

DESENVOLVIMENTO DE MODELO EXPERIMENTAL DE SEPSE PARA AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA SOBRE A HSP70 E O ESTRESSE OXIDATIVO

Maicon Machado Sulzbacher¹

Analú Bender dos Santos²

Thiago Gomes Heck³

Mirna Stela Ludwig⁴

Resumo

A sepse é uma síndrome inflamatória sistêmica em resposta a um agente infeccioso, que ocasiona um quadro clínico severo que pode levar à morte. A incidência e mortalidade por sepse são de grande relevância nos hospitais brasileiros, por isto buscamos terapias inovadoras na perspectiva de melhores resultados no tratamento desta patologia. Neste estudo investigaremos a suplementação de glutamina como estratégia terapêutica em camundongos, avaliando o conteúdo de proteínas de estresse (HSP70) e parâmetros de estresse oxidativo como indicadores da relação dose-efeito da intervenção terapêutica com glutamina na sepse.

Palavras-Chave: Sepse. Estresse oxidativo. HSP70. Glutamina.

Development of experimental model of sepsis for evaluation of the effects of glutamine supplementation on HSP70 and oxidative stress.

Abstract

Sepsis is a systemic host response to an infectious agent, which may consequentially lead to acute organ dysfunction, named as sepsis. This disease represents a cause for high prevalence of hospital admissions and mortality in Brazil. Here, we propose an experimental research to verify the effects of glutamine supplementation on stress proteins (HSP70) and oxidative stress parameters in septic mice.

Keywords: Sepsis. Oxidative stress. HSP70. Glutamine.

¹ Acadêmico do curso de Enfermagem, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijui). Bolsista Pibit-CNPq. maicon.sulzbacher@unijui.edu.br

² Acadêmica do curso de Educação Física, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijui). Bolsista Probioc-Fapergs. analu.bender@gmail.com

³ Professor do Departamento de Ciências da Vida (DCVida), Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijui). thiago.heck@unijui.edu.br; ludwig@unijui.edu.br.

⁴ Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF), Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijui).

A sepse é definida como uma síndrome clínica constituída por uma resposta inflamatória sistêmica associada a um foco infeccioso, podendo determinar disfunção ou falência de múltiplos órgãos. Atualmente, cerca de 16% dos leitos das unidades de terapia intensiva brasileiras são ocupados por pacientes com sepse, com uma taxa de mortalidade de 57% (Ilas, 2013).

Em resposta a um agente infeccioso ocorre aumento na produção de radicais livres de oxigênio, ocasionando dano oxidativo, associado à ação de mediadores inflamatórios (Ritter, 2003). O dano tecidual resultante é um ponto-chave do estudo, visto que está relacionado à disfunção de múltiplos órgãos como rins, fígado, cérebro e pulmão na sepse (Pinto et al., 2012; Steckert et al., 2013).

Mediadores inflamatórios na sepse também estimulam a expressão de proteínas de estresse celular, como a HSP70 (*Heat Shock Protein* – proteína de choque térmico de 70kDa), que possui propriedades protetoras quando encontrada intracelularmente (nos tecidos) e relacionada com a melhora clínica em quadros sépticos (Ostrov et al., 2010). Quando encontrada no sangue, porém, a HSP70 está relacionada ao estresse oxidativo, podendo ser um indicador do estado do organismo em sepse, marcando piora clínica (Gelain; Bittencourt-Pasquali et al., 2011).

Em quadros infecciosos, ocorre diminuição dos níveis plasmáticos e teciduais de glutamina, indicando a necessidade de suplementação deste nutriente (Rogerio; Tirapegui, 2003). Além disso, a glutamina é utilizada como fonte de energia por células do sistema imune além de potencializar a expressão de HSP70, com ação citoprotetora (Akagi et al., 2013). Neste sentido, a suplementação com glutamina diminui os níveis de infecção na sepse, atenua a apoptose e melhora o quadro clínico, suprimindo a taxa de citocinas pró-inflamatórias e aumentando os níveis de HSP70 em células do sistema imune (Lee et al., 2012; Wang et al., 2012; Zhao et al., 2012). Em suma, os efeitos benéficos da glutamina parecem ser dependentes da expressão de HSP70 (Singleton; Wischmeyer, 2007). Assim sendo, investigaremos a suplementação de glutamina como estratégia terapêutica, avaliando o conteúdo de proteínas de estresse

(HSP70) e parâmetros de estresse oxidativo como indicadores da relação dose-efeito da intervenção terapêutica com glutamina na sepse.

Metodologia

Neste estudo serão utilizados camundongos da linhagem B6129SF2/J (B6) com 90 dias de idade, provenientes do biotério da Unijuí, divididos em dois grupos: controle (C) e sepse por peritonite (S) (método adaptado de Andy Petroianu et al., 2004). Será avaliada a curva dose-resposta de glutamina quanto a parâmetros de estresse oxidativo teciduais, tais como a medida de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrio (TBARS) e a medida da atividade das enzimas antioxidantes Catalase (CAT) e Superóxido Dismutase (SOD), além da expressão de HSP70 (em diferentes tecidos e no plasma).

Referências

- AKAGI, R. et al. Glutamine protects intestinal barrier function of colon epithelial cells from ethanol by modulating hsp70 expression. *Pharmacology*, v. 91, n. 1-2, p. 104-111, 2013.
- ANDY PETROIANU, T.-M. et al. Avaliação da reinfeção peritoneal após peritonite fecal em ratos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 31, n. 2, p. 90-94, 2004.
- GELAIN, D. P. et al. Serum heat shock protein 70 levels, oxidant status, and mortality in sepsis. *Shock*, v. 35, n. 5, p. 466-470, may 2011.
- ILAS, I. L. A. D. S. *Campanha sobrevivendo a sepse*. 2013. Disponível em: <<http://www.sepsisnet.org/>>. Acesso em: 22 jul. 2013.
- LEE, W. Y. et al. Glutamine modulates sepsis-induced changes to intestinal intraepithelial gammadeltaT lymphocyte expression in mice. *Shock*, v. 38, n. 3, p. 288-93, aug. 2012.
- OSTROV, V. F. et al. Effect of the recombinant human heat shock protein HSP70 on the biochemical properties of blood in a model of endotoxic shock in rats]. *Bioorg Khim*, v. 36, n. 3, p. 337-342, may/jun. 2010.

PINTO, C. F. et al. The sepsis as cause of acute kidney injury: an experimental model. *Rev Esc Enferm USP*, v. especial, n. 46, p. 86-90, oct. 2012.

RITTER, C. *Estresse oxidativo e o desenvolvimento da sepse*. 2003. p. 19. (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e atividade física. *J. Brazilian Soc. Food Nutri.*, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 87-112, 2003.

SINGLETON, K. D.; WISCHMEYER, P. E. Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 292, n. 5, p. R1839-45, may 2007.

STECKERT, A.V. et al. Late brain alterations in sepsis-survivor rats. *Synapse*, v. 67, n. 11, p. 786-793, nov. 2013.

WANG, X. et al. Glutamine treatment decreases plasma and lymph cytotoxicity during sepsis in rats. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, v. 44, n. 9, p. 774-82, sep 2012. ZHAO, Y. J. et al. Protective effects of glutamine in a rat model of endotoxemia. *Mol Med Report*, v. 6, n. 4, p. 739-44, oct. 2012.

Recebido em: 23/10/2013

Aceito em: 24/10/2013