

## **Avaliação pré-clínica dos efeitos da inibição do inflamassoma NLRP3 no desenvolvimento do choque séptico e o seu envolvimento com as alterações imunoquímicas**

**Introdução:** a sepse causa uma resposta inflamatória com aumento do inflamassoma NLRP3. Estudos mostram que o MCC950 pode atuar como inibidor do NLRP3, modulando a atividade inflamatória e atenuando o dano cognitivo tanto em modelos pré-clínicos quanto clínicos

**Objetivos:** avaliar os efeitos da inibição do NLRP3 pelo MCC950 e o seu envolvimento com as alterações imunoquímicas e hemodinâmicas precoces em ratos Wistar submetidos a modelo de choque séptico.

**Métodos:** para isso foram utilizados ratos wistar, machos, adultos, pesando entre 250-300g. Os animais foram divididos em três grupos experimentais, sham+salina, sepse+salina e sepse+MCC950. Os animais foram submetidos ao choque séptico através do modelo de ligação e perfuração cecal (CLP) com múltiplas perfurações e monitorados hemodinamicamente. O choque séptico foi estabelecido quando a PAM atingiu 25-30% do valor basal, posteriormente, foram realizados a reposição de solução salina (0,9%, 3 mL/kg, 0,1 mL/min) em todos os grupos experimentais, no entanto, no grupo CLP+MCC950, recebeu uma injeção intravenosa de MCC950 na dose de 3mg/Kg. Em 2, 4, 6, 12, 24, 48 e 72hs os animais foram monitorados e em 72hs depois da sepse, os animais foram eutanasiados para a remoção do hipocampo, córtex pré-frontal, coração, rim, pulmão, fígado e soro para avaliar os níveis de citocinas (IL-1 $\beta$  e IL-6), dano oxidativo (TBARs e Carbonil) e a quantidade de ERO (medida de DCF-DA).

**Resultados:** observou-se o desenvolvimento de choque séptico 6h após a indução da sepse, com alterações nos níveis da PAM, frequência cardíaca, pH e aumento de lactato, creatinina, TGP, TGO e CK que foram atenuados pela administração do MCC950. 72hs após o choque séptico, foram observados aumento nos níveis de IL-1B, IL-18 e IL-6, produção de EROs e dano oxidativo em todos os tecidos analisados do grupo CLP+Salina. Ressalta-se que o grupo que foi administrado MCC950, tiveram uma diminuição desses parâmetros nas estruturas do córtex frontal, hipocampo, coração, pulmão e rim, quando comparado ao grupo CLP+salina. Além disso, foi acompanhado o índice de mortalidade, o qual foi diminuído no grupo que recebeu a droga.

**Conclusão:** o estudo concluiu que o inflamassoma NLRP3 tem um papel fundamental na exacerbação do choque séptico, e sua inibição pode diminuir a resposta inflamatória durante o choque séptico, ocasionando um melhor controle hemodinâmico, reduzindo marcadores de lesões de órgãos alvos e preservando o tecido cerebral.

**Palavras-Chave:** Sepse, Choque séptico, Inflamassoma NLRP3, inibidor MCC950, neuroinflamação, Dano cognitivo.