

SEPSE INDUZIDA POR *Klebsiella pneumoniae*: PERFIL INFLAMATÓRIO TEMPORAL PULMONAR E REPERCUSSÕES NO SNC

Guilherme de Oliveira da Silva¹, Kelly Cattelan Bonorino², Scheila Iria Kraus³, Jéssica Jorge Probst⁴, Deborah de C. Hizume Kunzler⁵

¹Acadêmico do Curso de Fisioterapia – CEFID – Bolsista PROBIC

²Doutora em Neurociências e Pesquisadora Associada ao Laboratório de Pesquisa Experimental

³Doutoranda pelo PPG em Neurociências - UFSC

⁴Doutoranda pelo PPG em Bioquímica - UFSC

⁵Orientadora, Departamento de Fisioterapia CEFID - deborah.hizume@udesc.br

INTRODUÇÃO: A sepse é uma disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Dentre suas causas mais comuns destacam-se as infecções pulmonares, representando cerca de 50% de todas as fontes de contágio. A sepse pode resultar em sequelas debilitantes persistentes, tanto a curto como à longo prazo devido à sua considerável abrangência orgânica, originando distúrbios em múltiplos órgãos extrapulmonares, como o sistema nervoso central (SNC), por exemplo. Estudos clínicos já demonstraram que mesmo após a alta hospitalar, pacientes acometidos pela sepse apresentaram distúrbios comportamentais (como ansiedade exacerbada e depressão) e cognitivos (como perda da memória recente). Com o intuito de melhor compreender estes fenômenos, muitos estudos em modelos animais têm sido realizados, a fim de pontuar, com melhor acurácia, seus eventos fisiopatológicos secundários e potencializar o direcionamento do tratamento. **OBJETIVO:** Deste modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil inflamatório temporal pulmonar de sepse em um modelo experimental, (através da instilação intratraqueal de uma bactéria gram negativa, a *Klebsiella pneumoniae*, como fonte primária da infecção) bem como suas repercussões inflamatórias sobre o SNC. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram utilizados 80 camundongos machos, da linhagem Swiss, separados aleatoriamente nos seguintes grupos: grupo pneumosepse (n= 40) (animais submetidos à instilação intratraqueal de 0,05 mL de uma solução com *Klebsiella pneumoniae* à uma concentração de $5,9 \times 10^9$ UFC/animal) e grupo controle (n= 40) (animais submetidos à instilação intratraqueal de 0,05 mL de solução tamponada [PBS]). Os camundongos foram avaliados quanto ao perfil inflamatório nos períodos de 24 horas, 7, 14 e 30 dias, que incluiu a análise da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e os níveis pulmonares e cerebrais (em hipocampo e córtex) das citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-1 β e IL-6 através de Ensaios de Imunoabsorção Enzimática (ELISA). A evolução temporal da disseminação bacteriana no sangue e no encéfalo foi avaliada por meio da contagem de unidades formadoras de colônia (UFC). Os dados foram analisados por meio do software Sigma Stat (Califórnia, EUA, 2005). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Shapiro Wilk, seguida do teste t-Student ou análise de variância para dois fatores, com pós teste de Tukey. Os níveis de significância foram ajustados para 5% (p < 0,05), e os valores foram expressos em média \pm desvio padrão. **RESULTADOS:** A infecção pulmonar por *Klebsiella pneumoniae* resultou em lesão distal ao pulmão, com aumento dos níveis de creatinina e uréia em 24 horas nos grupos sépticos (p<0,001).

e $p<0,001$, respectivamente). Paralelamente, ocorreu um aumento significativo do número das UFC, pontuando a disseminação bacteriana no sangue ($p >0,001$) e no encéfalo ($p >0,001$), nos períodos de 24, 48 e 72 horas ($p<0,001$, $p<0,001$ e $p<0,05$, respectivamente), reforçando a abrangência da infecção pulmonar provocada. Adicionalmente, foi observado um aumento da atividade da MPO nos pulmões em 24 horas e 7 dias ($p<0,05$) após a indução séptica, e em 24 horas no córtex ($p>0,01$) no grupo infectado, bem como um aumento significativo dos níveis de TNF nos pulmões ($p <0,001$) em 24 horas, no hipocampo ($p<0,001$) nos períodos de 24 horas, 7 e 14 dias, bem como no córtex ($p<0,001$), em 24 horas e 7 dias. Em relação aos níveis de IL-1 β , foi observado um aumento significativo nos pulmões ($p<0,001$), no hipocampo ($p<0,001$) nos períodos de 24 horas, 7 e 14 dias e no córtex, ($p<0,001$) em 24 horas e 7 dias. Em relação aos níveis de IL-6, foi observado um aumento significativo nos pulmões ($p<0,01$), no hipocampo ($p<0,01$) e no córtex ($p<0,001$) nos períodos de 14 e 30 dias. **CONCLUSÃO:** Portanto, até onde pudemos avaliar, este modelo experimental de sepse de origem pulmonar resultou em infecção generalizada, confirmada pela presença de UFC em nível sistêmico, injúria funcional de órgãos distais à lesão - comprovada pelos níveis séricos de ureia e creatinina - e manutenção do processo inflamatório ao longo de tempo, tanto no órgão alvo da lesão (pulmões) quanto na esfera cerebral, atingindo hipocampo e córtex frontal. Estes dados corroboram o relato dos estudos clínicos relativos à observação de fenômenos cognitivos e comportamentais dos pacientes que sobreviveram à sepse, reforçando a hipótese de neuroinflamação pós séptica.

Palavras-chave: Sepse. Inflamação. Pulmão. Sistema Nervoso Central