logre defenderam como termo ideal, cujo sentido literal seria “ansiedade por tudo”; neurastenia, um conceito extremamente amplo, cuja descrição original datava do final do séc. XIX que chegou a ser publicado no CID-10 como transtorno neurótico (F48)<sup>24</sup>; “neurose de ansiedade”, introduzido por Freud no final do séc. XIX, de sintomatologia extremamente ampla, que incluía irritabilidade geral, expectativa ansiosa, pavor noturno, náuseas, diarreia, vertigem, agorafobia, parestesias, dentre outros<sup>2</sup>. Hoje nomeamos conjuntos de sintomas muito análogos aos das classificações passadas como TAG e transtorno de pânico, classificados como TAs<sup>5</sup>.

No ano de 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o último relatório, até então, relativo à pesquisa sobre TAs e depressão, os dois principais transtornos psiquiátricos que atingem a população mundial<sup>6</sup>. Nesse documento, o Brasil vem como o país com a maior prevalência de TAs no mundo (9,3%)<sup>6</sup> e as mulheres surgem como as mais afetadas, em uma proporção de cerca de 2:1 nas américas<sup>6</sup>. Já em 2022, a OMS relatou que a pandemia poderia ter gerado um aumento em cerca de 25% na prevalência de TAs<sup>7</sup>.

As cascatas de respostas fisiológicas nos TAs, assim como no estresse, promovem ativação imediata do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e, em paralelo, do sistema nervoso simpático. A amígdala (estrutura límbica que integra informação sensorial para consolidação e ativação de medos aprendidos<sup>89</sup>) possui projeções ao hipotálamo que sinalizam

para a ativação do eixo HPA, estimulando a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. O ACTH induz a liberação de glicocorticoides (GLs) pela suprarrenal<sup>10</sup>. Em indivíduos saudáveis, os GLs retroalimentam o hipotálamo e inibem a liberação de CRH. Contudo, nos TAs, a liberação sustentada de GLs estimula a hipersinalização glutamatérgica e culmina em efeitos neurotóxicos no hipocampo e córtex pré-frontal (CPF)<sup>11,12</sup>. Como as projeções hipocampais inibem a liberação de CRH, sua perda de volume está associada à ativação crônica do eixo HPA<sup>11</sup>.

A resposta autonômica se dá com ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e liberação periférica de noradrenalina (NA) pelas fibras pós ganglionares simpáticas<sup>1112</sup>. Além disso, centralmente, há conexões recíprocas entre neurônios noradrenérgicos do locus cerúleo (LC) e a amígdala, assim como de neurônios hipotalâmicos produtores de CRH<sup>11</sup> (Figura 1). Esse sistema ativa o ramo simpático-adrenomedular do SNS com liberação de NA, que pode se relacionar com muitos dos sintomas somáticos das crises de ansiedade e pânico como taquicardia, náusea, sudorese e hiperventilação<sup>12,13</sup>. Dentre variadas manifestações de plasticidades mal adaptativas que compõe os TAs, evidencia-se a hiperfuncionalidade do LC<sup>11</sup> que, somada a liberação excessiva de GLs, contribui também para a redução da regulação do CPF sobre o LC (por mecanismos que também envolvem atrofia cortical) e, conseqüentemente, para a patologia dos TAs<sup>8</sup>.

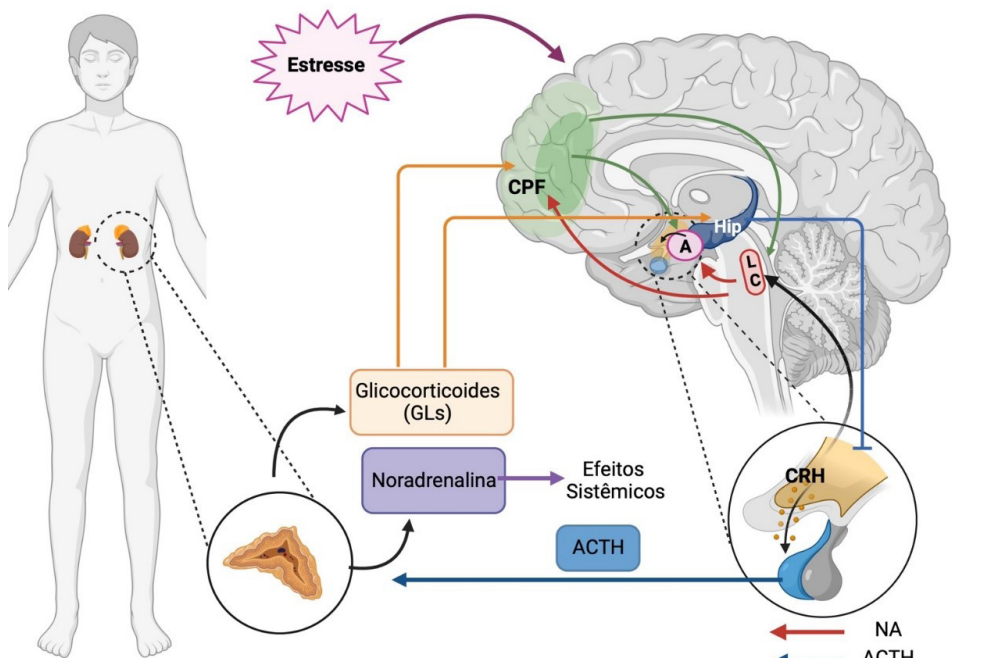


Figura 1: Cascatas de respostas neurais e endócrinas ao estresse. A exposição ao estresse resulta na ativação da amígdala, cujas projeções ao hipotálamo estimulam a liberação de CRH, que exerce efeitos em estruturas como a hipófise e o LC. Na hipófise, o CRH sinaliza para a secreção do ACTH, que cai na corrente sanguínea, estimulando a liberação de GLs pela suprarrenal. O hipocampo possui receptores para GLs que, quando ativados, medeiam uma sinalização de inibição dos neurônios produtores de CRH no hipotálamo, freando o eixo. Já no LC, o CRH ativa vias noradrenérgicas tendo como um dos alvos o CPF, que possui papel inibitório sobre amígdala e LC. Além disso, a inervação simpática na medula da adrenal culmina na produção e liberação de noradrenalina na corrente sanguínea, atuando, então, nos diversos sistemas, concluindo-se nos sintomas somáticos do estresse. Na exposição crônica ao estresse, o CPF e o hipocampo sofrem atrofia, dada a neurotoxicidade do estímulo glicocorticoide e noradrenérgico sustentado nessas regiões. Como ambas regiões participam da regulação neural, comportamental e endócrina do estresse, a redução de seus volumes pode culminar na ativação crônica do eixo HPA e da amígdala e LC. A: amígdala; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CPF: córtex pré-frontal; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; GLs: glicocorticóides; LC: Locus cerúleo; NA: noradrenalina.

O medo e a preocupação são sintomas evidentes nos TAs e se relacionam com a expressão de comportamentos ansiosos, contribuindo para etiologia dessas condições. Esses comportamentos são representados por respostas motoras como evitação, congelamento, fuga e luta, ativadas, em parte, por conexões entre amígdala e substância cinza periaquedutal<sup>9</sup>.

No estado homeostático, as respostas são atenuadas por sistemas corticais frontais quando o ambiente passa a ser percebido como seguro, com regulação do componente emocional negativo e da resposta autônoma ao estressor<sup>8</sup>. Assim, tais manifestações comportamentais são adaptativas quando procedem eventos de fato ameaçadores, porém, quando se devem à elementos ou circunstâncias que não representem efetivamente uma ameaça e quando manifestam-se de maneira persistente por um longo período de tempo, tornam-se de caráter patológico<sup>5,14</sup>.

Face a isso, a circuitaria neural alterada nos TAs envolve áreas relacionadas com o processamento do medo e da preocupação, onde podemos citar, além dos circuitos centrados na amígdala, o circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC)<sup>15,16</sup>. A preocupação nos TAs, intrinsecamente ligada a pensamentos catastróficos, expectativas apreensivas e obsessões, pode ser resultado da falha no feedback do circuito CETC<sup>15</sup>, modulado por diversos neurotransmissores, como serotonina (5-HT), dopamina e glutamato<sup>15</sup>. Deste modo, a fisiopatologia dos TAs também envolve a perturbação desses sistemas neuroquímicos (Figura 2), que se conclui na interpretação alterada da informação sensorial a princípio neutra como ameaçadora, traduzindo-se em reações comportamentais desadaptativas<sup>14</sup>.

# Neuroquímica da Ansiedade

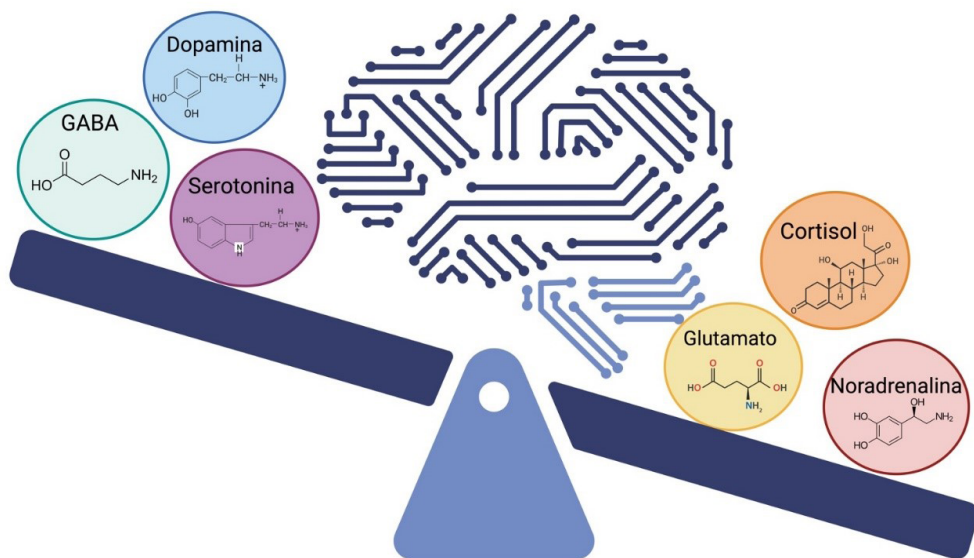


Figura 2: Neuroquímica da Ansiedade. O estresse crônico, promove diversas alterações neuroendócrinas que desencadeiam as alterações comportamentais associadas a ansiedade. Dentre as diferentes moléculas relacionadas, destacamos nesta revisão a disfuncionalidade da neurotransmissão do GABA, Dopamina e Serotonina e o aumento de glutamato, dos glicocorticóides (cortisol) e da noradrenalina.

As linhas de terapias farmacológicas para o tratamento dos TAs buscam modular tais sistemas a fim de restabelecer um padrão de resposta neural que se aproxime do fisiológico. A terapia farmacológica preconizada como primeira linha inclui os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)<sup>14,17,18</sup> que aumentam os níveis de 5HT na fenda sináptica<sup>19</sup>. A razão que provavelmente fundamenta a eficácia desse tratamento pode se basear no papel modulatório do sistema serotoninérgico sobre estruturas como amígdala, hipocampo e CPF, regulando a expressão comportamental defensiva<sup>9</sup> e, teoricamente, na liberação deficiente de 5HT em pacientes acometidos por TAs<sup>19</sup>. Além disso, há evidências de que os ISRS revertem atrofia do hipocampo e de que perdem seus efeitos caso a neurogênese hipocampal seja suprimida<sup>20</sup>, além de reduzirem a ativação do LC<sup>8</sup>.

Diante da realidade na qual os efeitos benéficos dos ISRS podem levar até 6 semanas para surgirem e de que cerca de 40% dos pacientes são resistentes ao tratamento<sup>14,17,15</sup>, outras opções podem ser prescritas, como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de 5-HT e NA (ISRSN) e antipsicóticos, que atuam também no sistema dopaminérgico<sup>17,21</sup>. Além disso, devido aos possíveis efeitos colaterais e refratariedade dessas substâncias, os canabinóides vêm surgindo como alternativas ansiolíticas<sup>22</sup> com aplicabilidade crescente na medicina<sup>23</sup>. No Brasil, os critérios para o uso medicinal de produtos à base de Cannabis são tratados pela legislação (RDC 660/22/ANVISA)<sup>24</sup>, mas o estigma associado e os altos valores de mercado no âmbito nacional dificultam o acesso<sup>25,26</sup>. Ademais, por mais que o tratamento com fármaco de uso contínuo seja feito, indivíduos acometidos por TAs, especialmente no início do tratamento, podem ainda experimentar surtos abruptos de medo ou desconforto intenso<sup>21</sup>, que partem de um estado calmo do indivíduo atingindo pico em minutos, com a presença de sintomas somáticos intensos<sup>5</sup>. Nesse caso, faz-se necessário, na ausência de melhora do estado com manobras respiratórias e acolhimento, o uso de medicações que induzam redução aguda dos níveis de ansiedade para promoção de alívio imediato: os benzodiazepínicos (BZDs)<sup>14,21</sup>.

Nesse panorama, os BZDs estão entre os medicamentos mais prescritos no Brasil<sup>27</sup>. Por mais que dados oficiais acerca dos padrões de consumo de BZDs no País sejam limitados, um mapa farmacoepidemiológico publicado em 2012 pela ANVISA apontou que o clonazepam fora o ingrediente ativo mais consumido dentre todas as fórmulas listadas pelo ministério da saúde de 2009 a 2011 em 77% das unidades federativas<sup>28</sup>. Também segundo a ANVISA, o clonazepam e o alprazolam ocuparam a primeira e a terceira posição no ranking de psicotrópicos mais vendidos no Brasil de 2014 a 2021<sup>29</sup>. Mais recentemente, um estudo sugeriu que a prevalência do consumo de BZDs no País gira em torno de 9,8%, sendo, também, maior para mulheres (13,2%)<sup>30</sup>. Além disso, na pandemia, o aumento do consumo de psicotrópicos foi correlacionado com os casos de COVID-19, incluindo BZDs<sup>31</sup>.

Além do uso ansiolítico dos BZDs, outras indicações são o uso como amenizante, sedativo, relaxante muscular, supressor de convulsões e indutor do sono<sup>32</sup>. Diante disso, os próprios parâmetros de uso indicam o mecanismo de ação dos fármacos dessa classe como depressores do sistema nervoso central (SNC). Para tal, o sistema GABAérgico (principal sistema inibitório do SNC) é o alvo de ação dessas substâncias. Os sítios de ligação dos BZDs estão presentes em receptores ionotrópicos pentaméricos chamados GABAA (GABAAR)<sup>32,33</sup>, cujas possíveis subunidades são  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , além da  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\zeta$ , e  $\eta$ , que se agrupam formando canais para o íon cloreto (Cl-)<sup>32,33,34</sup>. A ativação desses receptores ocorre mediante a ligação de duas moléculas de ácido gama-aminobotúrnico (GABA) em seus sítios de ligação ortostéricos, que se localizam nas junções de subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ <sup>33</sup>, alterando a conformação do receptor e abrindo o poro central, permitindo o transporte de Cl-<sup>34</sup>. Em um SNC maduro, com a ativação de GABAAR há influxo de Cl-, hiperpolarizando a membrana pós sináptica<sup>33</sup>.

Os BZDs desempenham papel modulatório nos GABAAR<sup>34</sup>, de modo que, ao se ligarem aos sítios alostéricos (entre subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ ) aumentam a frequência de abertura do canal iônico de Cl- potencializando os efeitos hiperpolarizantes do GABA<sup>32,34,35</sup>. Nesse aspecto, ao medirem inibição fásica pós sináptica em grupos neuronais específicos, os BZDs exercem não somente seus efeitos terapêuticos ansiolíticos, atuando nas vias de processamento do medo e preocupação, como também efeitos colaterais relacionados à sedação, letargia e prejuízo de funções cognitivas<sup>18,21,34</sup>.

A recomendação médica reside no uso esporádico de BZDs, dado que a exposição prolongada pode culminar no desenvolvimento de tolerância, bem como em um grau de dependência e abstinência<sup>36-40</sup>. A dependência pode ser explicada pela ação de BZDs na área ventral tegmental onde desinibem neurônios dopaminérgicos, resultando na liberação de dopamina no núcleo accumbens, que representa a via clássica da adicção<sup>40</sup>. Esse fenômeno fundamenta o uso abusivo e recreativo frequente de BZDs<sup>40,41</sup>. Diante de tamanho uso indiscriminado, o



desenvolvimento da tolerância a BZDs pode ser resultado de uma tentativa de restabelecimento do balanço inibitório deste sistema, com redução do número, ou troca entre a expressão de subunidades de GABAARs<sup>36-38</sup>.

Somado a isso, o cessar ou redução abrupta de dose pode gerar graves sintomas de abstinência, como insônia, aumento da frequência cardíaca, convulsões e delírio de abstinência<sup>37,39</sup>. Evidências indicam que esse processo envolve o sistema glutamatérgico: uma vez que o medicamento é suspenso, existe um período refratário assintomático de 3 a 5 dias durante no qual as sinapses glutamatérgicas sofrem plasticidade, com inserção de receptores AMPA, aumentando a transmissão excitatória. Inclusive, a administração de antagonistas dos receptores AMPA pode abolir a síndrome de abstinência<sup>37</sup>.

O desenvolvimento e aplicação de novas substâncias com potencial ansiolítico vêm sendo motivados não somente, mas também, por muitos dos aspectos discutidos no presente estudo: à alta e crescente prevalência de TAs em escala global e nacional, à proporção de pacientes refratários aos tratamentos convencionais, e ao abuso de substâncias de uso controlado, como os BZDs, que podem alterar a circuitaria inibitória, além de causar uma variedade efeitos adversos e de abstinência.

Atualmente vem sendo introduzido o conceito de substâncias psicodélicas, conforme proposto por Ly e colaboradores (2018), que promovem plasticidade neural, oferecendo uma abordagem única e inovadora para o tratamento de TAs e transtornos de humor<sup>42</sup>. A cetamina é uma destas substâncias cujos efeitos antidepressivos e ansiolíticos de rápida ação e seus mecanismos moleculares subjacentes são bem documentados, sendo resultado da plasticidade funcional e estrutural neural associada à sinalização via BDNF-TrKB-mTOR no CPF<sup>42,43</sup>. Contudo, em razão do potencial da cetamina em gerar dependência e abuso, outras substâncias vêm sendo amplamente investigadas diante das similaridades em modelos pré-clínicos e estudos clínicos com a cetamina, mas sem risco de adição<sup>42</sup>.

Os psicodélicos são drogas serotoninérgicas, classificadas como triptaminas (por ex. N,N-dimetiltriptamina, DMT); anfetaminas (p. ex. 3,4-metilenodioximetanfetamina MDMA) e ergolíneas, (p. ex. dietilamida do ácido lisérgico, LSD)<sup>42</sup>. O agonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, principalmente 5-HT<sub>2A</sub>, se relaciona com a promoção de efeitos antidepressivos e ansiolíticos<sup>44</sup> que podem ser explicados nível estrutural e molecular, com redução da reatividade da amígdala e melhora da transmissão glutamatérgica. A ação do glutamato em receptores AMPA, por sua vez, estimula vias de síntese e liberação de BDNF<sup>45,46</sup>, que estão reduzidas em TAs, e, assim, induz plasticidade neural, com neurogênese e neuritogênese, via mTOR<sup>42,46</sup>. Ademais, os psicodélicos não causam dependência, já que não estimulam liberação de dopamina no circuito da recompensa<sup>47</sup>. Corroborando esta hipótese o Independent Scientific Committee on Drugs, descreve que a psilocibina, uma triptamina sintetizada em cogumelos do gênero *Psilocybe*, causa menos prejuízos relacionados à droga ao funcionamento mental do que BZDs<sup>47</sup>. Não obstante, há sugestões de que a experiência do estado alterado de consciência dos psicodélicos, principalmente quando em conjunto com a terapia psicológica, parece ser o efeito chave para a eficiência da farmacoterapia<sup>44,48</sup>.

Resumidamente, o estresse e a ansiedade são problemas contemporâneos que assolam gravemente a população mundial e, de forma ainda mais severa, a população brasileira, gerando danos inestimáveis aos cidadãos, além de impactar substancialmente a economia. Além disso, os prejuízos associados ao uso indiscriminado e abusivo de BZDs, os ansiolíticos mais consumidos pela nação, incluem dependência química, tolerância e abstinência. Os avanços resultantes da incessante busca por novas alternativas ansiolíticas pela ciência têm aberto novas janelas de possibilidades terapêuticas baseadas na utilização de drogas como os psicodélicos. Nesse sentido, diversos programas e centros médicos ao redor do mundo vêm explorando o uso de drogas psicodélicas para o tratamento de TAs, como, por exemplo, o Center for the Neuroscience of Psychedelics e o Oregon's Psilocybin Treatment Center (EUA), ATMA Journey Centers (Canadá), Field Trip Health (Holanda) e Awakn Life

Sciences (com clínicas nos EUA, Canadá, Inglaterra, Portugal e Noruega). Porém, principalmente no âmbito nacional, alguns passos ainda devem ser dados, não somente em termos de pesquisa, mas também em direção à quebra do estigma associado a substâncias tão promissoras.

## Referências

1. Crocq, M. A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci* 17, 319–325 (2015).
2. Crocq, M. A. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci* 19, 107–116 (2017).
3. Cairus, H. [Nature of man: Corpus hippocraticum]. *Hist Cienc Saude Mangunhos* 6, 395–430 (1999).
4. CID-10 - Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento (OCR).pdf - Google Drive. <https://drive.google.com/file/d/1jGxOdqkecwm-gNDL2bJ76Usvwk0lNKvO/view>.
5. DSM\_5\_Atualizado\_Portugues\_DSM\_5\_TR\_Amer (1).pdf - Google Drive. [https://drive.google.com/file/d/1k\\_mBaCpuH8x9dqyIygo7oeAXP9PSbsDT/view](https://drive.google.com/file/d/1k_mBaCpuH8x9dqyIygo7oeAXP9PSbsDT/view).
6. Depression and Other Common Mental Disorders. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>.
7. Mental Health and COVID-19: Scientific brief.
8. Morris, L. S., McCall, J. G., Charney, D. S. & Murrough, J. W. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv* 4, 239821282093032 (2020).
9. Lages, Y. V., Balhazar, L., Krahe, Thomas. E. & Landeira-Fernandez, J. Pharmacological and Physiological Correlates of the Bidirectional Fear Phenotype of the Carioca Rats and Other Bidirectionally Selected Lines. *Curr Neuropharmacol* 21, 1864–1883 (2023).
10. Packard, A. E. B., Egan, A. E. & Ulrich-Lai, Y. M. HPA Axis Interactions with Behavioral Systems. *Compr Physiol* 6, 1897–1934 (2016).
11. Atzori, M. et al. Locus Coeruleus Norepinephrine Release: A Central Regulator of CNS Spatio-Temporal Activation? *Front Synaptic Neurosci* 8, (2016).
12. Sullivan, G. M., Coplan, J. D., Kent, J. M. & Gorman, J. M. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry* 46, 1205–1218 (1999).
13. Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Funderburk, F. & Kowalski, P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry* 61, 913–921 (2004).
14. Chen, X., van Gerven, J., Cohen, A. & Jacobs, G. Human pharmacology of positive GABA-A subtype-selective receptor modulators for the treatment of anxiety. *Acta Pharmacol Sin* 40, 571–582 (2019).
15. Peters, S. K., Dunlop, K. & Downar, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci* 10, (2016).
16. Duval, E. R., Javanbakht, A. & Liberzon, I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag* 11, 115–126 (2015).
17. Zulfarina, M. S., Syarifah-Noratqah, S. B., Nazrun, S. A., Sharif, R. & Naina-Mohamed, I. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 17, 145–154 (2019).
18. Bandelow, B., Michaelis, S. & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 19, 93–107 (2017).
19. Mayer, F. P. et al. Serotonin-releasing agents with reduced off-target effects. *Mol Psychiatry* 28, 722–732 (2023).
20. Mateus-Pinheiro, A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl Psychiatry* 3, (2013).
21. Dunlop, B. W. & Davis, P. G. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 10, 222–228 (2008).
22. Garakani, A. et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry* 11, (2020).

23. Hasbi, A., Madras, B. K. & George, S. R. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sci* 13, (2023).
24. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO.
25. Troup, L. J., Erridge, S., Ciesluk, B. & Sodergren, M. H. Perceived Stigma of Patients Undergoing Treatment with Cannabis-Based Medicinal Products. *Int J Environ Res Public Health* 19, (2022).
26. De Carvalho Gurgel, H. L., Lucena, G. G. C., De Faria, M. D. & De Azevedo Maia, G. L. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde e Sociedade* 28, 283–295 (2019).
27. Dokkedal-Silva, V., Galduróz, J. C. F., Tufik, S. & Andersen, M. L. Benzodiazepine consumption in Brazil: considerations regarding a population-specific scenario. *Braz J Psychiatry* 42, 332 (2020).
28. Zorzaneli, R. T. & Marca, R. de. The case of chronic clonazepam use in Rio de Janeiro through the voices of users. *Psicologia, Conocimiento y Sociedad* 8, 194–213 (2018).
29. Del Fiol, F. de S., Bergamaschi, C. de C., Lopes, L. C., Silva, M. T. & Barberato-Filho, S. Sales trends of psychotropic drugs in the COVID-19 pandemic: A national database study in Brazil. *Front Pharmacol* 14, (2023).
30. Madruga, C. S. et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatry* 41, 44–50 (2019).
31. Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C. & Beyeler, A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress* 11, (2019).
32. Rudolph, U. & Knoflach, F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 10, 685–697 (2011).
33. Galanopoulou, A. GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes? *Curr Neuropharmacol* 6, 1–20 (2008).
34. Soyka, M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med* 376, 1147–1157 (2017).
35. Saari, T. I., Uusi-Oukari, M., Ahonen, J. & Olkkola, K. T. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev* 63, 243–267 (2011).
36. Gravielle, M. C. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacol Res* 109, 92–100 (2016).
37. Engin, E. GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. *Front Psychiatry* 13, (2023).
38. Nicholson, M. W. et al. Diazepam-induced loss of inhibitory synapses mediated by PLC $\beta$ /Ca<sup>2+</sup>/calcineurin signalling downstream of GABAA receptors. *Mol Psychiatry* 23, 1851–1867 (2018).
39. PÉTURSSON, H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction (Abingdon, England)* 89, 1455–1459 (1994).
40. Van Der Kooij, M. A. et al. Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors. *Mol Psychiatry* 23, 569–578 (2018).
41. Tan, K. R. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463, 769–774 (2010).
42. Ly, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 23, 3170–3182 (2018).
43. Deyama, S., Kondo, M., Shimada, S. & Kaneda, K. IGF-1 release in the medial prefrontal cortex mediates the rapid and sustained antidepressant-like actions of ketamine. *Transl Psychiatry* 12, (2022).
44. Lowe, H. et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules* 26, (2021).
45. Muttoni, S., Ardissono, M. & John, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord* 258, 11–24 (2019).
46. Deyama, S. & Duman, R. S. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 188, (2020).
47. Nutt, D. J., King, L. A. & Phillips, L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376, 1558–1565 (2010).
48. King, F. & Hammond, R. Psychedelics as Reemerging Treatments for Anxiety Disorders: Possibilities and Challenges in a Nascent Field. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 19, 190–196 (2021).

# **Artigos científicos: opiniões**

# Desafios no tratamento da transtornos mentais: O caso da esquizofrenia

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Yael Abreu Villaça

Departamento de Ciências Fisiológicas, IBRAG/UERJ

A esquizofrenia é um transtorno mental devastador que atinge aproximadamente 0,9% da população mundial. Esta doença não só reduz a qualidade mas também a expectativa de vida. Pessoas que não trabalham na área das Neurociências ou que não tem contato com pacientes, frequentemente associam a esquizofrenia à perda do contato com a realidade, ou seja, aos delírios e alucinações sofridos pelos pacientes, mas estes são somente parte dos sintomas. Além deles, chamados de sintomas positivos, os pacientes também apresentam sintomas negativos que incluem dificuldade de interação social, embotamento afetivo, entre outros e os sintomas cognitivos. Estes se manifestam principalmente como déficits na atenção seletiva e na memória de trabalho.

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia são chamados de antipsicóticos e são eficientes em controlar os sintomas positivos. Contudo, os demais sintomas, os quais tem grande impacto na vida dos pacientes, são pobremente tratados e tendem a se agravar com o curso da doença. Além disso, o tratamento continuado leva a efeitos colaterais sérios como a discinesia tardia e a síndrome metabólica. Assim, existe um consenso nos meios médico e científico de que formas de tratamento mais eficientes são necessárias. Novos medicamentos podem ser combinados com os medicamentos atuais ou compor novas alternativas de tratamento. Contudo, apesar da evidente necessidade de mudanças, pouco avançamos na aprovação de novos medicamentos para o tratamento da esquizofrenia nas últimas décadas.

Esta estagnação ocorre em parte porque as causas e os mecanismos da esquizofrenia são somente parcialmente conhecidos. Sabe-se que vários sistemas de neurotransmissão estão envolvidos, entre eles o sistema dopaminérgico, o glutamatérgico, o GABAérgico e o colinérgico. Além disso, evidências se acumulam implicando outras vias como as envolvidas

no metabolismo energético e estresse oxidativo. Apesar disso, ainda há inúmeras lacunas na identificação do papel da desregulação desses sistemas e vias no desenvolvimento e curso da doença. Somente com esse conhecimento será possível o desenvolvimento de novos e mais eficientes fármacos.

Alguns fatores complicam a identificação dos mecanismos envolvidos na esquizofrenia. Entre eles está o fato de que uma vez diagnosticada a doença, ocorre o início do tratamento com os medicamentos disponíveis. Estes, por sua vez, alteram a neuroquímica cerebral, de forma que os pesquisadores, ao analisarem os pacientes, tem dificuldade de identificar quais alterações são relacionadas à esquizofrenia e quais são relacionadas ao tratamento. Uma forma de evitar esse problema é ter acesso aos pacientes imediatamente após o diagnóstico e antes do início do tratamento, o que exige eficiente colaboração entre as instituições de pesquisa e os hospitais. Além disso, frequentemente, estes pacientes já usam medicamentos psicoativos para tratamento de sintomas que se manifestam antes do diagnóstico e, assim, voltamos ao problema original. Outra forma de tentar evitar o fator de confusão - tratamento - é avaliar indivíduos chamados de “high risk”. Estes são adolescentes ou adultos jovens na fase prodrômica da esquizofrenia. Uma parte desses pacientes será diagnosticada nos anos subsequentes, assim, estudos que acompanham esses pacientes pode trazer informações úteis sobre os estágios iniciais e evolução da doença. Idealmente, estudos devem segregar indivíduos “high risk” que usam medicamentos psicoativos daqueles que não os utilizam, mas isso nem sempre é viável.

Outro fator complicador é o gênero. A esquizofrenia é brutal em ambos os sexos, mas há maior prevalência, mais precoce desenvolvimento da doença e maior gravidade de sintomas negativos e cognitivos em homens. Há também pior resposta ao tratamento com medicação antipsicótica. Esses dados sugerem que os hormônios sexuais tem papel importante no desenvolvimento e curso da esquizofrenia. Contudo, novamente, os elementos biológicos subjacentes a estas diferenças

sexuais são subinvestigados e, conseqüentemente, pouco conhecidos. O conhecimento desses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de antipsicóticos direcionados para homens ou mulheres.

Finalmente, uma questão que chama muito a atenção dos profissionais da área médica e, recentemente, dos pesquisadores, é a alta vulnerabilidade dos pacientes aos transtornos por uso de substâncias, incluindo a dependência à nicotina. Entre 50 e 90% dos pacientes com esquizofrenia fumam, uma prevalência 2 a 4 vezes maior do que aquela identificada em indivíduos sem transtornos mentais. Os pacientes também fumam mais e tem sintomas de retirada mais graves, o que dificulta o abandono do vício e tem impacto direto na qualidade e expectativa de vida, já que o tabaco aumenta o risco de doenças cardiovasculares, diferentes tipos de câncer, entre outras doenças.

Há estudos sugerindo que a nicotina, o principal componente psicoativo do tabaco, piora a psicose, contudo, há também evidências de efeitos pró-cognitivos dessa substância, de melhoras nos sintomas negativos, assim como de redução de efeitos colaterais de antipsicóticos. Esses efeitos benéficos podem explicar a alta prevalência e alto consumo de produtos derivados do tabaco em pacientes, que usariam a nicotina como forma de automedicação. Contudo ainda não há consenso sobre essa questão. Os efeitos da nicotina podem ser mediados diretamente pela sua ligação aos receptores colinérgicos nicotínicos, mas também podem resultar de efeitos indiretos em outros sistemas de neurotransmissores e/ou em outras vias e processos biológicos envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia. Essa ampla gama de possibilidades é uma faca de dois gumes. Por um lado, dificulta o direcionamento dos estudos desenhados para investigar a associação entre as duas doenças, mas por outro lado, também permite a investigação de possíveis novos alvos para o desenvolvimento de fármacos.

Há um longo caminho a ser percorrido para o desenvolvimento de fármacos. Os primeiros passos classicamente ocorrem em modelos animais. Assim, grande parte do que se sabe hoje sobre as causas, a



fisiopatologia, e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e curso da esquizofrenia, nas diferenças entre os sexos, e na associação entre dependência à drogas de abuso e esquizofrenia, tem como origem estudos em animais experimentais. Modelos animais tem a vantagem de permitir o controle de variáveis que dificultam a análise de dados em humanos. Existem vários bons modelos para o estudo da esquizofrenia. Estes podem ser classificados como farmacológicos, do neurodesenvolvimento e genéticos. Modelos genéticos incluem a manipulação de genes sabidamente envolvidos na esquizofrenia (ex. disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC-1)). Modelos do neurodesenvolvimento se baseiam em evidências que o risco de desenvolvimento da esquizofrenia aumenta em resposta a insultos como infecções maternas. Já nos modelos farmacológicos, há exposição dos animais a drogas que manipulam os sistemas de neurotransmissão afetados no transtorno. Um dos principais modelos é baseado no antagonismo glutamatérgico pelo uso de drogas como a ketamina, o MK-801 e a fenciclidina. Todos os modelos usados atualmente vêm contribuindo para o melhor entendimento da esquizofrenia pela avaliação do comportamento e da rede de alterações neuroquímicas associadas. Nesse aspecto, a existência de diferentes modelos é positiva. Dados similares obtidos em diferentes modelos aumentam a probabilidade do resultado ser translacional.

É importante notar que a utilidade do uso de modelos animais é potencializada quando os estudos focam em aspectos da doença que precisam ser esclarecidos e/ou que são difíceis de serem estudados em pacientes. Considerando o escrito acima, o desenvolvimento e uso de modelos que simulem estágios iniciais da esquizofrenia, que usem machos e fêmeas e que incluam grupos experimentais expostos a drogas de abuso, entre elas a nicotina, são particularmente importantes para o melhor entendimento desse transtorno mental e, conseqüentemente para a identificação de novos alvos farmacológicos e desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e eficazes, levando assim a melhoria na qualidade de vida dos os pacientes.

# Vamos falar sobre erros inatos do metabolismo?

Patrícia Fernanda Schuck, Gustavo Costa Ferreira

Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

E-mail:  
leim@bioqmed.ufjf.br

Você já ouviu falar em erros inatos do metabolismo (EIM)? Provavelmente poucas pessoas dirão que sim. EIM são doenças genéticas raras causadas pela deficiência quantitativa ou qualitativa de uma proteína, levando a alterações no metabolismo (Figura 1). Geralmente, essas proteínas deficientes são enzimas, mas podem também ser transportadores, prejudicando os processos de síntese, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas do organismo. Como consequência, ocorre o acúmulo de substâncias endógenas potencialmente tóxicas nos tecidos e líquidos biológicos dos pacientes. Dependendo da via metabólica afetada, diferentes órgãos e sistemas podem ser afetados, e frequentemente alterações cerebrais e deficiência intelectual são observadas nos pacientes.

A primeira vez que o termo “EIM” foi usado foi em 1908, quando o médico inglês Archibald Garrod descreveu um grupo de doenças genéticas por ele identificadas: alcaptonúria, cistinúria, pentosúria e albinismo (Scriver, 2008). Desde então, já foram descritas mais de 1000 doenças, afetando diferentes vias metabólicas e apresentando sintomatologia variada (Ferreira et al., 2019). E, mais de um século depois, ainda pouco se fala sobre EIM.

Os EIM correspondem a aproximadamente 10% das doenças genéticas conhecidas. O diagnóstico de alguns EIM pode ser feito por testes de triagem neonatal. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal, do qual faz parte o teste do pezinho, foi estabelecido em 2001 (Portaria GM/MS nº 822/2001) e incluía 6 doenças (fenilcetonúria, deficiência de biotinidase, fibrose cística, hemoglobinopatias, hiperplasia adrenal congênita e hipotireoidismo congênito). Em 2021, o teste do pezinho

ofertado gratuitamente pelo SUS foi ampliado (Lei nº 14.154), passando a incluir mais de 50 doenças (Ministério da Saúde, 2021). Entretanto, mais de dois anos depois, poucos estados implementaram a ampliação até o momento.

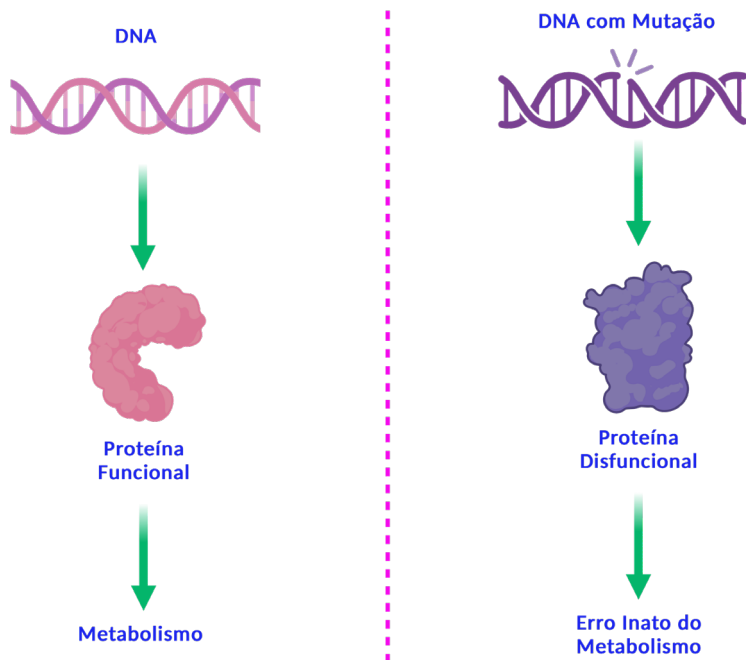


Figura 1. Os erros inatos do metabolismo são causados por mutações em genes, levando à produção de uma proteína que não consegue exercer adequadamente a sua função. Frequentemente, essas proteínas deficientes são enzimas, prejudicando os processos de síntese, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas do organismo. Com isso, há alterações em vias metabólicas, podendo causar problemas em diferentes órgãos e sistemas. Criada com o Biorender (biorender.com).

Embora individualmente raros, os EIM em conjunto apresentam uma frequência aproximada de 1:500 – 1:2000 recém-nascidos. Entretanto, esses dados são certamente subestimados, considerando que a maioria dos EIM é subdiagnosticada. É importante ressaltar que muitos EIM não estão incluídos no programa de triagem neonatal e alguns países sequer possuem este programa. Além disso, os EIM não são a primeira suspeita diagnóstica

em casos de crianças gravemente doentes, com atraso do desenvolvimento ou com perda das suas funções neurocognitivas. Ante a multiplicidade de sinais e sintomas, muitas vezes sobrepostos aos de outras doenças, o diagnóstico de EIM constitui ainda um enorme desafio. A maioria destes pacientes apresenta diagnóstico tardio e precisa consultar em média 10 médicos para chegar ao diagnóstico correto (BVS, 2021). Estima-se que o diagnóstico definitivo leve em média 7 anos, e um importante fator que colabora para tal é a falta de informação sobre EIM mesmo por parte de profissionais da saúde.

Ainda que subdiagnosticados, os EIM correspondem a 6-8% das admissões hospitalares pediátricas e 25% dos casos de morte súbita infantil (Fukao e Nakamura, 2019; Ismail et al., 2019), tornando-se um problema de saúde pública. É de extrema importância que o diagnóstico ocorra de forma precoce para que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível, evitando, assim, a manifestação ou a piora dos sintomas (Vernon, 2015). Por exemplo, os sintomas cerebrais são muitas vezes irreversíveis. Assim, o diagnóstico precoce impacta fortemente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Diagnósticos tardios podem representar um agravamento dos sintomas, muitas vezes aumentando o grau de dependência dos pacientes. Isso também resulta em uma sobrecarga dos familiares, em virtude dos cuidados com os pacientes e com aspectos psicossociais, além de sobrecarga financeira com os tratamentos paliativos necessários para dar suporte aos pacientes. Embora um tratamento específico ou a cura ainda sejam raros, o tratamento pode incluir dieta restritiva, eliminação dos compostos tóxicos acumulados por diálise, terapia de reposição enzimática e transplante de órgãos (Gambello e Li, 2018).

É importante ressaltar que o estudo dos EIM é essencial para avançar a nossa compreensão tanto de cada uma das doenças específicas, como também das potenciais implicações mais amplas das alterações metabólicas de cada doença para a saúde e correto funcionamento dos nossos órgão e sistemas. A investigação sobre EIM também proporciona frequentemente informações que podem ter implicações para outras doenças mais comuns.

Para os EIM, são necessários mais pesquisas, mais investimentos, mais trabalho. Mas, para que tudo isso aconteça, precisa-se antes de conversas, informação, conscientização. Precisa-se de cursos, aulas, divulgação, rodas de conversa nas escolas, nas universidades, nos hospitais, na comunidade e informações em redes sociais e nos veículos de comunicação. Por isso, fazemos um importante convite a todos: vamos falar sobre EIM?

#### Referências

- BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/28-02-dia-mundial-das-doencas-raras/>.
- FERREIRA, C. R.; van KARNEBEEK, C. D.; VOCLEY, J.; BLAU, N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet. Med.* v.21, p.102-106, 2019.
- FUKAO, T.; NAKAMURA, K. Advances in inborn errors of metabolism. *J Hum Genet.*, v.64, p.65, 2019.
- GAMBELLO, M. J.; LI, H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J. Genet. Genom.*, v. 45, p. 61-70, 2018.
- ISMAIL, I. T.; SHOWALTER, M. R.; FIEHN, O. Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites.*, v. 21, p. 242, 2019.
- Programa de Triagem Neonatal. Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal>.
- SCRIVER, C. R. Garrod's croonian lectures (1908) and the charter "inborn errors of metabolism": Albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 31, p. 580-598, 2008.
- VERNON, H. J. Inborn Errors of Metabolism: Advances in Diagnosis and Therapy. *JAMA Pediatr.*, v. 169, p. 778-82, 2015.

# **Trabalhos submetidos**

# A EXPRESSÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA PLASTICIDADE INDUZIDA POR LESÃO EM DIFERENTES JANELAS TEMPORAIS DO DESENVOLVIMENTO.

1Andrade, A. S., 1Chagas, L. S., 1Serfaty, C. A.

1Laboratório de Plasticidade Neural, Departamento de Neurobiologia, UFF, RJ.

**INTRODUÇÃO:** O cérebro neonatal se adapta de forma eficiente em resposta a lesões, sendo uma estrutura plástica. Já em adultos, a plasticidade é reduzida. Evidências apontam o envolvimento imune intrínseco na manutenção da homeostasia do SNC. O uso de inibidores farmacológicos em modelos de lesão já demonstrou uma plasticidade axonal dependente da reatividade microglial e de TNF- $\alpha$ . Quando ativada, a microglia assume diferentes fenótipos identificados pela morfologia e por marcadores específicos. O balanço na expressão das enzimas iNOS e Arginase-1 oferece um parâmetro objetivo na identificação de fenótipos pró-inflamatórios e pró-regenerativos, respectivamente. A ativação de iNOS e NF $\kappa$ B induz a produção de ROS, NO e citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , contribuindo com a neuroinflamação. Já o aumento de Arg-1 mantém baixo os níveis de NO, contribuindo com a neuroproteção e reparo tecidual.

**OBJETIVO:** Através do balanço na expressão de iNOS e Arg-1, evidenciar o fenótipo microglial que medeia a plasticidade induzida por lesão no SNC em diferentes fases do desenvolvimento, usando o sistema visual de roedores como modelo de estudo. Além disso, avaliar o conteúdo dos receptores de TNF- $\alpha$ , TNFR1/2 e o fator de transcrição NF $\kappa$ B como marcadores inflamatórios que podem interferir na neuroplasticidade.

**MÉTODOS:** Ratos pigmentados Lister Hooded foram enucleados em P10 (durante o período crítico) e P21 (após o período crítico). As alterações nos níveis de iNOS, Arginase-1, TNFR1/2 e NF $\kappa$ B foram avaliadas por imunofluorescência e/ou Western blot em diferentes sobrevivências, que variaram entre 24h até 2 semanas após a lesão. O teste estatístico 2-way ANOVA foi aplicado em n amostral a partir de 3 animais de ninhadas diferentes (CEUA/UFF 4983140219).

**RESULTADOS:** Em P21 a lesão promove um aumento de 2,05 vezes em relação ao controle sem lesão, no conteúdo de iNOS no colículo superior, 7 dias após a lesão. Evidencia-se um efeito significativo dependente do tempo pós-lesão, o que não é observado na lesão em fases mais precoces. Em análise preliminar dos receptores de TNF- $\alpha$ , também não observamos flutuações no conteúdo de TNFR1 e 2 na lesão em P10, enquanto em P21 nota-se um aumento gradual do TNFR1 e transitório do TNFR2, a partir de 72h, porém ainda sem significância estatística. Já em relação a Arg-1 (marcador pró-regenerativo), há indícios de aumentos pontuais em 24h e 7 dias após a lesão em P10. A análise qualitativa e preliminar do conteúdo de NF $\kappa$ B também aponta um aumento em 24h após a lesão em P10.

**CONCLUSÃO:** Os dados sugerem que a plasticidade rápida 24h após a lesão em P10 esteja associada ao aumento pontual da expressão de Arg-1 em relação ao conteúdo de iNOS. Enquanto a expressiva variação no conteúdo de outros marcadores inflamatórios pode ter um papel limitante sobre a plasticidade quando a lesão ocorre em fases tardias do desenvolvimento.

**APOIO FINANCEIRO:** CAPES, CNPq, Faperj, INCT-NIM

# EFEITO DA LACTAÇÃO E DA OCITOCINA NO COMPORTAMENTO SOCIAL DE RATAS FÊMEAS CARIOCAS DE ALTO E BAIXO CONGELAMENTO

1Coutinho, B.M.C., 1Pimenta, M.O., 1Maisonnette, S.S., 2RibeiroCarvalho, A., 3Wolmarans, D.,  
1Ladeira-Fernandez, J., 1Krahe, T.E.

1Departamento de Psicologia, Laboratório de Neurociência Comportamental, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Brazil. 2Departamento de Ciências, Faculdade de Formação de Professores da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil. 3Center of Excellence for Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, North-West University, Potchefstroom, South Africa.

**INTRODUÇÃO:** A prevalência de transtornos de ansiedade é maior em mulheres do que em homens. Considerando a contribuição dos modelos animais para a nossa compreensão dos mecanismos subjacentes aos distúrbios psiquiátricos e neurológicos, a falta de dados utilizando fêmeas pode ter dificultado avanços significativos na área. Por exemplo, foi demonstrado que as flutuações hormonais durante o período pós-parto influenciam o comportamento e os estados de humor, tais como o aumento da vulnerabilidade à ansiedade e à depressão, bem como mudanças nos comportamentos sociais.

**OBJETIVOS:** Para investigar essa relação, examinamos o efeito das alterações hormonais associadas ao período pós-parto sobre o comportamento social de ratas cariocas de alto e baixo congelamento (CAC e CBC, respectivamente), um modelo animal de ansiedade generalizada.

**MÉTODOS:** Neste estudo foram utilizadas 90 fêmeas adultas (CAC, n=32; CBC, n=28, CTR, n=28), que foram divididas nos seguintes grupos: lactantes (LAC, CAC, n=10; CBC, n=8, CTR, n=8), não lactantes (pós-LAC, CAC, n=6; CBC, n=4, CTR, n=6), ocitocina (OT, CAC, n=8; CBC, n=8, CTR, n=8) e solução salina (Sal, CAC, n=8; CBC, n=8, CTR, n=8). As fêmeas lactantes foram testadas 7 a 10 dias após o nascimento de suas ninhadas. Para avaliação do comportamento social, pares de fêmeas da mesma linhagem e condição experimental foram colocados em uma arena de campo aberto (60 × 60 × 50 cm) por 10 minutos. Para o experimento com ocitocina, a avaliação do comportamento social começou 30 minutos após a aplicação nasal (100 µg/kg, Sigma Aldrich) ou salina no volume de 0,2 mL/kg. A frequência das interações sociais (IS) foi avaliada por meio de rastreamento digital automatizado (software Ethovision XT 15, Noldus). Este estudo está de acordo com o Comitê de Cuidado e Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (CEUA/001N/2021).

**RESULTADOS:** Para ambos os experimentos, houve efeito significativo de condição/tratamento (Lactação:  $F=6.952$ ,  $p=0,019$ ; Ocitocina:  $F=7.823$ ,  $p=0,011$ ). Os pares lactantes apresentaram maior média de frequência IS em comparação aos pares não lactantes (LAC: CAC,  $52,80 \pm 10,14$ ; CBC,  $61,75 \pm 8,12$ , CTR,  $55 \pm 8,52$  vs. não LAC: CAC,  $23 \pm 2,08$ ; CBC,  $51 \pm 0,5$ , CTR,  $34 \pm 9,64$ ). Resultado semelhante foi observado para pares de fêmeas tratadas com ocitocina (OT: CAC,  $62 \pm 3,67$ ; CBC,  $73,25 \pm 7,66$ , CTR,  $56,50 \pm 9,13$  vs. Sal: CAC,  $40,5 \pm 6,48$ ; CBC,  $62,5 \pm 7,5$ , CTR,  $33,2 \pm 10,29$ ).

**CONCLUSÃO** Nossas descobertas sugerem que tanto as alterações hormonais induzidas artificialmente quanto as pós-parto podem modular o comportamento social não apenas de fêmeas Wistar controles de mesma idade (CTR), mas também de fêmeas CAC e CBC. Compreender os mecanismos pelos quais as alterações hormonais modulam o comportamento e a sociabilidade das fêmeas em modelos animais de ansiedade poderá fornecer informações valiosas sobre este transtorno, bem como um diagnóstico melhor e mais preciso para esta população.

**APOIO FINANCEIRO:** Faperj, CNPq e CAPES



# EFEITOS SEXO-DEPENDENTES DE UM MODELO DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO PELA EXPOSIÇÃO NEONATAL À FENCICLIDINA EM CAMUNDONGOS.

1Souza, T.P., 1Dutra-Tavares, A.C., 1Semeão, K.A., 1Mello, F.F., 1Silva, J.O., 1Lopes, L.D., 1Souza, G.S.M., 1Abreu-Villaça, Y.

1Departamento de Ciências Fisiológicas, UERJ, Rio de Janeiro/RJ.

**INTRODUÇÃO:** A esquizofrenia (SCHZ) é uma desordem do neurodesenvolvimento cujo diagnóstico geralmente coincide com o período de maturação sexual. Além disso, a SCHZ é marcada por diferenças sexuais em termos de prevalência, sintomatologia, prognóstico e resposta ao tratamento. No entanto, a maioria dos estudos pré-clínicos ignora a influência do sexo nos resultados.

**OBJETIVOS:** Investigar se o modelo de SCHZ, pela administração neonatal de fenciclidina (nPCP), induz alterações comportamentais e neuroquímicas de forma sexo-dependente, além de avaliar o impacto do antipsicótico olanzapina (OLZ) sobre essas alterações.

**MÉTODOS:** Nos dias pós-natal (PN) 7, 9 e 11, camundongos C57BL/6 de ambos os sexos (CEUA033/2018) receberam injeções subcutâneas de salina ou PCP nas doses de 5, 10 ou 20mg/kg (nPCP5, nPCP10, nPCP20). De PN48 a PN50, os animais (9-20 por grupo e sexo) foram submetidos aos testes comportamentais do campo aberto (CA), da interação social (IS) e da inibição pré-pulso (IPP). Uma injeção de salina ou OLZ foi administrada 30 minutos antes de cada teste. Em PN30 e PN50, as proteínas NR1 e PSD-95 foram quantificadas (5-6 animais por grupo e sexo) por Western Blotting no Córtex Frontal (CF) e no Hipocampo (HP). Os dados foram analisados por ANOVAs seguidas pelo teste poshoc Fisher's protected least significant difference.

**RESULTADOS:** Machos foram mais sensíveis tanto à nPCP quanto à OLZ. Machos apresentaram hipoatividade já na menor dose de nPCP (Ambulação: 2.101,1±100,6cm vs. CT: 2.558,4±117,1cm). Além disso, a OLZ intensificou esse efeito hipolocomotor de forma mais severa nos machos. Déficits na interação social foram observados apenas em machos nPCP5 (%Tempo IS: 19,5±1,5) e nPCP20 (20,3±2,1) quando comparados ao CT (26,4±2,1). Além disso, os machos nPCP10 apresentaram déficits quando tratados com OLZ (PCP10-OLZ: 14,5±1,1 vs. PCP10: 29,5±1,9). A redução da IPP foi evidente nos machos nPCP20 já no pré-pulso de menor intensidade (%IPP: 4,1±3,8 vs. CT: 14,0±3,0). Em PN30 a expressão de NR1 estava diminuída no CF dos machos nPCP5 (74,8±6,1%) e nPCP10 (79,3±7,8%) quando comparados ao CT (100,0±5,3%). Em PN50, entretanto, a nPCP causou aumento na expressão de NR1 no CF de ambos os sexos (nPCP5: 118,8±4,3% vs. CT: 100,0±4,2%; nPCP20: 125,3±4,3% vs. CT: 100,0±4,2%). A OLZ por si só também causou aumento na expressão de NR1, tanto no CF quanto no HP de ambos os sexos. A expressão de PSD-95 foi alterada apenas em fêmeas. No CF, os grupos nPCP5 (227,1±4,1%) e nPCP20 (224,2±10,8%) apresentaram aumento na expressão de PSD-95 quando comparados ao grupo CT (100,0±16,2%). No HP, houve diminuição da PSD-95 no grupo nPCP20 (61,6±10,3%) quando comparado ao grupo CT (100,0±7,6%).

**CONCLUSÃO:** a nPCP pode ser usada para modelar em animais as diferenças sexo-dependentes identificadas em pacientes com esquizofrenia. Ainda há necessidade de mais estudos para investigar a segurança do uso da OLZ na adolescência.

**APOIO FINANCEIRO:** CNPq e FAPERJ.

# IMPACTO DA CAFEÍNA NA REGULAÇÃO DO TRANSPORTE DE GABA DURANTE O DESENVOLVIMENTO RETINIANO EM EMBRIÕES DE GALINHA: PARTICIPAÇÃO DOS RECEPTORES ADENOSINÉRGICO E ENDOCANABINOIDE.

1Borges-Martins, V.P.P.; 1Rodrigues, B.M., 1Pinheiro, L.P., 2Mattos, D.P.A., 2Martins, R.S., 3Rozendo, I.B.R., 2da-Silva-Sampaio, L., 3Martins, R.A.P., 2Reis, R.A.M.; 1Kubrusly, R.C.C.

1Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, RJ. 2Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ. 3Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ.

**INTRODUÇÃO:** A cafeína (Caf) é a substância psicoestimulante mais consumida no mundo, afetando diversas funções comportamentais, cognitivas e fisiológicas do SNC (The N Engl J Med, 383(4), 369-378. 2020). Farmacologicamente, Caf atua como um antagonista não seletivo A1R e A2AR, ambos responsáveis por diversas ações durante o desenvolvimento e amplamente expressos nas camadas da retina (Pharmacol Rev., 51(1), 83-133. 1999).

**OBJETIVO:** Avaliar os efeitos da cafeína no transporte de GABA durante o desenvolvimento embrionário da retina de galinha e entender o papel dos receptores de adenosina e do sistema endocanabinoide nesses processos.

**MÉTODOS:** Embriões de Legume Branca com 11 dias (E11) receberam uma única injeção de Caf 30 mg/kg na câmara de ar e foram mantidos até E15. A retina foi dissecada para ensaios neuroquímicos de captação e liberação de [3H]-GABA, Western Blotting, ensaio de AMPc e imuno-histoquímica. ANOVA unidirecional ou bidirecional seguida de pós teste de Bonferroni foi feita para resultados com 3 ou mais grupos. Comparação pareada foi utilizado o teste t de Student. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM e significância estatística alcançada quando  $p < 0,05$ . Experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal da Universidade Federal do Rio de Janeiro (#IBCCF035)

**RESULTADOS:** Captação de [3H]-GABA foi reduzida apenas em E15 após exposição a Caf 96 horas, sem efeito em 1, 24, 48 ou 72h após a exposição inicial (F (5, 38)=4.315,  $p=0,0033$ ); ou 1 ou 24h antes do ensaio em E15 (F (3, 25)=6.520,  $P=0.0021$ ). O efeito da caf não envolveu vias apoptóticas associadas a ativação da caspase-3. Os receptores A1R estavam presentes em todas as idades estudadas (E11-15) sem variação na densidade (F (4, 12)=0.4198,  $p=0.7914$ ). A ativação de A1R reduziu os níveis de AMPc, enquanto a inibição aumentou, de forma semelhante à cafeína (F (3, 20)=23.62,  $p < 0.0001$ ). A ativação de A1R por CHA (F (1, 13)=15.08,  $p=0.0019$ ) e o bloqueio da PKA por H-89 (F (1, 14)=14.61,  $p=0.0019$ ) reduziram o aumento da liberação de [3H]-GABA promovida pela caf. A ativação dos CB1R e CB2R por WIN 55.212-2 reverteu tanto a diminuição na captação (F (1, 42)=1.821,  $p=0.1845$ ) quanto o aumento na liberação (F (1, 20)=12.47,  $P=0.0021$ ) de [3H]-GABA promovido pela caf. CB1R e CB2R foram detectados na retina em E15 e a caf reduziu os níveis totais de CB1R ( $t=2.435$ ,  $df=7$ ,  $p=0.0451$ ) e CB2R ( $t=3.234$ ,  $df=20$ ,  $p=0.0042$ ).

**CONCLUSÃO:** A cafeína afeta o transporte do GABA na retina em embriões de galinha, reduzindo a captação e aumenta a liberação de GABA de maneira dependente da dose e da idade sem afetar vias apoptóticas associadas a ativação da caspase-3. Esses efeitos são mediados pelo A1R, pela via do AMPc e pelos CB1R e CB2R. A densidade total de CB1R e CB2R é afetada pela cafeína. O bloqueio do sistema adenosinérgico durante o desenvolvimento da retina altera a homeostase do GABA e pode ter implicações na função e no desenvolvimento da retina.

**APOIO FINANCEIRO:** CAPES, CNPq.

# EXPRESSION DE BDNF NO CÓRTEX PRÉ LÍMBICO DE RATOS CARIOCAS DE ALTO CONGELAMENTO.

1Freitas, T. S. C., 1Novaes, C. H. T., 1Oliveira, M. P., 1Maisonnette, S. S., 1Rosseti, F. C. P., 2Medina, A. E., 1Landeira-Fernandez, J., 1Krahe, T. E.

1Laboratório de Neurociência Comportamental, Departamento de Psicologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro -RJ, Brazil. 2Department of Pediatrics. University of Maryland, Baltimore -MD, USA.

**INTRODUÇÃO:** Os transtornos de ansiedade têm sido considerados um importante problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente no Brasil, líder mundial em casos. A partir dessa demanda, o Departamento de Psicologia da PUC-Rio desenvolveu a linhagem de ratos com altos níveis de ansiedade ao medo contextual (Cariocas de alto congelamento, CAC). Estudos sugerem que alterações dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) estão associadas aos TAG, especialmente no córtex pré-límbico (PL) – região envolvida na expressão do medo contextual.

**OBJETIVO:** Nosso objetivo foi examinar os efeitos do aumento da expressão do BDNF, mediada por vírus HSV, no PL de ratos CAC (n=8) e controles (CTR, n=6). O grupo experimental recebeu injeções de HSV-BDNF (CAC, n=4; CTR, n=3) e o controle injeções de salina ou HSV+proteína verde fluorescente (CAC, n=4; CTR, n=3). O vetor viral foi desenvolvido pela Dr. Rachel Neve do Massachusetts Institute of Technology (MIT) e cedido ao laboratório de nosso colaborador Dr. Alexandre Medina da Universidade de Maryland, em Baltimore.

**MÉTODOS:** Os animais Wistar machos adultos foram testados em um paradigma de condicionamento de medo contextual clássico. As respostas de congelamento foram medidas e usadas como evidência de condicionamento ao medo contextual. Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o CEUA da PUC-Rio (CEUA/003/2019). Um dia após a aquisição, os animais foram profundamente anestesiados com cetamina e xilazina (120 ml/kg; 50ml/kg, i.p.) e receberam injeções bilaterais no PL. A sessão de teste de condicionamento contextual do medo foi realizada 48 horas após a cirurgia. Em seguida, os animais receberam overdose de cetamina e xilazina (200 ml/kg; 100 ml/kg/kg, ip) e foram perfundidos a frio com PBS seguido de paraformaldeído a 4%. Após a dissecação dos cérebros, foram obtidas seções de 45 µm com um criostato (Leica). Fotografias dos locais de injeção (visíveis devido à fluorescência verde) foram tiradas utilizando microscopia de fluorescência. A análise dos dados foi realizada no software Excel (versão 1808).

**RESULTADOS:** Foi observada a presença de neurônios positivos para BDNF no PL de ratos com CAC e CTR. Os CACs que receberam HSV+BDNF exibiram mais congelamento do que aqueles que receberam injeções de controle (80,86±13,50 vs. 46,48±15,02). A resultado semelhante foi observado no grupo CTR (50,52±14,83 vs. 24,48±5,44).

**CONCLUSÃO:** Nossos dados sugerem que o aumento do BDNF no PL dos CACs modula a expressão do medo contextual, que está associada ao TAG.

**APOIO FINANCEIRO:** FAPERJ, CAPES, CNPq

# INVESTIGAÇÃO DO CONSUMO DE ÁLCOOL EM RATOS CARIOCAS DE ALTO E BAIXO CONGELAMENTO.

1Bezerra-Karounis, M.A., 1Machado, A.S., 1Deursen, M.G., 1Legg, L., 1Krahe, T.E., 1Landeira-Fernandez, J.

1Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

**INTRODUÇÃO:** Por 16 anos, o Laboratório de Neurociências Experimental e Comportamental (LANEC) tem desenvolvido modelos animais de ansiedade usando duas linhagens selecionadas de ratos WISTAR com base em sua resposta ao medo, observada no modelo de condicionamento ao contexto, expressa pelo congelamento (Freezing), e são conhecidas como CAC - Cariocas de Alto Congelamento e CBC - Cariocas de Baixo Congelamento. Conectado a isso, a literatura indica uma relação entre ansiedade e sensibilidade a substâncias de “reforço gustativo”, como sacarina, quinina e soluções alcoólicas, com base na teoria de “redução de tensão”, que é paralela ao modelo humano.

**OBJETIVO:** No presente estudo, pretende-se observar se há diferenças entre os modelos de ansiedade Cariocas (CAC, CBC e CTR) no consumo dos reforçadores de sabor Sacarina e Quinina, e Solução de Etanol (EtOH) em várias concentrações.

**MÉTODOS:** Foram selecionados 60 ratos Wistar machos (18 CAC, 16 CBC, 15 CTR) da 30ª geração, com idade de 15 a 30 semanas, em um peso aproximado de 270 a 350 gramas, sendo escolhidos de acordo com o processo de fenotipagem. A partir de protocolo adaptado de Izídio e Ramos (2007), os ratos selecionados foram postos em gaiolas individuais, sendo os dois primeiros dias, ofertado água e comida et libidum. Seguinte, era ofertado, uma garrafa com água e outra com Sacarina (7.5mM) diluída em água, por dois dias. Após, dois dias do mesmo protocolo com Quinina (2µM), dois dias de Álcool Etilíco 10% como única opção e mais 8 dias de álcool diluído a 2%, 4%, 6%, 10%, a cada dois dias, respectivamente. As garrafas eram trocadas de lado a cada dia para evitar variáveis sobre posição. Os dados foram analisados com uma ANOVA de duas vias (post-hoc: Teste da Diferença estatisticamente menos significativa de Fisher). Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com o Comitê de Cuidado e Uso de Animais da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (CEUA 234/2012).

**RESULTADOS:** Houveram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre as linhagens CBC, CTR e CAC no consumo de Sacarina, Álcool a 2%, 6% e 10%; Houve diferenças significativas no consumo de Quinina entre CAC e CBC; e CTR e CBC, e de Álcool 10% forçado entre CAC e CBC; e CTR e CBC. Não houve diferença significativa na modalidade Álcool 4.

**CONCLUSÃO:** Infere-se interação entre as linhagens de alta e baixa resposta de ansiedade ao que se refere a consumo de diversas substancias. Corroborase a hipótese inicial de que os ratos CAC teria maior consumo nas substancias alcoólicas, em detrimento de CBC e CTR; No entanto, infere-se a Hipótese Nula quanto ao consumo de Sacarina, uma vez que o CBC consumiu maior quantidade que as demais linhagens.

**APOIO FINANCEIRO:** Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001;

# EFEITO DO CONSUMO INDIRETO DE CAFEÍNA DURANTE A LACTAÇÃO NO COMPORTAMENTO RELACIONADO A ANSIEDADE E NO BALANÇO EXCITATÓRIO/INIBITÓRIO DA PROLE DE RATOS MACHOS E FÊMEAS

1de Mattos, G.V.R.M., 1Teixeira-Silva, B., 1Carvalho, V.F., 1Campello-Costa, P.

Instituto de Biologia, Departamento de Neurobiologia, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro.

**INTRODUÇÃO:** Após o nascimento, sabe-se que o sistema nervoso ainda não está completamente formado e maduro, podendo sofrer remodelamentos frente aos estímulos do ambiente. Diversos trabalhos apontam que um equilíbrio entre atividade excitatória e inibitória é essencial para o correto desenvolvimento dos sistemas sensoriais, motores e cognitivos. Nesse sentido, a cafeína ganha destaque, tendo em vista que é uma das drogas psicoativas mais consumidas no Brasil e no mundo. Apesar de estudos extensivos terem sido publicados visando avaliar o impacto do consumo de cafeína nas circuitarias neurais, ainda pouco se sabe sobre os seus efeitos durante o período crítico do desenvolvimento. Além disso, sob diferentes condições, a cafeína parece influenciar tanto os circuitos glutamatérgicos, como os GABAérgicos.

**OBJETIVOS:** O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos indiretos da ingestão de cafeína, durante a lactação, no comportamento e na plasticidade do hipocampo (HPC) de uma prole de ratos machos e fêmeas.

**MÉTODOS:** O presente trabalho foi aprovado pela CEUA-UFF sob o número 1948190721. Ratas Lister Hooded foram submetidas ao consumo de cafeína, por via oral (1g/L), a partir do dia de nascimento dos filhotes até o final do período de lactação, que se encerra no 21º dia pós-natal. Em paralelo, os animais controles receberam água. Alguns dias após o final do tratamento, os animais passaram por teste comportamental na caixa claro-escuro e, posteriormente, seus tecidos foram processados para a realização de western blotting. A análise estatística dos resultados foi feita através de Teste-t e considerados significativamente diferentes quando  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** Algumas diferenças foram encontradas na resposta da prole à cafeína ao compararmos machos e fêmeas. Na caixa claro-escuro, nenhuma diferença comportamental foi detectada nas fêmeas, enquanto que, os machos submetidos ao consumo indireto de cafeína, apresentaram menor latência para ir para o lado escuro, assim como um menor tempo na parte clara da caixa, revelando um comportamento mais impulsivo após o consumo da droga. Do ponto de vista neuroquímico, as fêmeas apresentaram uma diminuição na subunidade GluN1, sem alterar a razão GluN2a/GluN2b, ao passo que os machos não apresentaram diferenças no conteúdo de GluN1, mas uma menor razão GluN2a/GluN2b. Além disso, uma redução na GAD-65 foi detectada no hipocampo de ratos machos.

**CONCLUSÃO:** Em conjunto, os resultados sugerem uma prevalência de atividade inibitória em fêmeas e um aumento da atividade excitatória em machos. Estas alterações no balanço excitação/inibição indicam um atraso no desenvolvimento hipocampal da prole, após consumo indireto de cafeína durante a lactação.

**APOIO FINANCEIRO:** CNPq, CAPES, FAPERJ.

# A HIPERFENILALANINEMIA AGUDA ALTERA PARÂMETROS COLINÉRGICOS EM CÉREBRO DE RATOS

1Santos-Correa, I.S.; 1Rodrigues, M.T.; 2Gomes, M.L.; 3Kist, L.W.; 3Bogo, M.R.; 2Streck, E.L.; 2Zugno, A.I.; 1Ferreira, G.C.; 1Schuck, P.F.

1Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; 2Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brazil; 3Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**INTRODUÇÃO:** A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo da fenilalanina (Phe), causado por uma deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase e que leva ao acúmulo de Phe nos tecidos e fluidos corporais dos pacientes (hiperfenilalaninemia; HPA). Os principais achados clínicos incluem danos ao sistema nervoso central e deficiência intelectual, cuja fisiopatologia é pouco conhecida.

**OBJETIVO:** Investigar os efeitos da HPA sobre parâmetros da neurotransmissão colinérgica em cérebro de ratos.

**MÉTODOS:** O protocolo experimental foi previamente aprovado pela CEUA (66-2012). Os animais (n=6 por grupo) receberam uma única administração subcutânea de solução salina 0,9% (grupo de controle) ou 5,2  $\mu\text{mol/g}$  de Phe mais 0,9  $\mu\text{mol/g}$  de p-clorofenilalanina (grupo HPA). Uma hora após a administração, os animais foram submetidos à eutanásia e as estruturas cerebrais foram isoladas e homogeneizadas em tampões específicos. As atividades das enzimas colina acetiltransferase (ChAT) e acetilcolinesterase (AChE) foram determinadas espectrofotometricamente. O conteúdo de RNAm foi medido por RT-PCR. A determinação dos níveis de Phe e acetilcolina (ACh) foi efetuada utilizando kits comerciais. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** A atividade da AChE foi maior no estriado dos animais HPA em comparação aos animais do grupo controle. Além disso, os níveis de ACh foram significativamente mais baixos em todas as estruturas cerebrais dos animais HPA. Por outro lado, o conteúdo de RNAm da AChE e a atividade da ChAT não foram alterados pela HPA.

**CONCLUSÃO:** Os nossos resultados sugerem que a HPA induz alterações colinérgicas. Uma vez que o desequilíbrio colinérgico está associado a falhas neurológicas e ao declínio progressivo das funções de aprendizagem e memória, pode-se especular que estes mecanismos possam contribuir para a deficiência intelectual observada em pacientes fenilcetonúricos.

**APOIO FINANCEIRO:** CAPES, CNPq e FAPERJ.

# A GALACTOSEMIA AGUDA PROVOCA AUMENTO DA ATIVIDADE DA ACETILCOLINESTERASE NO CÉREBRO DE RATOS DE MANEIRA DEPENDENTE DA IDADE

1Melo, T. N.; 1Ferreira, B. K.; 1Ferreira, G. C.; 1Schuck, P. F.

1Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

**INTRODUÇÃO:** A galactose é um monossacarídeo usado como fonte energética e para a formação de glicoconjugados. A deficiência de uma das enzimas da Via de Leloir (via de metabolismo da galactose) causa galactosemia, um grupo de erros inatos do metabolismo de herança autossômica recessiva que pode ser dividido em 4 tipos, a depender da enzima afetada. Os sintomas se iniciam após a ingestão de leite materno e, desta forma, o paciente apresenta sinais de intoxicação que podem progredir para o óbito. O tratamento é feito a partir de uma dieta restrita de galactose que, apesar de eficiente na resolução de complicações agudas, não previne as complicações em longo prazo que afetam, sobretudo, o sistema nervoso central. Os principais achados clínicos incluem atraso no desenvolvimento, bem como dificuldades de aprendizagem e memória. Até o momento, a fisiopatologia da doença não foi completamente elucidada.

**OBJETIVO:** Considerando que a interrupção da neurotransmissão colinérgica tem sido relacionada às alterações dos processos cognitivos, o objetivo deste trabalho foi analisar os efeitos de níveis elevados de galactose na atividade da acetilcolinesterase (AChE) no cérebro de ratos com diferentes idades.

**MÉTODOS:** Para isso, ratos Wistar machos de diferentes idades (15, 30, 60 e 90 dias; 6 animais por grupo para cada idade) foram injetados por via subcutânea com galactose (5  $\mu$ mol/g de peso corporal). O grupo controle recebeu NaCl 0,9% sob as mesmas condições. Após uma hora, os animais foram submetidos à eutanásia e os cérebros foram processados de acordo com a técnica experimental (CEUA 061/2018). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS e valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

**RESULTADOS:** A administração aguda de galactose não alterou a atividade da AChE no córtex cerebral, hipocampo e estriado de ratos lactentes (15 dias de idade) ou ratos adultos (90 dias de idade). Por outro lado, a atividade da AChE foi maior no córtex cerebral de ratos com 30 e 60 dias de idade que receberam administração de galactose, bem como no estriado de animais com 60 dias de idade. Altas concentrações de galactose *in vitro* também causaram aumento na atividade dessa enzima em córtex cerebral e hipocampo de ratos com 30 dias de idade. Este achado foi totalmente prevenido pela combinação de N-acetilcisteína com desferoxamina e parcialmente prevenido pela presença de éster metílico de L-nitroarginina ou glutatona reduzida no meio de incubação, sugerindo o envolvimento de espécies reativas no efeito induzido pela galactose.

**CONCLUSÃO:** Estes dados demonstram que a administração aguda de galactose causa um aumento na atividade da AChE no cérebro de ratos em certas idades. Pode-se, portanto, especular que alterações no sistema colinérgico estejam envolvidas na fisiopatologia das anormalidades cerebrais observadas em pacientes galactosêmicos.

**APOIO FINANCEIRO:** FAPERJ, CNPq e UFRJ.

# ATIVAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE REGULA A HOMEOSTASE GABAÉRGICA E GLUTAMATO EM RATOS COM ALTO E BAIXO CONGELAMENTO A CONTEXTO AVERSIVO.

1Abramov, A.K.; 1Damascena, A.C.O.; 1de Carvalho, V.B.R; 1Pandini, B.A.; 2Campello-Costa, P.; 3Maisonnette, S.; 3Landeira-Fernandez, J.; 3Krahe, T.E.; 1Kubrusly, R.C.C.

1Laboratório de Neurofarmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, RJ. 2Laboratório de Neuroplasticidade, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, RJ. 3Laboratório de Neurociência Comportamental (LANEC), Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio, RJ.

**INTRODUÇÃO:** Ratos Wistar foram selecionados em um protocolo de medo contextual em linhagens “Cariocas de Alto Congelamento” (CAC) e “Cariocas de Baixo Congelamento” (CBC), que são usadas para avaliar os mecanismos moleculares adjacentes a transtornos de ansiedade (TAs). O córtex pré-frontal (CPF) possui papel modulatório sobre estruturas subcorticais, como o estriado (ST), em contextos ameaçadores. O balanço entre excitação e inibição resultante, sobretudo, da neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica, é fundamental para o ajuste fino das respostas neuroquímicas nos transtornos de ansiedade (TAs). O ST permanece sob controle GABAérgico e vem sendo incluído no circuito da ansiedade ao receber inputs da amígdala e do CPF na regulação emocional. O sistema endocanabinóide (SE) é um sistema neuromodulatório cuja perturbação compõe a fisiopatologia de TAs e canabinóides vêm sendo propostos como alternativas farmacológicas como ansiolíticos ao promoverem aumento da ativação cortical.

**OBJETIVO:** Avaliar a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA e [<sup>3</sup>H]-D-Aspartato ([<sup>3</sup>H]-D-A), mediante ou não desafio com canabinoide sintético WIN 55,212 (WIN) a 100 nM no córtex frontal (CF) e ST de animais CBC e CAC.

**METODOLOGIA:** O CF e o ST de ratas CAC e CBC fêmeas foi dissecado e isolado para os ensaios de captação de [<sup>3</sup>H]-GABA ou [<sup>3</sup>H]-D-A precedida ou não por administração do agonista sintético do receptor canabinóide WIN 55.212-2 (WIN), ou Western blot, formando grupos CAC, CACWIN, CBC e CBCWIN. Os dados foram processados no programa GraphPrism 8.4, com análises Test t Student pareado e não pareado para resultados com 2 grupos, expressos como média ± erro padrão da média, sendo  $p < 0,05$  considerado estatisticamente significativo.

**RESULTADOS:** No STR não houveram diferenças significativas na captação de [<sup>3</sup>H]-GABA em nenhuma condição, mas a captação de [<sup>3</sup>H]-D-A tendeu ao aumento em CBC (CAC=  $100 \pm 5.47$ , CBC=  $132.4 \pm 15.03$ ,  $n = 5-6$ ) e à redução em CACWIN (CAC=  $100 \pm 7$ , CACWIN=  $71.81 \pm 10.8$ ,  $n = 4$ ), sendo significativa em CBCWIN (CBC=  $100 \pm 7.3$ , CBCWIN=  $71.93 \pm 11.34$ ,  $n = 3$ ). No CF, CBCs tiveram a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA aumentada (CAC=  $100 \pm 12.52$ , CBC=  $143.5 \pm 13.57$ ) e de [<sup>3</sup>H]-D-Aspartato reduzida (CAC=  $100 \pm 3.58$ , CBC=  $72.09 \pm 8.13$ ) em relação aos CACs. O WIN reduziu a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA em CBCs (CBC=  $100 \pm 11.12$ , CBCWIN=  $76.66 \pm 13.13$ ) e de [<sup>3</sup>H]-D-A em CACs (CAC=  $100 \pm 4.63$ , CACWIN=  $77.38 \pm 3.14$ ). Não realizamos quantificações do Western Blot, devido ao reduzido N amostral (1-2).

**CONCLUSÃO:** A captação de [<sup>3</sup>H]-GABA não difere entre as condições no ST, mas a de [<sup>3</sup>H]-D-A no ST de CBCs tende a ser maior do que em CACs, assim como a sensibilidade ao estímulo do SE pelo WIN. No CF a captação dos neurotransmissores diferiu entre linhagens, sendo a de [<sup>3</sup>H]-D-Aspartato e [<sup>3</sup>H]-GABA mais sensível à ativação do SE em CACs e CBCs, respectivamente.



# IMPLICAÇÕES DA EXPOSIÇÃO AGUDA À CAFEÍNA SOBRE O TRANSPORTE GABAÉRGICO DE RATOS JUVENIS.

1Ide Moura, P.; 2Martins, R.S.; 3Sathler, M.F.; 4Campello-Costa, P.; 1Kubrusly, R.C.C.

1Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, RJ. 2Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ. 3Departamento de Ciências Biomédicas, Colorado State University, CO. 4Departamento de Neuroimunologia, Universidade Federal Fluminense, RJ.

**INTRODUÇÃO:** A cafeína é uma substância estimulante do sistema nervoso central que atua antagonizando, não-seletivamente, os receptores de adenosina de forma dose-dependente, possuindo maior afinidade pelos receptores A1R e A2AR. Tais receptores estão localizados em diferentes áreas do cérebro, como o cerebelo, hipocampo, córtex e estriado, modulando direta ou indiretamente diversos sistemas de sinalização, à exemplo o GABAérgico.

**OBJETIVOS:** Avaliar os mecanismos pelos quais a cafeína altera o transporte de GABA em diferentes regiões do cérebro de ratos.

**MÉTODOS:** Foi utilizado o modelo animal Lister Hooded, de ambos os sexos, 30 dias pós-nascimento. A seguir, foi realizado o isolamento das áreas cerebrais de interesse para o experimento de captação de [<sup>3</sup>H]-GABA e Western Blotting. Os dados foram analisados no programa GraphPrism 8, analisados por ANOVA de duas vias seguida de pós-teste de Bonferroni para resultados com 3 ou mais grupos e test t de Student não pareado para resultados com 2 grupos. Os dados são expressos como média ± erro padrão da média, em pmol/mg/h ou u.a., sendo  $p < 0,05$  considerado estatisticamente significativo. Todos os experimentos estão de acordo com o Comitê de Ética de Pesquisa Animal nº 1875190721.

**RESULTADOS:** A captação específica de [<sup>3</sup>H]-GABA é diferente nas diversas áreas estudadas (STR =  $0,22 \pm 0,02$ ; HIP =  $0,14 \pm 0,02$ ; CTX =  $0,04 \pm 0,01$ ; CER =  $0,019 \pm 0,002$ ;  $n = 5-10$ ). O GAT-1 apresentou-se expresso em todas as áreas cerebrais avaliadas (CER =  $0,50$ ; HIP =  $0,57$ ; STR =  $1,06 \pm 0,21$ ; CTX =  $0,61$ ;  $n = 1-3$ ). A exposição aguda à cafeína, na concentração de  $200 \mu\text{M}$ , reduziu a captação de GABA no estriado e no hipocampo (STR =  $0,11 \pm 0,02$ ; HIP =  $0,06 \pm 0,01$ ;  $n = 7-9$ ) enquanto que no cerebelo foi observado aumento ( $0,028 \pm 0,003$ ;  $n = 5$ ). Nenhum efeito significativo foi avaliado no córtex ( $0,05 \pm 0,01$ ;  $n = 7$ ). No estriado, o antagonista do A1R não alterou o perfil de captação de GABA (DPCPX =  $0,20 \pm 0,03$ ;  $n=4$ ), mas o antagonista do A2AR aumentou a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA (SCH-58261 =  $0,67 \pm 0,08$ ,  $n = 3$ ). No hipocampo, o antagonismo de A1R reduziu a captação de GABA (DPCPX =  $0,062 \pm 0,002$ ;  $n = 4$ ), mas o antagonismo do A2AR não apresentou alterações na captação (SCH-58261 =  $0,08 \pm 0,03$ ;  $n = 4$ ). A inibição da PKA e PKC reduziu a captação de GABA no estriado e hipocampo (STR: H-89 =  $0,09 \pm 0,02$ , Gö 6976 =  $0,09 \pm 0,03$ ; HIP: H-89 =  $0,07 \pm 0,01$ , Gö 6976 =  $0,07 \pm 0,01$ ;  $n = 4$ ). No entanto, os inibidores não preveniram o efeito da cafeína (STR: H-89+CAF =  $0,08 \pm 0,01$ , Gö 6976+CAF =  $0,08 \pm 0,01$ ; HIP: H-89+CAF =  $0,05 \pm 0,01$ ; Gö 6976+CAF =  $0,07 \pm 0,01$ ;  $n = 4$ ).

**CONCLUSÃO:** Os presentes resultados apresentam a capacidade da cafeína de modular o sistema de sinalização GABAérgica em diversas áreas cerebrais. Particularmente no estriado, a modulação na captação de [<sup>3</sup>H]-GABA parece estar atrelada ao receptor A2AR enquanto que no hipocampo ao receptor A1R. Além disso é possível que a modulação do transporte de GABA pela cafeína no estriado e hipocampo esteja relacionada com as vias PKA e PKC.

**APOIO FINANCEIRO:** CNPq, CAPES e PROPPI-PIBIC.

# INTERAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS ENDOCANABINÓIDE E COLINÉRGICO EM RETINA EMBRIONÁRIA DE AVES: MODULAÇÃO DO TRANSPORTE DE GABA.

IPinheiro L.P. ; IMachado, B.R.; IBorges-Martins, V.P.P. ; IKubrusly, R.C.C.

ILaboratório de Neurofarmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Universidade Federal Fluminense, RJ.

**INTRODUÇÃO:** A retina de aves expressa circuitaria colinérgica, GABAérgica e endocanabinóide (SEC), e modulações no transporte de GABA por agonistas colinérgicos e endocanabinóides já foram descritas (Elgueta et al., 2015; Kubrusly et al., 2018). Exposição aguda à nicotina foi capaz de reduzir captação e aumentar liberação de GABA de forma indireta, dependente de aminoácidos excitatórios (Souto et al., 2023). Um possível envolvimento do SEC, tradicionalmente regulatório, adquire contornos interessantes inclusive por seu potencial terapêutico.

**OBJETIVOS:** Avaliar o transporte de GABA em modelo ex vivo de retinas de embriões de galinha, após exposição aguda de nicotina e/ou agonista de receptores canabinóides (WIN 55,212-2), e observar parâmetros moleculares dos sistemas colinérgico, GABAérgico e endocanabinóide.

**MÉTODOS:** Explantes ex vivo de retina de embriões de Legorne Branca foram submetidos a ensaios de ontogênese. Animais com 12 dias (E12) em grupos controle e expostos a tratamentos (Nicotina, WIN 55,212-2) foram direcionados para ensaios neuroquímicos de captação de neurotransmissores ( $[^3H]$ -GABA) ou detecção de densidade proteica por Western Blot. ANOVA de uma ou duas vias seguida de pós-teste de Bonferroni para resultados com 3 ou mais grupos e teste t de Student não pareado, para resultados com 2 grupos. Dados foram representados como média  $\pm$  EPM e pmol/mg de proteína e significância estatística quando  $p < 0,05$ . Experimentos aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal da Universidade Federal do Rio de Janeiro (#IBCCF035).

**RESULTADOS:** Ontogênese da expressão de GAT-1 e CB1R evidenciou que ambos estão presentes na retina em desenvolvimento. Análise do perfil ontogenético da captação de GABA demonstrou aumento significativo em E18, em relação a E8 (E8=0,31 $\pm$ 0,03; E10=0,35 $\pm$ 0,03; E12=0,31 $\pm$ 0,02; E13=0,29 $\pm$ 0,02; E14=0,43 $\pm$ 0,08; E15=0,56 $\pm$ 0,08; E18=0,61 $\pm$ 0,08; n=4-10). Em E12, captação de GABA foi reduzida de forma significativa por Nicotina (50 $\mu$ M) em relação ao controle, e tratamento prévio com WIN 55,212-2 (50 $\mu$ M) foi capaz de prevenir tal efeito (CTR=0,24 $\pm$ 0,01; NIC=0,16 $\pm$ 0,02; WIN=0,31 $\pm$ 0,03; NIC+WIN=0,29 $\pm$ 0,01; n=5-10). Em retinas E15 não foi observada redução significativa da captação de GABA após estímulo com nicotina e/ou com WIN 55,212-2 (CTR=0,32 $\pm$ 0,03; NIC=0,26 $\pm$ 0,03; WIN=0,33 $\pm$ 0,02; NIC+WIN=0,32 $\pm$ 0,02; n=5-10).

**CONCLUSÃO:** A caracterização inicial da retina de aves mostrou que GAT-1 e CB1R estão expressos ao longo da ontogênese, de E8 a E18. O perfil de captação de GABA indicou que GAT-1 está funcional, evidenciando aumento de atividade ao longo do desenvolvimento. Em retinas E12, desafio prévio com agonista canabinóide WIN 55,212-2 preveniu o efeito modulador da nicotina no transporte de GABA, revertendo a redução na captação. Já em retinas E15, embora não tenham sido registradas alterações significativas no transporte GABAérgico após os tratamentos, forte tendência de redução da captação pela nicotina foi observada.

Apoio financeiro: CAPES, CNPq.

# EFETOS BIOLÓGICOS DA CARNOSINA SOBRE CÉLULAS GLIAS E CÉLULAS DE GLIOMA C6

Lima, M. I. \*, Parmeggiani, B., Reis, R.A.M., Schuck P. F., Ferreira, G.C.

Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis / Universidade Federal do Rio de Janeiro Laboratório de Neuroquímica, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho / Universidade Federal do Rio de Janeiro

**INTRODUÇÃO:** A carnosina é um dipeptídeo imidazólico, endógeno composto por  $\beta$ -alanina e L-histidina amplamente distribuído pelos tecidos, incluindo o cérebro. A biossíntese da carnosina é mediada pela enzima carnosina sintase; sua degradação é realizada pela carnosinase sérica, que é expressa no fígado e no cérebro, e pela dipeptidase citosólica não específica, expressa em vários tecidos. Alguns dos papéis fisiológicos descritos da carnosina são o tamponamento de pH, quelante de íons metálicos e ação anti-inflamatória, anti-tumoral, anti-lipoxidação (M BALION et al., 2007). Por isso, a carnosina tem sido investigada por seu potencial terapêutico, especialmente no tratamento de doenças do envelhecimento. Contudo, indivíduos afetados pela carnosinemia, doença genética em que há deficiência na atividade da carnosinase sérica, apresentam alterações neurológicas graves acompanhadas de excreção aumentada de carnosina.

**OBJETIVO:** Nesse sentido, este projeto visa elucidar efeitos da carnosina sobre células neurais em desenvolvimento, utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. A utilização dos animais foi precedida pela aprovação do protocolo experimental pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição (número de registro 091/20). Para experimentos *in vitro*, células C6, culturas primárias mistas de células neurais e culturas primárias de astrócitos de córtex cerebral de rato foram expostas à carnosina (5mM) por 72h. Já o modelo *in vivo* consistiu na injeção intracerebral de carnosina em animais neonatos (P1). Nesses modelos, foi analisado por western blotting o imunoconteúdo da proteína glial fibrilar ácida (GFAP), marcador de astrócitos e indicativa de possível reatividade, ou a marcação de GFAP por imunofluorescência.

**RESULTADOS:** Não foram detectadas diferenças estatísticas no conteúdo de GFAP em células C6, nem em tecido (carnosina 1,3  $\mu\text{mol/g}$ ) e nem em culturas mistas, porém houve uma tendência de aumento no conteúdo de GFAP em astrócitos tratados com carnosina 5mM por 72h, sendo necessários mais experimentos para confirmar este efeito. Os experimentos sugerem que a carnosina não induz alteração de GFAP tanto no modelo de células C6 quanto no modelo de células da cultura primária mista. Além disso, também não houve alteração no número de células GFAP-positivas, nem em sua morfologia nas condições testadas em ambos modelos. A análise desses parâmetros morfológicos nos modelos de astrócitos primários e *in vivo* já está em andamento (imunofluorescência e imunohistoquímica, respectivamente). Esses novos experimentos se somarão aos dados aqui apresentados.

**CONCLUSÃO:** esses resultados preliminares sugerem que a carnosina parece ter efeito sobre astrócitos no cérebro neonatal, em determinados contextos. Com este trabalho, pretende-se ressaltar a relevância de compreender os efeitos *per se* da carnosina no cérebro, tanto para elucidar seus potenciais efeitos deletérios sobre o cérebro em desenvolvimento, como para contribuir para o entendimento do seu uso na terapia de doenças neurodegenerativas.

**APOIO FINANCEIRO:** CNPq; CAPES; FAPERJ

# EXPOSIÇÃO AGUDA AO ETANOL REDUZ A CAPTAÇÃO DE [3H]-D-ASPARTATO EM RETINAS EMBRIONÁRIAS DE AVE

1Ide Araujo, J. G. O.; 1Damascena, A. C. O.; 1Carvalho, V. B. R.; 1Pinheiro, L. P. 1Kubrusly, R.C.C.

1Laboratório de Neurofarmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFF, Niterói, Brasil

**INTRODUÇÃO:** O etanol (EtOH) é uma das substâncias psicoativas mais consumidas no mundo e eventualmente é usada de maneira abusiva. Um dos mecanismos de ação dessa droga é a modulação das sinapses glutamatérgicas via ativação de receptores NMDA. Além disso, durante o desenvolvimento embrionário da retina em galinhas, a exposição aguda do EtOH pode estar relacionada a mudanças na excitabilidade celular em períodos de diferenciação tecidual.

**OBJETIVO:** Nosso objetivo é avaliar se uma exposição aguda ao etanol em diferentes concentrações é capaz de modular a captação de [3H]-D-Aspartato na retina de aves embrionárias. As retinas são separadas em salina (controle) ou em grupos expostos ao EtOH (tratado). Ensaios neuroquímicos de captação de [3H]-D-Aspartato foram realizados e analisados pelo test t de student para resultados com até 2 grupos e ANOVA de uma via para 3 grupos ou mais. Os dados são apresentados em média  $\pm$  SEM, pmol/mg de proteína. A significância estatística foi atingida a  $p < 0.05$ . O projeto foi aprovado pelo CEUA#038/19.

**RESULTADOS:** Dados mostram uma redução na captação de [3H]-D-Aspartato provocada pela presença das concentrações de 0,1% ( $0,6933 \pm 0,1723$  pmol/mg;  $n=4$ ) e 0,5% ( $1,058 \pm 0,07889$  pmol/mg;  $n=4$ ) das soluções de EtOH ou em baixa temperatura ( $4^{\circ}\text{C}$ ) ( $0,7940 \pm 0,08909$  pmol/mg;  $n=4$ ) comparados ao grupo controle ( $1,768 \pm 0,2251$  pmol/mg;  $n=7$ ). A exposição a solução de 1% de EtOH não mostrou efeitos significativos ( $1,373 \pm 0,05437$  pmol/mg;  $n=4$ ). Além disso, a lavagem e retirada da solução de 0,1% foi capaz de prevenir a redução na captação de [3H]-D-Aspartato ( $0,9744 \pm 0,04389$  pmol/mg;  $n=6$ ) em relação ao controle ( $1,559 \pm 0,2820$  pmol/mg;  $n=9$ ).

**CONCLUSÃO:** Pelo que foi mostrado, concluímos que a exposição aguda ao etanol possivelmente afeta a circuitaria glutamatérgica em desenvolvimento na retina de aves embrionárias, modulando os níveis de aminoácidos excitatórios sem comprometer a viabilidade celular. A exposição aguda ao EtOH provocou modificações na excitabilidade retiniana durante o desenvolvimento embrionários de galinhas.

**APOIO FINANCEIRO:** FAPERJ, CNPq e CAPES

# AValiaÇÃO DOS EFEITOS DO ÁCIDO ETILMALÔNICO SOBRE PARÂMETROS DE HOMEOSTASE REDOX EM CULTURAS CORTICAIS MISTAS DE RATOS

1Pina, C. M., 1Ramos, T. S., 1Schuck, P. F., 1Ferreira, G. C.

1Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

**INTRODUÇÃO:** A acidemia etilmalônica é uma característica bioquímica observada, principalmente, em pacientes acometidos pela deficiência da desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta (SCADD) e pela encefalopatia etilmalônica (EE). Ambas apresentam alterações neurológicas heterogêneas, moderadas a graves, incluindo atraso no desenvolvimento e sintomas neuromusculares.

**OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi avaliar parâmetros de homeostase redox em culturas mistas de córtex, a fim de elucidar os mecanismos celulares envolvidos na fisiopatologia da acidemia etilmalônica. Foram realizadas culturas primárias corticais mistas, utilizando ratos Wistar neonatos de 0 a 2 dias, machos e fêmeas, com peso médio de 7g (n° de registro no CEUA 037/19). Foi realizada análise imunocitoquímica para caracterização dos diferentes tipos celulares, através da marcação nuclear com DAPI, astrocitária com anti-GFAP, neuronal com anti-TUJ-1. A nossa preparação apresentou  $46,5\% \pm 5,8$  de células positivas para GFAP e  $32,4\% \pm 4,1$  de células positivas para TUJ-1. Para os experimentos de homeostase redox, o ácido etilmalônico (EMA) foi adicionado ao meio de incubação das células em concentrações de 1 e 2,5 mM por 72h. Após esse período, foram realizados os ensaios com as sondas Live/Dead Cell Viability Assays, MitoSOX™ Red e DCF-DA, de acordo com o protocolo sugerido pelos fabricantes. Os resultados foram analisados com o teste de análise de variância (ANOVA) de uma via seguido pelo teste post hoc de Dunnett.

**RESULTADOS:** O EMA não alterou parâmetros de viabilidade celular. Na avaliação da produção de superóxido mitocondrial (n=8), não foi observada diferença significativa entre os grupos. Entretanto, quando avaliados isoladamente os animais dos diferentes sexos, observou-se diferença significativa apenas no grupo das fêmeas (n=4), com os animais do grupo EMA apresentando um aumento de 70,8% na produção de superóxido mitocondrial (controle:  $100\% \pm 24,4$ ; células com EMA 2,5mM:  $170,8\% \pm 28,1$ ;  $p = 0,003$ ; dados expressos em média do % de aumento de intensidade de fluorescência em relação ao controle  $\pm$  desvio padrão). No ensaio de DCF-DA (n=6), as condições de EMA 1 mM e 2,5 mM indicaram uma tendência de aumento em relação ao controle. Tais dados indicam que a incubação com EMA, nesse modelo, não teve efeitos sobre viabilidade celular. Entretanto, os resultados indicam uma suscetibilidade diferencial ao EMA na produção de espécies reativas de oxigênio de machos e fêmeas.

**CONCLUSÃO:** Espera-se que esses dados contribuam para o melhor entendimento da fisiopatologia e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas de doenças caracterizadas pelo acúmulo do EMA.

**APOIO FINANCEIRO:** FAPERJ, CNPq, e PIBIC UFRJ.

## LIGA ACADÊMICA DE DROGAS ILÍCITAS E LÍCITAS DA UERJ (LADIL).

1Fajardo, A.E.; 2Carvalho, A.R.; 3Abreu-Villaça, Y.; 3Rodrigues, M.M.S.; 3Nantua, M.S.; 3de Oliveira, L.T.B.; 3Carlos, E.C.S.; 3Nascimento, A.M.; 3Costa, C.O.F.; 4Oliveira, T.N.; 5Souza, K.P.; 6Lima, G.M.A.

1Instituto de Psicologia; 2Faculdade de Formação de Professores; 3Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes; 4Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ; 5Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, RJ; 6 Instituto de Psicologia, Univás, RS..

**INTRODUÇÃO:** O uso abusivo das drogas (substâncias psicoativas) é um grande problema de saúde em todo o mundo, sendo ainda um grande tabu em nossa sociedade. Nossa Liga tem como objetivo a divulgação científica sobre essa temática, possibilitando a criação e difusão de conhecimento sobre as drogas, seus usos, benefícios e malefícios, a partir de uma abordagem pautada em evidências científicas. Temos como foco não somente drogas ilícitas por compreendermos que drogas lícitas, apesar de reguladas por órgãos governamentais, muitas vezes são usadas de forma abusiva e uma grande parte da população não tem conhecimento das consequências deletérias que o uso/abuso pode trazer. Através de múltiplas formas de divulgação científica abordamos exemplos dessas substâncias, as diferentes formas de consumo, desde o uso caseiro ao uso de formulações industrializadas, assim como seus benefícios e malefícios. Dessa forma, podemos auxiliar nosso público-alvo a desenvolver e aprofundar seu conhecimento sobre este assunto.

**OBJETIVOS:** Promover a divulgação científica no tema “drogas lícitas e ilícitas”. Visa-se também ampliar o conhecimento dos estudantes, tanto de níveis escolares, desde os anos finais do ensino fundamental, quanto universitários na tentativa de também despertar neles o interesse pela pesquisa científica nesta área. Finalmente, temos como objetivo inserir alunos de graduação e pós-graduação em projetos de extensão e organizar eventos educativos para o público alvo.

**MÉTODOS:** Como metodologia, utilizamos as redes sociais, através de canais da Liga nas principais plataformas utilizadas (Facebook: uerj.ladil, Instagram: ladil\_uerj) produzindo conteúdos em diversos formatos, como textos, imagens e vídeos, sobre as diferentes questões relacionadas ao uso, abuso e dependência. Além disso, organizamos palestras e simpósios, até o momento, em ambientes virtuais. Nosso público-alvo é de estudantes de diferentes níveis escolares, iniciando nos anos finais do ensino fundamental até universitários, tanto da rede pública de ensino quanto da rede privada e atingindo também outras parcelas da sociedade que tiverem interesse no tema.

**CONCLUSÃO:** Entendemos que podemos contribuir por meio do aumento no aprendizado sobre essa temática, auxiliando na prevenção do uso abusivo e na divulgação de tratamentos que auxiliem pessoas que estejam em sofrimento pelo uso problemático destas substâncias. Ressaltamos também a importância da Liga como possibilidade da ampliação da formação de seus integrantes, jovens universitários, para além da sala de aula.

# PROTEÍNA PRECURSORA AMILÓIDE NO SISTEMA VISUAL DE RATOS EM MODELO DE ISOLAMENTO SOCIAL E ENRIQUECIMENTO AMBIENTAL

1Leão, A. C. S., 1Figueiredo, R. C. e 1Faria-Melibeu A. C.

1GNE/IB/Laboratório Neurobiologia do Desenvolvimento, Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ.

**INTRODUÇÃO:** A proteína precursora amilóide (APP), encontra-se associada à doença de Alzheimer (DA), formando placas amiloides e emaranhados neurofibrilares. O metabolismo da APP envolve sua clivagem proteolítica por ação de secretases (alfa, beta e gama) através de duas vias. A via não-amiloidogênica leva à liberação da sAPPalfa, fragmento solúvel que possui efeitos neurotróficos. Já na via amiloidogênica culmina na formação da sAPPbeta e do peptídeo A-beta, associado a DA. Foi visto na literatura que a doença de Alzheimer está relacionada a distúrbios na função visual, podendo representar os primeiros sintomas da doença. Com o início da pandemia de COVID-19 em 2020, o isolamento social (IS) levou ao aumento dos sintomas ansiosos e depressivos, já que o IS e a solidão têm sido associados à depressão em diversos estudos, além de ser um fator de risco para a DA. Sendo assim, o enriquecimento ambiental (EA) tem sido utilizado como estratégia neuroprotetora no tratamento de diversos déficits cognitivos.

**OBJETIVOS:** O presente trabalho visa avaliar alterações, nas vias citadas e em seus alvos subcorticais, causadas pelo enriquecimento ambiental e isolamento social no córtex superior.

**MÉTODOS:** Ratos Lister Hooded na idade P21 seguiram o protocolo de IS, onde foram divididos em 2 grupos, Isolados e Agrupados, permanecendo por 30 dias (P51). Após o período de isolamento, seguimos com o protocolo de EA por 7 dias (P58), onde os animais foram divididos em 4 grupos: Grupo Controle (GC)-(N8), Isolado Controle (IC)-(N7), Grupo Enriquecido (GE)-(N8) e Isolado Enriquecido (IE)-(N7). Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) n° 4901040522. Utilizamos a análise de variância (ANOVA) multifatorial.

**RESULTADOS:** Observamos um aumento no conteúdo proteico da APP total nos animais GE em relação ao GC. Há, também, uma diminuição da APP total nos animais IC e IE, quando comparados aos animais do GC.

**CONCLUSÃO:** Esses achados sugerem que tanto o IS quanto o EA poderiam modular tanto a via não amiloidogênica quanto a amiloidogênica da APP neste modelo animal, porém são indicados mais estudos com o objetivo de entender quais possíveis vias que estariam modulando tanto a APP como seus metabólitos.

**APOIO FINANCEIRO:** Agradecimentos à FAPERJ pelo apoio financeiro aos nossos trabalhos.

# AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO AGUDA AO ETANOL NA MODULAÇÃO DO SISTEMA GABAÉRGICO EM MODELO DE RETINA AVIÁRIA

1DAMASCENA, A. C. O., 1ABRAMOV, A. K., 1PINHEIRO, L. P., 1ARAÚJO, J. G. D. O. D., 1MARTINS, V. P. P. B., 1KUBRUSLY, R. C. C.

1Laboratório de Neurofarmacologia, UFF, RJ

**INTRODUÇÃO:** O etanol (EtOH) exerce propriedades sedativas devido aos seus efeitos no sistema GABAérgico, que é associado ao papel do GABA como neurotransmissor inibitório. No sistema nervoso central (SNC), o EtOH causa uma variedade de efeitos que afetam a atividade dos circuitos neuronais, resultando em um efeito depressor. impacto na neuroquímica do SNC. Estudos anteriores mostraram que a exposição crônica ao etanol em ovos embrionados de galinha aumenta a liberação de GABA em modelo experimental de retina, durante a sinaptogênese, através da ativação de receptores NMDA, mas não se sabe se a exposição ao etanol afeta diretamente o sistema de captação e liberação de GABA.

**OBJETIVO:** Nosso objetivo é avaliar se o EtOH é capaz de modular o transporte e a excitabilidade do GABA. As retinas foram expostas a solução salina (Controle) ou a EtOH (Tratado).

**MÉTODOS:** Foram realizados ensaios neuroquímicos de dosagem proteica e captação de [3H]-GABA, analisados por Teste t de Student para resultados com 2 grupos. Os dados são representados como média  $\pm$  SEM, pmol/mg de proteína. A significância estatística foi alcançada em  $p < 0,05$ . O projeto foi aprovado em CEUA#038/19.

**RESULTADOS:** Observamos que há captação e o transportador está funcional em E16 e também desde o início do sinaptogênese em E11 (E16 =  $428,4 \pm 85,82$ ; E11 =  $75,78 \pm 8,75$ ;  $n = 7-9$ ). Além disso, uma curva dose-resposta foi realizada em E11 e foram observados efeitos na dose de 0,1% de EtOH (CTRL =  $116,5 \pm 28,67$ ; 0,1%EtOH =  $48,67 \pm 4,65$ ;  $n = 10$ ;  $p = 0,0314$ ).

**CONCLUSÃO:** Nossos resultados demonstram que há captação e atividade funcional do GAT-1 e, em E11, o período de sinaptogênese, característico da idade, desempenha um papel no estabelecimento da mesma, uma vez que a captação é significativamente reduzida. Ademais, mostramos que, na dose de 0,1% EtOH, a absorção em E16 não parece estar alterada como visto em E11, sugerindo um efeito do EtOH dependente da idade no desenvolvimento da retina.

**APOIO FINANCEIRO:** CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FAPERJ (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro).



# ATIVAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE REGULA A HOMEOSTASE GABAÉRGICA E GLUTAMATO EM RATOS COM ALTO E BAIXO CONGELAMENTO A CONTEXTO AVERSIVO

1Abramov, A. K.; 1Damascena, A. C. O.; 1De Carvalho, V. B. R.; 1Pandini, B. A.; 2Campello-Costa, P.; 3Maisonnette, S.; 3Landeira-Fernandez, J.; 3Krahe, T. E.; 1Kubrusly, R. C. C.

1Laboratório de Neurofarmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, 2Laboratório de Neuroplasticidade, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, 3Laboratório de Neurociência Comportamental (LANEC), Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio, RJ.

**INTRODUÇÃO:** Ratos Wistar foram selecionados em um protocolo de medo contextual em linhagens “Cariocas de Alto Congelamento” (CAC) e “Cariocas de Baixo Congelamento” (CBC), que são usadas para avaliar os mecanismos moleculares adjacentes a transtornos de ansiedade (TAs). O córtex pré-frontal (CPF) possui papel modulatório sobre estruturas subcorticais, como o estriado (ST), em contextos ameaçadores. O balanço entre excitação e inibição resultante, sobretudo, da neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica, é fundamental para o ajuste fino das respostas neuroquímicas nos transtornos de ansiedade (TAs). O ST permanece sob controle GABAérgico e vem sendo incluído no circuito da ansiedade ao receber inputs da amígdala e do CPF na regulação emocional. O sistema endocanabinóide (SE) é um sistema neuromodulatório cuja perturbação compõe a fisiopatologia de TAs e canabinóides vêm sendo propostos como alternativas farmacológicas como ansiolíticos ao promoverem aumento da ativação cortical.

**OBJETIVO:** Avaliar a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA e [<sup>3</sup>H]-D-Aspartato ([<sup>3</sup>H]-D-A), mediante ou não desafio com canabinoide sintético WIN 55,212 (WIN) a 100 nM no córtex frontal (CF) e ST de animais CBC e CAC.

**MÉTODOS:** O CF e o ST de ratas CAC e CBC fêmeas foi dissecado e isolado para os ensaios de captação de [<sup>3</sup>H]-GABA ou [<sup>3</sup>H]-D-A precedida ou não por administração do agonista sintético do receptor canabinóide WIN 55.212-2 (WIN), ou Western blot, formando grupos CAC, CACWIN, CBC e CBCWIN. Os dados foram processados no programa GraphPrism 8.4, com análises Test t Student pareado e não pareado para resultados com 2 grupos, expressos como média ± erro padrão da média, sendo  $p < 0,05$  considerado estatisticamente significativo.

**RESULTADOS:** No STR não houveram diferenças significativas na captação de [<sup>3</sup>H]-GABA em nenhuma condição, mas a captação de [<sup>3</sup>H]-D-A tendeu ao aumento em CBC (CAC=  $100 \pm 5.47$ , CBC=  $132.4 \pm 15.03$ ,  $n = 5-6$ ) e à redução em CACWIN (CAC=  $100 \pm 7$ , CACWIN=  $71.81 \pm 10.8$ ,  $n = 4$ ), sendo significativa em CBCWIN (CBC=  $100 \pm 7.3$ , CBCWIN=  $71.93 \pm 11.34$ ,  $n = 3$ ). No CF, CBCs tiveram a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA aumentada (CAC=  $100 \pm 12.52$ , CBC=  $143.5 \pm 13.57$ ) e de [<sup>3</sup>H]-D-Aspartato reduzida (CAC=  $100 \pm 3.58$ , CBC=  $72.09 \pm 8.13$ ) em relação aos CACs. O WIN reduziu a captação de [<sup>3</sup>H]-GABA em CBCs (CBC=  $100 \pm 11.12$ , CBCWIN=  $76.66 \pm 13.13$ ) e de [<sup>3</sup>H]-D-A em CACs (CAC=  $100 \pm 4.63$ , CACWIN=  $77.38 \pm 3.14$ ). Não realizamos quantificações do Western Blot, devido ao reduzido N amostral (1-2).

**CONCLUSÃO:** A captação de [<sup>3</sup>H]-GABA não difere entre as condições no ST, mas a de [<sup>3</sup>H]-D-A no ST de CBCs tende a ser maior do que em CACs, assim como a sensibilidade ao estímulo do SE pelo WIN. No CF a captação dos neurotransmissores diferiu entre linhagens, sendo a de [<sup>3</sup>H]-D-Aspartato e [<sup>3</sup>H]-GABA mais sensível à ativação do SE em CACs e CBCs, respectivamente.

# AVALIAÇÃO DO LIMIAR NOCICEPTIVO EM RATOS CARIOCAS COM ALTO E BAIXO ÍNDICE DE CONGELAMENTO

1Silveira, B. S. S., 1Maisonnette, S. S., 1Rosseti, F. P., 1Landeira-Fernandez, J., 1Thomas E. Krahe, T. H.

1Departamento de Psicologia, Laboratório de Neurociência Comportamental, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea -Rio de Janeiro, RJ, 22451-900, Brazil.

**INTRODUÇÃO:** Os transtornos de ansiedade (TA) compreendem uma ampla gama de condições psiquiátricas, incluindo ansiedade generalizada (TAG) e fobias específicas. Vários estudos sugerem que transtornos de ansiedade têm uma comorbidade com a dor crônica, e que as alterações nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) desempenham um papel importante no desenvolvimento destas patologias.

**OBJETIVO:** Investigar se ratos cariocas com alto e baixo congelamento (CAC e CBC, respectivamente), um modelo animal de ansiedade com TAG, diferem em sua resposta a estímulos de dor.

**MÉTODOS:** Ratos machos e fêmeas adultos CAC (macho,  $n=31$ ; fêmea,  $n=37$ ), CBC (macho,  $n=19$ ; fêmea,  $n=41$ ) e ratos Wistar normais (controle, macho,  $n=55$ ; fêmea,  $n=71$ ), foram testados quanto aos limiares nociceptivos por meio do teste de Von Frey e tail flick (CEUA/PUC-Rio #003/2019). A análise dos dados foi realizada no software JASP (versão 0.16.2).

**RESULTADOS:** O teste tail flick revelou efeito significativo de linhagem em todas as variáveis [tempo de retirada:  $F(2,156) = 12,557$ ,  $p < 0,001$ ; temperatura máxima:  $F(2,156) = 14,825$ ,  $p < 0,001$ ; delta de temperatura:  $F(2,156) = 8,864$ ,  $p < 0,001$ ]. Embora o fator sexo não tenha apresentado efeito significativo para nenhuma variável [tempo de retirada:  $F(1,78) = 2,826$ ,  $p = 0,1$ ; temperatura máxima:  $F(1,78) = 1,126$ ,  $p = 0,29$ ; delta de temperatura:  $F(1,78) = 0,580$ ,  $p = 0,45$ ], houve interações significativas entre linhagem e sexo para tempo de retirada [ $F(2,156) = 4,714$ ,  $p < 0,05$ ] e temperatura máxima [ $F(2,156) = 3,839$ ,  $p < 0,05$ ]. Em relação à estimulação mecânica da pata traseira utilizando filamentos de Von Frey, houve efeito significativo do comprimento do filamento [ $F(4,436) = 343,359$ ,  $p < 0,001$ ], interações significativas entre comprimento do filamento x linhagem [ $F(8,872) = 3,158$ ,  $p < 0,01$ ] e comprimento do filamento x interação sexual [ $F(4,436) = 3,375$ ,  $p < 0,01$ ].

**CONCLUSÃO:** Nossos resultados indicam que ratos CAC apresentam um limiar nociceptivo mais alto em resposta à estimulação térmica, em comparação com ratos CBC e controle. Esta diferença foi observada, principalmente em machos CAC. Curiosamente, tanto os ratos CBC machos como fêmeas exibiram respostas nociceptivas semelhantes ao grupo controle. Além disso, ratos CAC, apresentaram um limiar nociceptivo mais baixo em resposta à estimulação mecânica da pata, contrastando com os resultados do teste de tail flick.

# DA BANCADA PARA A MÍDIA: DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA DE NEUROFARMACOLOGIA PELO PROJETO DE EXTENSÃO NEUROFARTÁON

1Pandini, S. B.; 1Damascena, A. C. O.; 1Kubrusly, R. C. C.

1Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro.

**INTRODUÇÃO:** Atualmente, realizar divulgação científica é uma forma efetiva de alcançar um grande público, acadêmico ou não, na sociedade. Com a pandemia do COVID-19, houve um maior desenvolvimento de projetos de extensão, importantes no combate de fake news e na aproximação da comunidade científica e a população.

**OBJETIVO:** Com isso, o Laboratório de Neurofarmacologia, através das mídias sociais, desenvolveram esse projeto com o objetivo de aproximar-se da população e explicar de forma lúdica e objetiva sobre a temática de adicção e abuso de drogas, além de ensinar aos alunos do laboratório a como se comunicar com o público.

**MÉTODOS:** Nossa iniciativa utiliza o Instagram e o YouTube para a produção de posts informativos, reels e stories; e para a realização de aulas curtas ministradas por alunos da graduação e lives, respectivamente. Ambas as redes sociais foram analisadas pelas métricas providenciadas pelas mesmas, realizando uma auto-avaliação e um feedback da audiência.

**RESULTADOS:** Nosso Intagram possui 1100+ publicações, 215 publicações, com um alcance em média de 1500 contas e 300 usuários em 90 dias, principalmente do Rio de Janeiro, na faixa etária entre 18 e 34 anos (70%), sendo em sua maioria mulheres (68,1%). Nosso Youtube possui 343 inscritos, 12.060 visualizações totais e mais de 800h de exibição. Alcançou mais de 62.000 impressões com taxa de cliques de 3,5%. A nossa audiência está na faixa etária entre 35 e 44 anos (41,9%), majoritariamente homens (56,1%).

**CONCLUSÃO:** Concluímos que o contato dos estudantes de graduação com a divulgação científica é extremamente benéfico a eles, principalmente para aprofundá-los na realização de projetos e de sua importância, além da oportunidade da realização de mentoria por alunos da pós-graduação e, finalmente, o contato da população com a ciência, de forma mais acessível.

# AVALIAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DA MALONIL-COA DESCARBOXILASE EM CÉLULAS NEURAIS DE CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS

1 Brito, E. S., 1 Teixeira, M. F., 1 Schuck, P. F., 1 Ferreira, G. C.

1 Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo De Meis/  
UFRJ

**INTRODUÇÃO:** A malonil-CoA descarboxilase (MCD) é uma enzima que converte malonil-CoA em acetil-CoA. Essa enzima tem um papel importante no metabolismo de lipídeos, visto que, regula a concentração de malonil-CoA, importante inibidor da carnitina palmitoil transferase I. A acidúria malônica é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência da MCD. A deficiência dessa enzima gera o acúmulo de malonil-Coa e de seus metabólitos, como o ácido malônico. Os indivíduos acometidos pela doença apresentam diversos sinais e sintomas, principalmente envolvendo o sistema nervoso central, como atraso no desenvolvimento cognitivo, anormalidade nas estruturas cerebrais, convulsões e, em alguns casos, a doença pode ocasionar morte neonatal. Até o momento, a localização celular e subcelular da MCD no cérebro não é completamente conhecida.

**OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi investigar a expressão de RNAm em estruturas cerebrais e a localização da MCD nas diferentes células neurais.

**MÉTODOS:** O presente projeto foi aprovado pela CEUA/UFRJ (protocolo n° 037/19). Foram utilizadas análises de imunofluorescência para avaliar a localização de MCD em culturas primárias de astrócitos corticais de ratos (colocalização de anti-MCD e anti-GFAP) e em culturas primárias de neurônios corticais de ratos (colocalização de anti-MCD e anti-TUJ). As células foram analisadas em aumento de 40x, em Z-Stack utilizando-se microscópio de fluorescência (Zeiss-ApoTome 2®). O RNAm da MCD de camundongos em diferentes regiões cerebrais foi avaliado utilizando-se o banco de dados The Human Protein Atlas.

**RESULTADOS:** Foi observado que o córtex cerebral de camundongo apresenta maior expressão de RNAm da MCD, em comparação as outras regiões avaliadas, como hipocampo, hipotálamo e cerebelo. Observou-se também a presença de MCD em células neurais de córtex cerebral de ratos, tanto em astrócitos, quanto em neurônios.

**CONCLUSÃO:** Posteriormente pretende-se avaliar a localização subcelular da enzima nos diferentes tipos celulares. Acredita-se que o conhecimento da localização e distribuição da MCD contribuirá para melhor entendimento da fisiopatologia da acidúria malônica, bem como do metabolismo cerebral de malonil-CoA.

**THE ROLE OF ENVIRONMENTAL ENRICHMENT IN MODULATING PLASTICITY PATHWAYS AND BEHAVIOR IN MODELS OF ISOLATION-INDUCED STRESS**

Neves, R. C. , Figueiredo, R. C. , Cunha, J. A. S. , Leão, A. C. S. , Costa, M. Q. C. , Faria-Melibeu, A. C.,

Departamento de Neurobiologia - UFF

**BLOCKING ANANDAMIDE DEGRADING ENZYME (FAAH) INCREASED THE NUMBER OF RECOVERIN-POSITIVE CELLS IN A MOUSE MODEL OF RETINITIS PIGMENTOSA RD10.**

Jesus, M. C. S. , Magalhães, C. F. , Fragel-Madeira, L.,

Department of Neurobiology - UFF

**EXPOSIÇÃO AO ÁCIDO VALPROICO DURANTE O PERÍODO DE CRESCIMENTO CEREBRAL AUMENTA OS NÍVEIS DE COMPORTAMENTO ASSOCIADO À ANSIEDADE EM CAMUNDONGOS.**

Nathan Alesi de Paula Aguiar, Fernanda Uchoa Braga, Vitor Hugo Santos Duarte

Pinheiro, Alex Christian Manhães, Bruna Lotufo Denucci.

**EFFECTS OF CHRONIC CAFFEINE CONSUMPTION BY MALE DURING ADOLESCENCE ON ANXIETY-LIKE BEHAVIOR AND HIPPOCAMPAL ACTIVITY**

Santos, A.G.S.; Rodrigues, M.C.P; Kubrusly, R.C.C; Campello-Costa, P.

1 - Postgraduate Program in Neuroscience, Biology Institute, Fluminense Federal University, Niteroi, Rio de Janeiro.

**TELMISARTANA, UM ANTAGONISTA DO RECEPTOR AT1, MITIGA PARCIALMENTE E NORMALIZA ALTERAÇÕES NEUROINFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS À ESQUIZOFRENIA EM UM MODELO ANIMAL.**

<sup>1</sup>Gomes-Maia, J.; <sup>2</sup>Abreu-Villaça Y.; <sup>3</sup>Dutra-Tavares, A. C. <sup>1</sup>Departamento de Ciências Fisiológicas

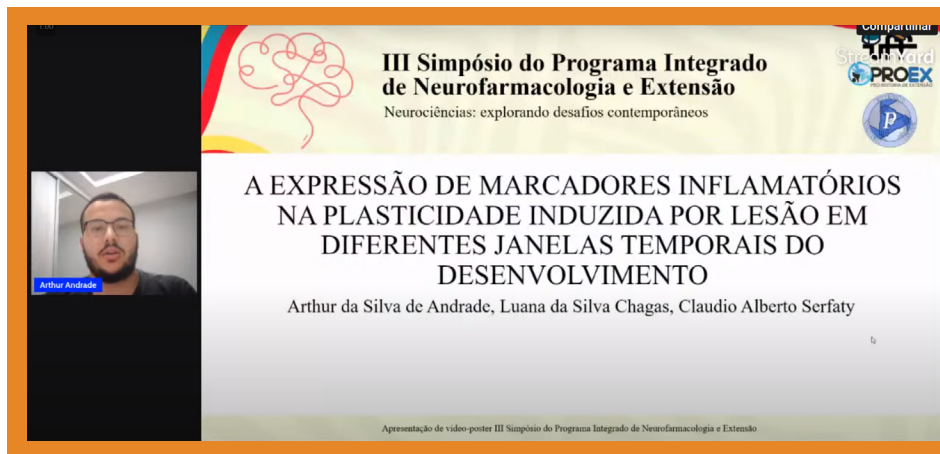
<sup>2</sup>Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes, UERJ, Rio de Janeiro/RJ

**INGESTÃO CRÔNICA DE CAFEÍNA INDUZ A PLASTICIDADE NA VIA VISUAL: ENVOLVIMENTO DA SINALIZAÇÃO GLUTAMATÉRGICA**

<sup>1</sup>Costa,A.L.M.S., <sup>2</sup>Teixeira-Silva, B., <sup>3</sup>de Moura, P., <sup>4</sup>Kubrusly, R.C.C., <sup>3</sup>Campello-Costa, P.

# Prêmios

## Melhor Vídeo-poster



**Arthur da Silva de Andrade – UFF**

“A expressão de marcadores inflamatórios na plasticidade induzida por lesão em diferentes janelas temporais do desenvolvimento.”

## Menção Honrosa

**Camila Moreira de Pina – UFRJ**

“Avaliação dos efeitos do ácido etilmalônico sobre parâmetros de homeostase redox em culturas corticais mistas de ratos.”

# Homenageado

Jesus Landeira Fernandez



Professor Titular  
Pontifícia Universidade Católica - RJ  
Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1A  
Cientista do Nosso Estado pela FAPERJ

O Prof. Landeira possui uma trajetória acadêmica marcada por brilhantismo e contribuições notáveis no campo da neuropsicologia, com mais de 230 artigos científicos publicados. Sua formação inclui graduação em Psicologia pela PUC-Rio (1981-1985), mestrado em Psicologia Experimental pela USP (1986-1988) e mestrado e doutorado em Neurociência Comportamental pela UCLA (1989-1994). Ele é fundador e atual diretor do Núcleo de Neuropsicologia Clínica e Experimental, bem como um dos fundadores e presidente do Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Comportamento (IBNEC) entre 2010 e 2016. O Prof. Landeira foi um dos fundadores do periódico “Psychology Neuroscience,” onde atuou como editor de 2008 a 2018. Ele foi

presidente da Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Psicologia (ANPEPP) na gestão 2014-2016 e fez parte da diretoria da Sociedade Brasileira de Psicologia (SBP) entre 2014-2019. Atualmente, o Prof. Landeira-Fernandez é professor titular do Departamento de Psicologia da PUC-Rio, onde atuou como diretor entre 2012-2021 e coordena o curso de graduação. Sua pesquisa abrange tanto a pesquisa básica, na qual utiliza modelos animais para investigar circuitos neurais relacionados aos transtornos de ansiedade, quanto a validação de instrumentos para quantificar características emocionais e cognitivas em crianças e idosos. Além disso, ele contribui significativamente para pesquisas relacionadas ao currículo da Psicologia e à formação profissional do psicólogo. Ele também é autor do livro “Cinema e Loucura,” finalista do Prêmio Jabuti na categoria de Ciências da Saúde.

- Equipe PRINEx



ISSN 2965-0372

SIGPROJ nº 391301.2206.269248.30052023

Instituto Biomédico - Bloco E  
Rua São João Batista 187, sala 416  
Niterói, RJ.

