

## **Investigação dos Efeitos da Inibição do Inflamassoma NLRP3 sobre Alterações Imunoquímicas, Hemodinâmicas e Cognitivas Tardias no Choque Séptico**

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

**Métodos:** 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, o grupo CLP+MCC950 recebeu uma injeção intravenosa de MCC950 na dose de 3mg/Kg. No décimo dia eles foram submetidos ao teste de esQUIVA inibitória e habituação a campo aberto, após os animais foram eutanasiados e mortos para a remoção das estruturas 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 choque séptico 6h após a indução da sepse, com alterações nos níveis da PAM, frequência cardíaca, pH, lactato, creatinina, TGP, TGO e CK que foram atenuados pela administração do MCC950. Após 10 dias do choque séptico os animais do grupo CLP+RV apresentaram menor tempo de latência caracterizando um comprometimento na memória aversiva e os animais do grupos Sham e CLP+RV+Mcc950 apresentaram menor número de crossing e rearing demonstrando dano de memória. Também foram observados aumento nos níveis de IL-1B e IL-6, na produção de EROs e no dano oxidativo em todos os tecidos analisados do grupo CLP+Salina. Ressalta-se que no grupo que foi administrado MCC950 foi observado uma diminuição desses parâmetros quando comparado ao grupo CLP+salina. **Conclusão:** 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.