

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

THAIS GOIS DE CARVALHO

**EFEITOS DO ESTRESSE CRÔNICO MODERADO SOBRE OS
FATORES NEUROTÓFICOS NO CÉREBRO DE RATOS
SUBMETIDOS A UM MODELO DE SEPSE**

CRICIÚMA, MAIO 2025

THAIS GOIS DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ESTRESSE CRÔNICO MODERADO
SOBRE OS FATORES NEUROTRÓFICOS NO CÉREBRO DE RATOS
SUBMETIDOS A UM MODELO DE SEPSE**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Samira da Silva Valvassori.

CRICIÚMA, MAIO 2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C331a Carvalho, Thaís Góis de.

Avaliação dos efeitos do estresse crônico moderado sobre os fatores neurotróficos no cérebro de ratos submetidos a um modelo de sepse / Thaís Góis de Carvalho. - 2025.

39 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2025.

Orientação: Samira da Silva Valvassori.

1. Sepse. 2. Estresse crônico moderado. 3. Depressão. 4. Neuroinflamação. 5. Fatores de crescimento neural. I. Título.

CDD. 22. ed. 616.944

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

ATA DE Mestrado em Ciências da Saúde – Nº 466

Com início às 14 (quatorze) horas do dia 16 (dezesesseis) de maio de 2025 (dois mil e vinte e cinco), realizou-se, na Sala 201/Bloco R2, o seminário formal de apresentação dos resultados da Dissertação de Mestrado de THAIS GOIS DE CARVALHO, sob a orientação do Profa. Dra. Samira da Silva Valvassori, intitulada “EFEITOS DO ESTRESSE CRÔNICO MODERADO SOBRE OS FATORES NEUROTRÓFICOS NO CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS A UM MODELO DE SEPSE”. A dissertação foi examinada por uma banca constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Cinara Ludvig Gonçalves (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovada, Profa. Dra. Josiane Budni (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovada, e Prof. Dr. Kristian Madeira (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado. Com o resultado final: APROVADA, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 16h (dezesesseis) horas, dos quais eu, Samiris Albano Pereira, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com a Profa. Dra. Josiane Budni, Coordenadora do Programa. Criciúma, 16 dezesesseis de maio de 2025 (dois mil e vinte e cinco).

Profa. Dra. Josiane Budni
Coordenadora do PPGCS

Samiris Albano Pereira
Secretária do PPGCS

RESUMO

A sepse é uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Trata-se de uma condição difícil de caracterizar, com uma fisiopatologia complexa e que pode acarretar sequelas neurológicas e psiquiátricas a longo prazo. Dentre os aspectos fisiopatológicos da sepse pode-se observar alterações importantes na resposta imunológica do indivíduo, que afeta o sistema periférico e o sistema nervoso central. Dentre as consequências da sepse ao SNC, há o aumento da neuroinflamação e alterações dos fatores neurotróficos. Essas alterações podem ser observadas também como parte da fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, como a depressão. A depressão é uma das consequências a longo prazo da sepse, entretanto, não é bem compreendido como essas duas condições interagem. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do estresse crônico moderado (ECM) sobre os fatores neurotróficos no cérebro de ratos submetidos ao modelo de sepse induzido por ligação e perfuração cecal (LPC). Foram utilizados ratos Wistar machos, os quais foram submetidos ao modelo de sepse induzido por LPC. Trinta dias após o procedimento de LPC, os animais foram submetidos, durante quarenta dias, ao modelo animal de depressão induzido por ECM. Após, os animais foram levados a eutanásia para a retirada de estruturas cerebrais, incluindo córtex frontal, hipocampo e estriado. Além do mais, foi coletado sangue periférico para a separação do soro e dosados os níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol. Nas estruturas cerebrais foram avaliados os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF), a neurotrofina 3 (NT-3) e a neurotrofina 4 (NT-4). O ECM aumentou os níveis de ACTH e corticosterona em todos os grupos tratados, indicando ativação do eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal (HPA). Individualmente, LPC e ECM reduziram os níveis de BDNF, NT-3, NT-4, NGF e GDNF no córtex frontal e hipocampo. Quando combinados (LPC+ECM), esses efeitos foram mais pronunciados, com reduções mais acentuadas em BDNF, NT-3 e NGF, sugerindo um efeito sinérgico. Além disso, o ECM isolado reduziu NT-4 e GDNF, enquanto a sepse isolada diminuiu GDNF no córtex frontal. Esses achados indicam que ambos os modelos comprometem a neuroplasticidade, com impactos neurotróficos mais graves quando associados.

Palavras-chave: Sepse; Neuroinflamação; Depressão; Neurotrofinas; Estresse Crônico Moderado; Ligação e Perfuração Cecal

ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. It is a difficult condition to characterize, with complex pathophysiology and which can lead to long-term neurological and psychiatric sequelae. Among the pathophysiological aspects of sepsis, important changes can be observed in the individual's immune response, which affects the peripheral system and the central nervous system. Among the consequences of sepsis on the CNS, there is an increase in neuroinflammation and changes in neurotrophic factors. These changes can also be observed as part of the pathophysiology of psychiatric disorders, such as depression. Depression is one of the long-term consequences of sepsis; however, it is not well understood how these two conditions interact. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of moderate chronic stress (MCS) on neurotrophic factors in the brain of rats subjected to the cecal ligation and perforation (CPL)-induced sepsis model. Male Wistar rats were used and subjected to the CPL-induced sepsis model. Thirty days after the CPL procedure, the animals were subjected to the induced MCS depression animal model for forty days. Afterwards, the animals were euthanized for removal of brain structures, including the frontal cortex, hippocampus and striatum. In addition, peripheral blood was collected for serum separation and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels were measured. In the brain structures, the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin 3 (NT-3) and neurotrophin 4 (NT-4) were evaluated. MCS increased ACTH and corticosterone levels in all treated groups, indicating activation of the Pituitary-Pituitary-Adrenal (PPA) axis. Individually, CPL and MCS reduced the levels of BDNF, NT-3, NT-4, NGF, and GDNF in the frontal cortex and hippocampus. When combined (CPL+MCS), these effects were more evident, with more accentuated reductions in BDNF, NT-3, and NGF, suggesting a synergistic effect. Furthermore, MCS alone reduced NT-4 and GDNF, whereas sepsis alone decreased GDNF in the frontal cortex. These findings indicate that both models compromise neuroplasticity, with more severe neurotrophic impacts when associated together.

Keywords: Sepsis; Neuroinflammation; Depression; Neurotrophins; Moderate Chronic Stress; Cecal Ligation and Perforation

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
1.1 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA SEPSE	4
1.1.1 Seps e o Sistema Nervoso Central	5
1.1.2 Modelo animal de seps induzido por ligação e perfuração cecal	7
1.2 FATORES NEUROTRÓFICOS	7
1.3 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO	10
1.3.1 Modelo animal de depressão induzido por estresse crônico moderado	12
1.4 FATORES NEUROTRÓFICOS, SEPSE E DEPRESSÃO	13
1.5 JUSTIFICATIVA	14
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL	16
3.1.1 Modelo de ligação e perfuração cecal	16
3.1.2 Modelo de estresse crônico moderado	17
3.1.3 Grupos experimentais e amostras	17
3.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	18
3.2.1 Determinação dos níveis de proteínas	18
3.2.2 Níveis de corticosterona e ACTH	18
3.2.3 Mensuração dos níveis de BDNF, NGF, NT-3, NT-4, e GDNF	18
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	25
5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS	29
6 CONCLUSÃO	30
7 REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A sepse define-se por uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (Singer et al., 2016). É uma das principais causas de mortalidade entre pacientes gravemente doentes, com aproximadamente 49 milhões de casos e 11 milhões de óbitos anualmente, correspondendo a cerca de 20% de todas as mortes no mundo (Singer et al., 2016; Sakr et al., 2018; Rudd et al., 2020). Ademais, os pacientes que sobrevivem ao quadro de sepse geralmente apresentam deficiências físicas, psicológicas e cognitivas a longo prazo, com significativas implicações sociais e de saúde (Iwashyna et al., 2010).

A sepse é uma condição sindrômica difícil de caracterizar, com um distúrbio metabólico celular como condição principal em conjunto com o desenvolvimento de falência de órgãos (Rodríguez et al., 2016). Uma resposta imune, inicialmente apropriada, se torna desregulada na sepse, resultando em uma cascata de processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Na fase aguda da doença, receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), localizados na membrana celular ou no espaço intracelular, reconhecem os padrões moleculares associados a danos ou a patógenos nas células imunes. Esses reconhecimentos induzem uma tempestade de citocinas, ativando excessivamente o sistema imunológico (Pan et al., 2022). A ativação do sistema imunológico resulta na produção de outras citocinas, incluindo a interleucina (IL)-1, IL-6, *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), fator regulador de interferon γ e proteína adaptadora 1. Ocorre ainda a ativação de inflamassomas, com a liberação de citocinas IL-1 β e IL-18 (Danielski et al., 2020; Addissouky et al., 2023). Além da inflamação sistêmica, a disfunção metabólica, disfunção mitocondrial e piroptose também fazem parte do mecanismo fisiopatológico da sepse (Pan et al., 2022; Addissouky et al., 2023).

Com a progressão da sepse, diversos órgãos e sistemas são gravemente afetados, entre os quais o sistema nervoso central (SNC) é um dos mais vulneráveis (Caraballo e Jaimes, 2019). A neuroinflamação, alterações na barreira hematoencefálica (BHE), disfunções em células cerebrais e disfunções na microcirculação são características do impacto da sepse sobre o SNC (Pan et al., 2022).

1.1.1 Seps e o Sistema Nervoso Central

Complicações neurológicas são frequentes em pacientes sépticos e podem variar de delírio e encefalopatia a déficits cognitivos persistentes. A disfunção cerebral induzida pela seps, conhecida como encefalopatia associada a seps (*sepsis-associated encephalopathy-SAE*), é altamente prevalente e de início precoce. Essa condição se caracteriza por alterações no nível de consciência sem evidências diretas de infecção no SNC (Addissouky et al., 2023; Pan et al., 2022). A longo prazo, o comprometimento cognitivo é a principal manifestação da SAE, podendo ser acompanhado de consequências psiquiátricas graves (Czempik et al., 2020).

O aumento da permeabilidade e diminuição da integridade da BHE é uma das principais causas da SAE e do dano sistêmico resultante. A BHE atua como uma barreira física em condição fisiológica normal, pois as proteínas de junção estreita entre as células endoteliais microvasculares restringem a difusão de moléculas através das células. Isso garante um controle do fluxo molecular através da BHE (Erikson et al., 2020; Gu et al., 2021). Em pacientes com seps, a expressão de proteínas de junção estreita é reduzida no tecido cerebral, indicando dano à barreira (Pan et al., 2022).

Na seps, a microglia, astrócitos, pericitos e neutrófilos participam do dano à BHE através da amplificação da cascata inflamatória. Os astrócitos podem expressar o fator de crescimento endotelial vascular A (*vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A), seguido pela ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), inibição da expressão de proteínas de junção estreita, a claudina-5 e a ocludina. Em bloco, todos esses fatores atuam interrompendo a função da BHE, cuja integridade de sua membrana basal é danificada conforme esquematiza a figura 1. A perda da permeabilidade e integridade da BHE é uma das principais causas de disfunção cerebral induzida pela seps e consequente dano sistêmico (Pan et al., 2022).

O silenciamento de fatores de transcrição, como o fator nuclear- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*, NF- κ B) ocasiona efeitos nos macrófagos e no fenótipo e metabolismo da microglia. O seu papel é crucial na estimulação da inflamação, regulando aspectos da resposta imune inata e adaptativa. O desequilíbrio na regulação do NF- κ B, também mostrado na figura 1, pode acarretar consequências devastadoras, como distúrbios neurodegenerativos e inflamação crônica (Pan et. al., 2022).

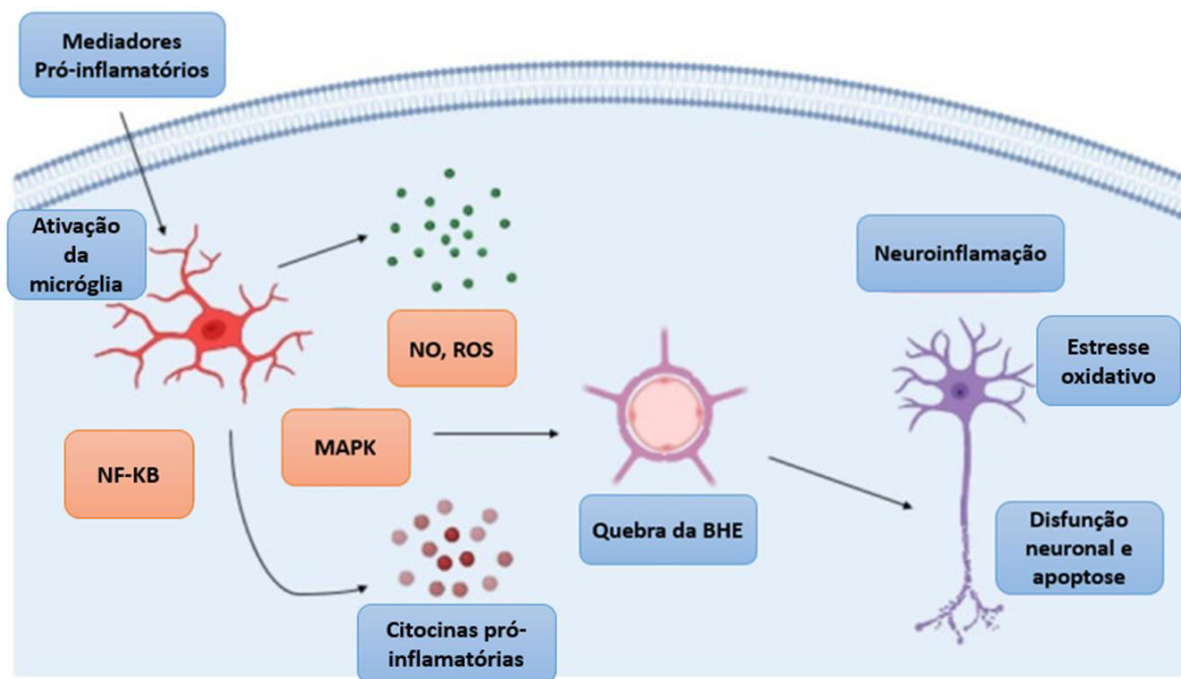


Figura 1. Esquema simplificado da ativação da microglia e seu papel na lesão de neurônios durante a sepse (Adaptado de Castro et al., 2022)

Em relação à disfunção das células cerebrais, a microglia, um subgrupo de macrófagos no cérebro e um dos componentes da glia, possui uma função importante em lesões e doenças que atingem o SNC (Castro et al., 2022). A microglia ativada apresenta dois fenótipos, M1 e M2, que se diferenciam entre si devido a sua função e marcadores de antígeno. A microglia do tipo M1 proporciona resposta pró-inflamatória, enquanto a M2 desempenha papel protetor nos neurônios (Li et al., 2021). A microglia fenótipo M2 também contribui com a sobrevivência e o crescimento neuronal secretando fatores neurotróficos como o fator de crescimento da insulina 1 (*Insulin-like Growth Factor 1*, IGF-1), o fator neurotróficos derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), o fator de crescimento transformador β (*Transforming growth factor-beta*, TGF- β) e o fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor*, NGF) (Tauber et al., 2021). Entretanto, a sepse confere à microglia o fenótipo M1, favorecendo a produção de fatores pró-inflamatórios e neurotóxicos, expandindo assim as respostas inflamatórias e os danos neuronais ao SNC (Pan et. al., 2022).

Embora um número crescente de estudos tenha descrito as alterações no SNC induzidas pela sepse (Chen et al., 2020; Piva et al., 2023), muitos mecanismos ainda precisam ser mais bem compreendidos, incluindo as modificações nos níveis de fatores neurotróficos associadas à doença. Nesse contexto, os modelos animais representam ferramentas essenciais para investigar as vias e os processos biológicos afetados pela sepse (Addissouky et al., 2023).

1.1.2 Modelo animal de sepse induzido por ligação e perfuração cecal

O modelo animal de sepse induzido por ligação e perfuração cecal (LPC) é considerado o modelo padrão-ouro para estudos pré-clínicos (Hubbard et al., 2005; Dejager et al., 2011). O modelo é induzido a partir da perfuração e ligação do ceco dos animais. Este modelo é capaz de induzir reações semelhantes a sepse em termos de alterações inflamatórias, imunológicas, hemodinâmicas e bioquímicas. Portanto, o modelo de LPC é comumente usado em estudos de comprometimento cognitivo induzido pela sepse (Qin et al., 2023).

Além das alterações já descritas, o modelo animal de sepse induzido por LPC é capaz de alterar os níveis de neurotrofinas (NTs) no cérebro de ratos (Comim et al., 2014; Aguiar-Geraldo et al., 2025). Em um estudo recente, Aguiar-Geraldo e colaboradores (2025) demonstraram que o modelo de LPC pode modificar os níveis de BDNF, NGF e fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (*Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*, GDNF) no córtex frontal, hipocampo e/ou estriado de ratos. Esses achados reforçam o papel das alterações em NTs na fisiopatologia da sepse e destacam esse modelo como uma ferramenta útil para investigar os seus impactos nesse sistema.

1.2 FATORES NEUROTRÓFICOS

As NTs desempenham um papel primordial em diversas funções no SNC, tais como a regulação da sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica, apoptose, regulação das funções imunológicas, diferenciação e crescimento neuronal (Park e Poo 2013). No grupo de NTs inclui-se o BDNF, o NGF, o GDNF, a neurotrofina 3 (NT-3) e a neurotrofina 4 (NT-4) (Gibon e Barker, 2017; Morel et al., 2020).

O BDNF é uma neurotrofina fundamental para a função do SNC. O seu papel é fundamental no desenvolvimento do sistema nervoso, causa influência na diferenciação celular, na apoptose, na neurogênese e na sinaptogênese. O GDNF possui efeitos pronunciados na sobrevivência de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. A ligação do GDNF aos seus receptores desencadeia diversas vias de sinalização intracelular que desempenham papéis na promoção do desenvolvimento, sobrevivência e manutenção das interações neurônio-neurônio e neurônio-tecido-alvo. O NGF é importante para a sobrevivência, o crescimento e a manutenção de tipos específicos de neurônios no sistema nervoso central e periférico (Cappoli, et.al., 2020; Allen, et al., 2013; Cintrón-Colón, et. al., 2020).

A síntese das NTs ocorre no retículo endoplasmático rugoso (RER) das células, a partir de sua forma precursora conhecida como pré-neurotrofinas (pré-NTs). Essas, por sua vez, originam as pró-neurotrofinas (pró-NTs), que passam por alterações pós-transacionais no aparelho de Golgi até a rede trans-Golgi, resultando na forma madura das NTs (Al-Qudah et al., 2016). As pró-NTs podem ser classificadas de acordo com sua via secretora em dois grupos: secreção constitutiva e secreção regulada. Na secreção constitutiva, pequenas vesículas liberam NTs maduras de forma contínua, independentemente de estímulos externos. Já a secreção regulada requer estímulos extracelulares, como variações de pH e concentração de cálcio, sendo mediada por vesículas maiores e mais proeminentes (Al-Qudah et al., 2016).

As NTs realizam suas funções fisiológicas ligando-se a duas classes distintas de receptores de superfície celular. A primeira classe inclui os três membros da família de receptores tirosina quinase relacionados à tropomiosina (Trk). O receptor Trk possui três domínios, um extracelular, um transmembrana e um intracelular que contém o domínio da tirosina quinase catalítica (Al-Qudah et al., 2016; Kumar et al., 2017). Esses receptores são subdivididos em TrkA, TrkB e TrkC, onde o TrkA se liga ao NGF, TrkB ao BDNF e NT-4/5, e TrkC se liga à NT-3. Cada NT se liga seletivamente e com uma alta afinidade ao seu receptor (Xue et al., 2021). A expressão dos receptores Trk é diferente dependendo da área do encéfalo avaliada. A expressão de TrkA é restrita principalmente ao prosencéfalo basal e a vários núcleos do tronco cerebral. Já os receptores TrkB e TrkC são altamente expressos no bulbo olfatório, neocórtex, hipocampo, núcleos talâmicos e hipotalâmicos, cerebelo e tronco cerebral (Zanin et al., 2017).

A segunda classe dos receptores são de menor afinidade, conhecidos como receptores NT de 75 kD (p75NTR) e fazem parte da família do fator de necrose tumoral (Kumar et al., 2017). Tanto a forma precursora quanto a madura das NTs (NGF, BDNF, NT-3 e NT-4/5) podem se ligar ao p75NTR, mas este receptor apresenta maior afinidade pelas pró-NTs do que pelas NTs maduras (Rodrigues-Amorim et al., 2021; Xue et al., 2021). O receptor p75NTR é altamente expresso no prosencéfalo basal em neurônios colinérgicos, no estriado e em alguns núcleos do tronco cerebral (Glerup et al., 2016). As neurotrofinas e seus respectivos receptores são mostrados na figura 2. As pró neurotrofinas também interagem com a sortilina para induzir apoptose e alterações morfológicas em linhagens celulares, células musculares lisas, células de Schwann e neurônios primários em cultura (Zanin et al., 2017).

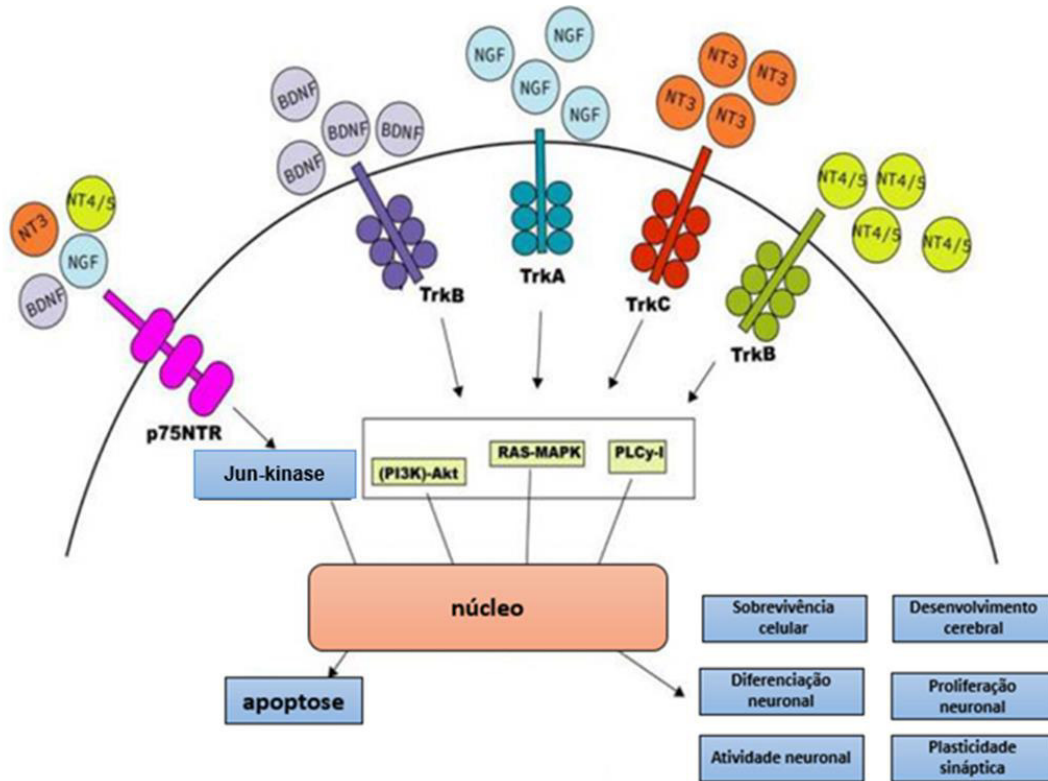


Figura 2. Vias de sinalização da neurotrofina. A figura mostra diferentes NTs (NGF, BDNF, NT3 e NT4/5) com seus receptores de alta afinidade (TrkA, TrkB e TrkC) e o p75NTR, que pode se ligar a todos os NTs mencionados acima. A figura também mostra as principais vias de sinalização intracelular e os diferentes efeitos na célula. Várias vias de sinalização são desencadeadas pelo envolvimento do Trk, mas as mais bem caracterizadas são as fosfatidilinositol 3 cinases indutoras de ligação (PI3K)-Akt, a proteína cinase ativada por mitógeno/cinase regulada por sinal extracelular (MAPK-ERK) e a fosfolipase C- γ 1 específica de fosfoinosítídeo (PLC γ 1). A via MAPK-ERK é modulada por uma cascata de sinalização que inclui Ras, que está envolvida na diferenciação neuronal e na sobrevivência celular. A sinalização via PI3K-Akt pode ser ativada independentemente ou dependente de Ras. A via de sinalização PLC γ 1 regula várias vias relacionadas à atividade neuronal e à sinapse e ao desenvolvimento adequado do cérebro. A sinalização desencadeada pelos receptores p75NTR contribui para decidir o destino da célula, promovendo a sobrevivência ou a apoptose. A sobrevivência celular é promovida no caso da ativação da sinalização NF-kappaB. No entanto, a ativação de p75NTR através da ligação ao ligante também pode ativar a cascata de sinalização da cinase N-terminal Jun (JNKs), induzindo a apoptose (Adaptado de Bohmwald et al., 2022).

As NTs, na presença dos receptores descritos, modulam a sinalização robusta, a afinidade de ligação, as funções do SNC, e até mesmo o aumento da sobrevivência celular (Wang et al., 2019). A ligação de pró-NTs com o receptor p75NTR pode induzir uma cascata de sinalização com diversas funções em diferentes linhagens celulares, como tráfego intracelular, armazenamento de proteínas, apoptose e plasticidade sináptica. A ativação de p75NTR através da ligação ao ligante também pode ativar a cascata de sinalização da cinase N-terminal Jun (Jun-kinase), induzindo a apoptose (Zanin et al., 2017; Bohmwald et al., 2022). Por sua vez, várias são as vias de sinalização desencadeadas pela ativação de Trk, mas as mais bem caracterizadas são as indutoras de ligação fosfatidilinositol 3-quinases (PI3K)-Akt, a proteína quinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinal extracelular (MAPK-ERK) e

a fosfolipase C- γ 1 específica de fosfoinosítídeo (PLC γ 1). Essas vias de sinalização exercem um papel fundamental nas respostas inflamatórias e de estresse em vários tipos de células, incluindo a microglia (Kumar et al., 2017; Bohmwald et al., 2022). Dessa forma, as NTs efetuam suas funções para a manutenção do correto funcionamento neuronal, sendo que o seu desequilíbrio pode levar a diversas consequências ao SNC (Bohmwald et al., 2022).

Alterações na expressão ou nos níveis de NTs podem ser encontrados em diversas doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos (Barker et al., 2024; Oyovwi et al., 2025; Rahmatkar e Singh, 2025). A depressão tem sido vinculada à alterações estruturais e celulares, como perda neuronal e disfunção sináptica, em regiões cerebrais córtico-límbicas que controlam o humor e emoções (Duman e Aghajanian, 2012). Entre muitos candidatos, os fatores de crescimento neurotróficos e as vias de sinalização relacionadas constituem os principais participantes da neuroplasticidade. Isso sugere que o comprometimento na sinalização de fatores neurotróficos e de crescimento pode estar associado ao humor deprimido (Levy et al., 2018).

1.3 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

A depressão é uma condição psiquiátrica grave, crônica e recorrente, a qual estima-se atingir 276,6 milhões de pessoas ao redor do mundo (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2019). A depressão é uma das principais causas de perda de produtividade, impactando negativamente, não somente o indivíduo portador, mas também a sociedade no contexto econômico. A depressão está também associada à incapacidade e redução na expectativa de vida, devido ao aumento acentuado na vulnerabilidade a outras condições médicas e, em casos mais graves do transtorno, o suicídio (Beurel et al., 2020).

Entre os sintomas da depressão, podem ser observados um humor persistentemente baixo ou deprimido, diminuição do interesse em atividades prazerosas (anedonia), sentimento de culpa ou inutilidade, falta de energia, baixa concentração, alterações de apetite e peso corporal, retardo psicomotor ou agitação, distúrbios do sono ou pensamentos suicidas (American Psychiatric Association, 2023). Para ser diagnosticado com depressão o indivíduo deve apresentar cinco dos sintomas acima mencionados, dos quais um deve ser humor deprimido ou anedonia, causando comprometimento social ou ocupacional (American Psychiatric Association, 2023; Bains e Adjadib, 2023). A fisiopatologia da depressão é complexa e ainda não completamente elucidada, mas sabe-se que diversos fatores estão associados ao desenvolvimento e progressão do transtorno. Estudos sugerem que a

neuroinflamação, alterações em níveis de NTs e alterações na resposta a estímulos estressores possuem papel importante nesse processo (Troubat et al., 2021; Xue et al., 2021; Guo et al., 2025).

Evidências sugerem que a depressão está associada a uma ativação imune sistêmica, compreendendo anormalidades em marcadores inflamatórios, número de células imunes e níveis séricos de anticorpos (Gibney e Drexhage, 2013, Müller, 2014; Beurel et al., 2020). Já é bem descrito que citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda, como IL-6, TNF e proteína C reativa, se encontram aumentados em pacientes com depressão quando comparados a controles (Miller et al., 2009, Stewart et al., 2009). Além do mais, uma meta-análise indicou mais de 10 biomarcadores inflamatórios aumentados na depressão (Köhler et al., 2017). Da mesma forma, sabe-se que os desafios imunológicos, como a administrações de lipopolissacarídeos (LPS) ou *Salmonella typhi*, ativam a micróglia e induzem sintomas depressivos; com a gravidade dos sintomas sendo diretamente correlacionada com altos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias (Reichenberg et al., 2001; Harrison et al., 2009; Grigoleit et al., 2011). Além disso, é sugerido que a neuroinflamação é capaz de influenciar nos níveis e função de fatores neurotróficos, como o BDNF, fator chave da fisiopatologia da depressão (Lima Giacobbo et al., 2018, Xue et al., 2021).

Diversos estudos vêm relacionando alterações nos níveis de NTs com a fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão (Xue et al., 2021; Duman e Aghajanian, 2012; Pan et al., 2022). Os níveis séricos de BDNF foram encontrados diminuídos em pacientes com depressão quando comparado a indivíduos controles (Guan et al., 2021). Além do mais, muitos medicamentos utilizados para o tratamento do transtorno, como fluoxetina, sertralina e paroxetina, são capazes de aumentar os níveis de BDNF séricos e cerebrais (Björkholm e Monteggia, 2016). Já o GDNF vem sendo avaliado por sua possível interação com sistemas de neurotransmissores em áreas importantes para a regulação do humor, como o córtex frontal (Tsybko et al., 2014). Sendo assim, as NTs são elementos importantes para estudo, a fim de se adquirir uma melhor compreensão sobre a fisiopatologia da depressão.

O estresse também vem sendo estudado como um dos fatores chave para o início e progressão da depressão. A resposta ao estresse é um mecanismo evolutivamente conservado que permite que os organismos se adaptem a ameaças ambientais ativando os sistemas autonômico, neuroendócrino e imunológico (Herman, 2013; McEwen et al., 2015; Taborsky et al., 2021). Um componente-chave é o eixo HPA, que, após ativação, desencadeia a secreção de glicocorticóides (GCs) (de Kloet et al., 2018). Os GCs atuam por meio de receptores mineralocorticóides (MR) e receptores glicocorticóides (GR), com o GR desempenhando um

papel crucial na regulação do *feedback* negativo do eixo HPA (Herman, 2013). Embora o estresse agudo seja essencial para manter a homeostase (de Kloet e Joëls, 2023), o estresse prolongado ou crônico interrompe essa regulação, levando a mudanças desadaptativas e efeitos adversos à saúde, como hipertensão, síndrome metabólica, diabetes, transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas (Radley et al., 2015).

O estresse crônico é um fator de risco significativo para a depressão, com estudos clínicos ligando eventos estressantes ao início do transtorno (Kendler et al., 1999; Kessler, 1997; Park et al., 2015). Estressores na vida adulta, como doenças, dificuldades financeiras, perda de emprego e violência, bem como maus-tratos na infância, aumentam o risco de depressão (Teicher e Samson, 2013; Juruena, 2014; Li et al., 2016). Estudos sugerem que o estresse no início da vida contribui para a depressão por meio da disfunção do eixo HPA, particularmente a hipofunção dos GRs (Stetler e Miller, 2011). Além disso, indivíduos com depressão apresentam níveis aumentados de cortisol em resposta ao estresse (Nandam et al., 2020; Zajkowska et al., 2022), indicando que a regulação prejudicada do eixo HPA afeta o início, a gravidade e a cronicidade da depressão. De fato, modelos animais induzidos por estresse são ferramentas úteis para investigar a fisiopatologia do transtorno. A ativação do eixo HPA e a perda do feedback negativo ocorrem em mais de 50% dos pacientes deprimidos, destacando o impacto desse sistema endócrino nos transtornos de humor. (Duman e Aghajanian, 2012).

1.3.1 Modelo animal de depressão induzido por estresse crônico moderado

O modelo animal de depressão induzido por estresse crônico moderado (ECM) foi inicialmente desenvolvido por Katz e colaboradores (1981), sendo aperfeiçoado anos depois por Willner e colegas (1987). O modelo induzido por ECM mimetiza o desenvolvimento crônico de um estado depressivo interno em resposta a um estímulo estressor imprevisível (Hill et al., 2012). Geralmente, roedores são submetidos a uma série de estressores durante semanas consecutivas. Esses estressores incluem privação de água e comida, alterações circadianas, inclinação da gaiola ou caixa de moradia, natação forçada, contenção e outros estímulos semelhantes (Antoniuk et al., 2019). Animais expostos ao protocolo de ECM apresentam alterações na preferência por sacarose, perda de peso e apetite e alterações endócrinas. Atualmente, o modelo de ECM é amplamente aceito como o modelo válido de depressão comportamental em roedores, sendo utilizado para examinar os fundamentos neurobiológicos do transtorno (Willner et al., 2017).

Uma meta-análise demonstrou que o protocolo de ECM representa um modelo animal de depressão robusto, sendo fortemente associado com o comportamento de anedonia em roedores (Antoniuk et al., 2019). Dentre os mecanismos cerebrais que norteiam o protocolo de ECM pode-se observar disfunções no eixo HPA, como alterações na sinalização de GRs e nos níveis de GCs dos animais. Além do mais, alterações em fatores neurotróficos, como o BDNF, podem ser induzidas pelo modelo (Willner et al., 2017). Essas características reforçam a relevância do modelo para os objetivos do presente estudo, permitindo a investigação dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à depressão.

1.4 FATORES NEUROTRÓFICOS, SEPSE E DEPRESSÃO

A perturbação da homeostase cerebral ocorre devido a danos excessivos, aumento da sensibilidade e exposição crônica ou recorrente a estímulos. Isso resulta em aparecimento de transtornos neuropsiquiátricos. As doenças psiquiátricas possuem amplo espectro de sintomas, mas pode-se citar fenômenos comuns nesses transtornos, como a desordem na sinalização de neurotransmissores excitatórios/inibitórios e perda da função neuronal, levando a distúrbios de humor e comportamentais, além de comprometimento cognitivo (Giacobbo, et. al., 2019).

A resposta inflamatória sistêmica exacerbada induzida pela sepse e a SAE têm sido cada vez mais associada ao desenvolvimento de sintomas depressivos a longo prazo (Li et al., 2024). Como descrito anteriormente, durante o processo séptico, ocorre uma liberação maciça de citocinas pró-inflamatórias que não apenas afetam os órgãos periféricos, mas também podem impactar diretamente o SNC (Gu et al., 2021). Essa inflamação neuronal persistente pode levar a alterações na neurotransmissão, especialmente nos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, que são cruciais para a regulação do humor (Tang et al., 2022; Zhang et al., 2022). Além disso, a inflamação crônica pode causar danos oxidativos e ativar a micróglia, levando à neurodegeneração em áreas cerebrais ligadas à depressão, como hipocampo e córtex pré-frontal. Acredita-se que a lesão cerebral causada pela sepse se apresenta de forma difusa e está intimamente associada ao comprometimento cognitivo. (Mo et al., 2021; Yan et al., 2022; Pan et.al., 2022). Esse estado inflamatório prolongado também pode prejudicar o eixo HPA, levando a uma desregulação do cortisol, um fator frequentemente observado em pacientes com depressão (Gillespie e Nemeroff, 2005; Troubat et al., 2021). Sendo assim, mais estudos que avaliem a relação entre a sepse e a depressão podem auxiliar na compreensão dos mecanismos que interligam essas duas patologias.

Outro ponto importante a ser destacado é a interação entre sepse, inflamação e NTs, que representa um aspecto essencial na compreensão dos efeitos neurológicos a longo prazo da sepse. Durante a sepse, o estado inflamatório exacerbado pode alterar significativamente a expressão e função das NTs. A inflamação sistêmica e neuronal pode reduzir os níveis de BDNF no cérebro, comprometendo a neuroplasticidade e a neurogênese, processos essenciais para a manutenção da saúde cognitiva e emocional (Lima Giacobbo et al., 2018). Além disso, as citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a sepse podem interferir nas vias de sinalização das NTs, potencialmente levando a um desequilíbrio na homeostase neural (Comim et al., 2014; Aguiar-Geraldo et al., 2025). Essa perturbação no equilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e NTs pode contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos e declínio cognitivo observados em sobreviventes de sepse.

1.5 JUSTIFICATIVA

A sepse desencadeia uma inflamação sistêmica intensa que pode impactar o SNC, contribuindo para sequelas neuropsiquiátricas a longo prazo. Esse processo inflamatório compromete a neurotransmissão, ativa a micróglia e induz neurodegeneração em áreas cerebrais fundamentais para a regulação do humor. Além disso, a inflamação crônica pode desregular o eixo HPA e alterar os níveis de NTs, prejudicando a neuroplasticidade e a função cognitiva. Alterações em parâmetros inflamatórios e neurotróficos também estão envolvidas na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, como a depressão, que pode surgir como uma das consequências tardias da sepse. Diante disso, estudos que investigam a relação entre sepse, NTs e depressão são essenciais para aprofundar essa conexão, auxiliando no prognóstico e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para pacientes sépticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do ECM sobre os fatores neurotróficos no cérebro de ratos submetidos ao modelo de sepse induzido por ligação e perfuração cecal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos do ECM sobre os níveis de ACTH e corticosterona no sangue de ratos submetidos ao modelo de sepse induzido por ligação e perfuração cecal.
- Avaliar os efeitos do ECM sobre as NTs BDNF, NT-3, NT-4, NGF no cérebro de ratos submetidos ao modelo de sepse induzido por ligação e perfuração cecal.
- Avaliar os efeitos do ECM sobre o fator neurotrófico GDNF no cérebro de ratos submetidos ao modelo de sepse induzido por ligação e perfuração cecal.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL

Este estudo utilizou ratos machos Wistar com 30 dias de idade provenientes do Biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Os animais foram alocados em cinco animais por caixa (41 x 35 x 16 cm), sob temperatura de $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, umidade relativa em 45-55 %, e ciclos claro e escuro de 12 horas (luz acesa às 06:00h). Os ratos tiveram livre acesso à alimentação (dieta padrão para animais de laboratório - NUVILAB CR-1®, Brasil) e água. Todos os experimentos foram realizados de acordo com o Guia do Instituto Nacional de Saúde para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Os procedimentos experimentais foram iniciados somente após a aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais Experimentais da Universidade do Extremo Sul Catarinense, sob protocolo 051-2014-2 (ANEXO A).

3.1.1 Modelo de ligação e perfuração cecal

Os animais foram submetidos ao modelo de LPC. Os ratos foram anestesiados intraperitonealmente (i.p.) com cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Em seguida, foi realizada uma laparotomia mediana de 3 cm para permitir a exposição do ceco ao intestino adjacente. O ceco foi clampeado com fio de seda 3.0, ligado em sua base, abaixo da válvula ileocecal, e foi perfurado uma vez com agulha calibre 14. O ceco foi então espremido suavemente para expelir uma pequena quantidade de fezes do local da perfuração e depois foi devolvido à cavidade peritoneal. Com suturas de seda 4.0, a laparotomia foi fechada. Depois desse processo, todos os animais retornaram para as suas caixas com água e comida à vontade. Os animais do grupo Sham foram submetidos a todos os procedimentos cirúrgicos, mas o ceco não foi ligado nem perfurado. Após a cirurgia, o grupo com Sepsis recebeu suporte básico (50 mL/kg de soro fisiológico imediatamente e 12 horas após a LPC; 30 mg/kg de ceftriaxona e 25 mg/kg de clindamicina a cada 6 horas por 3 dias). O grupo Sham recebeu apenas 50 mL/kg de solução salina imediatamente e 12 horas após a cirurgia, e o volume de solução salina correspondeu à administração de antibiótico (Hubbard et al., 2005). A mortalidade dos ratos submetidos à LPC foi estimada em torno de 30%, de acordo com a literatura (Garcia et al., 2023).

3.1.2 Modelo de estresse crônico moderado

Trinta dias depois do procedimento LPC, os ratos foram submetidos ao modelo de ECM. O protocolo ECM foi adaptado do procedimento descrito por Gamaro et al. (1999). Os animais foram divididos em dois grupos: controle (sem estresse) e ECM (estresse). Diariamente, durante quarenta dias, os ratos foram expostos ao ECM através de situações de estresse imprevisíveis (um estressor diferente a cada dia). Foram utilizados os seguintes estressores: (I) 24 horas de privação de alimento; (II) 24 horas com privação de água; (III) 1–3 horas de contenção mecânica conforme descrito a seguir; (IV) 1,5–2 horas de contenção a 4°C; (V) luz estroboscópica por 120–210 min; e (VI) isolamento social (2–3 dias). A contenção mecânica foi realizada colocando o animal em um tubo plástico de 25 x 7 cm e ajustando-o com fita adesiva na parte externa, não permitindo a movimentação dos ratos. Havia um orifício de 1 cm na extremidade do tubo para permitir a respiração. A exposição à luz estroboscópica foi feita colocando o animal em uma caixa de compensado de 60 x 60 x 25 cm, dividida em nove quadrantes de 15 x 15 x 25 cm com parede frontal de vidro. Foi utilizada uma lâmpada de 40 Watts piscando a uma frequência de 60 flashes/min. Os estímulos estressores foram aplicados em diferentes horários todos os dias para minimizar a predição por parte dos animais.

3.1.3 Grupos experimentais e amostras

Os ratos foram randomizados e distribuídos em quatro grupos (n = 6 animais por grupo): 1) Sham/controle; 2) Sepsis/controle; 3) Sham/ECM; 4) Sepsis/ECM. Os ratos foram submetidos a eutanásia após 24 horas do último estímulo estressor. A partir do corte realizado por decapitação, foram coletadas amostras de sangue periférico em microtubos para posterior análise dos parâmetros do eixo HPA. O soro foi obtido por centrifugação a 3.000 g por 5 minutos e depois congelado a -80°C até o experimento. Os cérebros dos ratos foram dissecados em córtex frontal e hipocampo, rapidamente congelados e armazenados a -80°C até a análise. As amostras foram homogeneizadas em KCl KH₂PO₄ (12 mM KCl, 0.038 mM KH₂PO₄, pH = 7.4) para avaliação dos níveis de BDNF, NT-3, NT-4, NGF e GDNF.

3.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

3.2.1 Determinação dos níveis de proteínas

A quantificação da concentração total de proteínas foi realizada conforme descrito anteriormente (Peterson, 1977), utilizando albumina bovina como padrão. Resumidamente, em uma placa de 96 poços foram adicionados 2 μL da amostra previamente preparada e 98 μL de água ultrapura. Em seguida, foram adicionados 100 μL de reagente de Lowry (cobre-tartarato-carbonato [sulfato de cobre 0,1%; tartarato de potássio 0,2% e carbonato de sódio 10%], dodecil sulfato de sódio 10%, hidróxido de sódio 1N, e água ultrapura). Após a adição do Lowry, a placa foi deixada em incubação por 10 minutos, no escuro, à temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados aos poços 50 μL de reagente de Folin (0,4 N) e a placa ficou incubada novamente à temperatura ambiente durante 30 minutos, no escuro. Logo após o término do período de reação, a placa foi lida por absorbância em espectrofotômetro a 620 nm.

3.2.2 Níveis de corticosterona e ACTH

Os níveis de corticosterona foram determinados utilizando kits de ensaio imunoenzimático (ELISA, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EUA). As concentrações séricas de ACTH foram determinadas utilizando kits de radioimunoensaio comercialmente disponíveis (Diagnostic Products Corporation) para animais. A coleta sérica destes hormônios foi realizada pela manhã.

3.2.3 Mensuração dos níveis de BDNF, NGF, NT-3, NT-4 e GDNF

Para a análise dos fatores neurotróficos, os tecidos cerebrais foram homogeneizados em solução tamponada com fosfato (PBS) com fluoreto de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) e 1 mM ácido etilenoglicol-bis (2-aminoetil éter)-N,N,N'N'-tetra-acético (EGTA). Os homogenatos foram centrifugados a 10.000g por 20 min, e os sobrenadantes foram coletados para quantificar os níveis de fatores neurotróficos. Os níveis de BDNF, NGF, NT-3, NT-4 e GDNF no córtex cerebral e hipocampo foram avaliados por kits ELISA disponíveis comercialmente, de acordo com as instruções do fabricante [NGF e BDNF - Chemicon (USA), GDNF, NT-3 e NT-4 - Biosensis (USA)].

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados tiveram sua normalidade testada utilizando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados apresentaram distribuição normal e foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, seguido pelo post hoc de Tukey. Os dados normais foram apresentados em gráficos de barras representando a média \pm desvio padrão da média. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas e representações gráficas foram realizadas utilizando o GraphPad Prism versão 10 para Windows (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA, www.graphpad.com).

4 RESULTADOS

A Figura 3 está representando os níveis séricos de ACTH (A) e Corticosterona (B) dos animais submetidos ao modelo animal de LPC e ECM. Os animais submetidos ao modelo de ECM apresentaram aumento dos níveis desses hormônios em ambos os grupos (Sham e Sepsis), quando comparado aos grupos Controle+Sham e Controle+Sepsis.

Dados da ANOVA de duas vias: ACTH Sepsis [F (1, 20) = 0,3492, p=0,5612]; ECM [F (1, 20) = 38,04, p<0,0001]; Interação [F (1, 20) = 0,05613, p=0,8151]; Corticosterona Sepsis [F (1, 20) = 2,141, p=0,1589]; ECM [F (1, 20) = 76,59, p<0,0001]; Interação [F (1, 20) = 0,2669, p=0,6111].

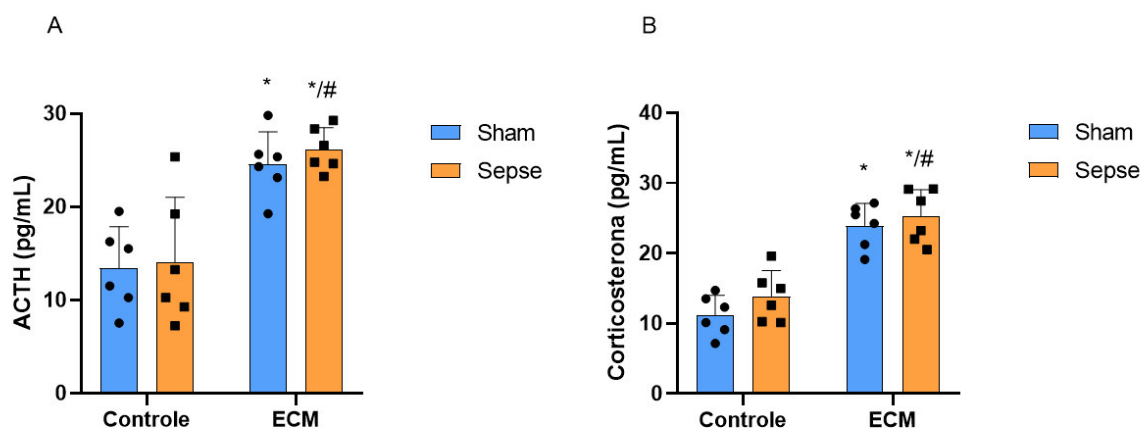


Figura 3 - Níveis de ACTH e Corticosterona em ratos Wistar submetidos ao modelo animal de sepsis induzido por LPC e estresse crônico moderado. As barras representam a média e desvio padrão. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguido pelo post hoc de Tukey. *p<0.05 em comparação com o grupo Sham+Controle. #p<0.05 em comparação com o grupo Sepsis+Controle.

A Figura 4 está representando os níveis de BDNF no hipocampo (A) e córtex frontal (B) dos animais submetidos ao modelo animal de LPC e ECM. Os animais submetidos somente ao modelo de sepsis apresentaram uma diminuição dos níveis de BDNF em ambas as estruturas cerebrais avaliadas. Além disso, o mesmo pode ser observado nos animais submetidos somente ao modelo de ECM. Interessantemente, quando os modelos animais foram combinados, a diminuição dos níveis de BDNF foi maior, quando comparado aos grupos Sham+ECM e Sepsis+Controle.

Dados da ANOVA de duas vias: BDNF Hipocampo Sepse [F (1, 20) = 94,05, $p < 0,0001$]; ECM [F (1, 20) = 68,85, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 2,121, $p = 0,1608$]; BDNF Córtex Frontal Sepse [F (1, 20) = 59,68, $p < 0,0001$]; ECM [F (1, 20) = 41,52, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 3,059, $p = 0,0956$].

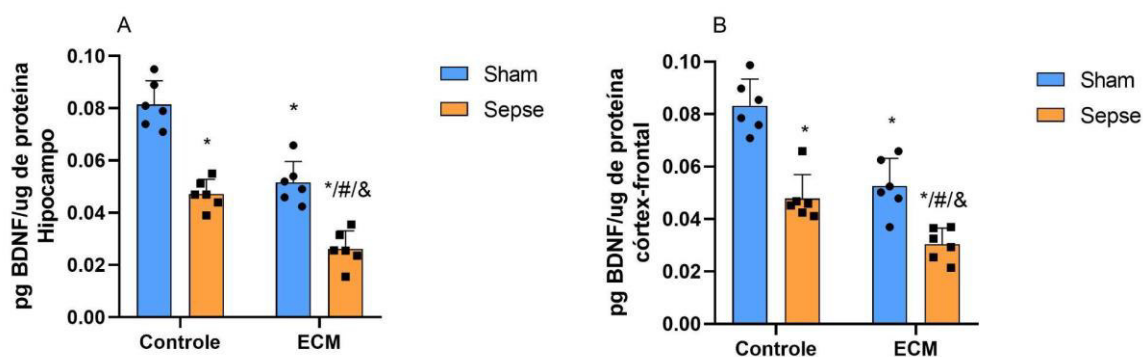


Figura 4 - Níveis de BDNF em ratos Wistar submetidos ao modelo animal de sepse induzido por LPC e estresse crônico moderado. As barras representam a média e desvio padrão. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguido pelo post hoc de Tukey. * $p < 0,05$ em comparação com o grupo Sham+Controle. # $p < 0,05$ em comparação com o grupo Sepse+Controle. & $p < 0,05$ em comparação com Sham+ECM.

A Figura 5 está representando os níveis de NT-3 no hipocampo (A) e córtex frontal (B) e NT-4 (C e D) nas mesmas estruturas, respectivamente, dos animais submetidos ao modelo animal de LPC e ECM. Os animais submetidos a somente ao modelo de sepse apresentaram diminuição dos níveis de NT-3 em ambas estruturas. O mesmo pode ser observado nos animais submetidos somente ao modelo de ECM. Além disso, quando os modelos animais foram combinados, a diminuição dos níveis de NT-3 foi mais proeminente, quando comparado aos grupos Sham+ECM e Sepse+Controle. Em relação aos níveis de NT-4, o modelo ECM apresentou efeito significativo na redução dos níveis no hipocampo, tanto comparado ao grupo Sham+controle, quanto sepse+controle. No córtex-frontal, o modelo de sepse diminuiu os níveis de NT-4 tanto no grupo Sepse+Controle, quanto no grupo Sepse+ECM. Além disso, o modelo ECM apresentou uma redução dos níveis de NT-4 quando comparado ao grupo Sham+controle.

Dados da ANOVA de duas vias: NT-3 Hipocampo Sepse [F (1, 20) = 55,92, $p < 0,0001$]; ECM [F (1, 20) = 112,2, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 2,113, $p = 0,1616$]; NT-3 Córtex-frontal Sepse [F (1, 20) = 32,81, $p < 0,0001$]; ECM [F (1, 20) = 51,56, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 0,8516, $p = 0,3671$]; NT-4 Hipocampo Sepse [F (1, 20) = 10,45, $p = 0,0042$]; ECM [F (1, 20) = 81,04, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 0,1024, $p = 0,7523$]. NT-4 Córtex

Frontal Sepse [F (1, 19) = 22.36, $p=0.0001$]; ECM [F (1, 19) = 103.8, $p<0.0001$]; Interação [F (1, 19) = 2.785, $p=0.1116$].

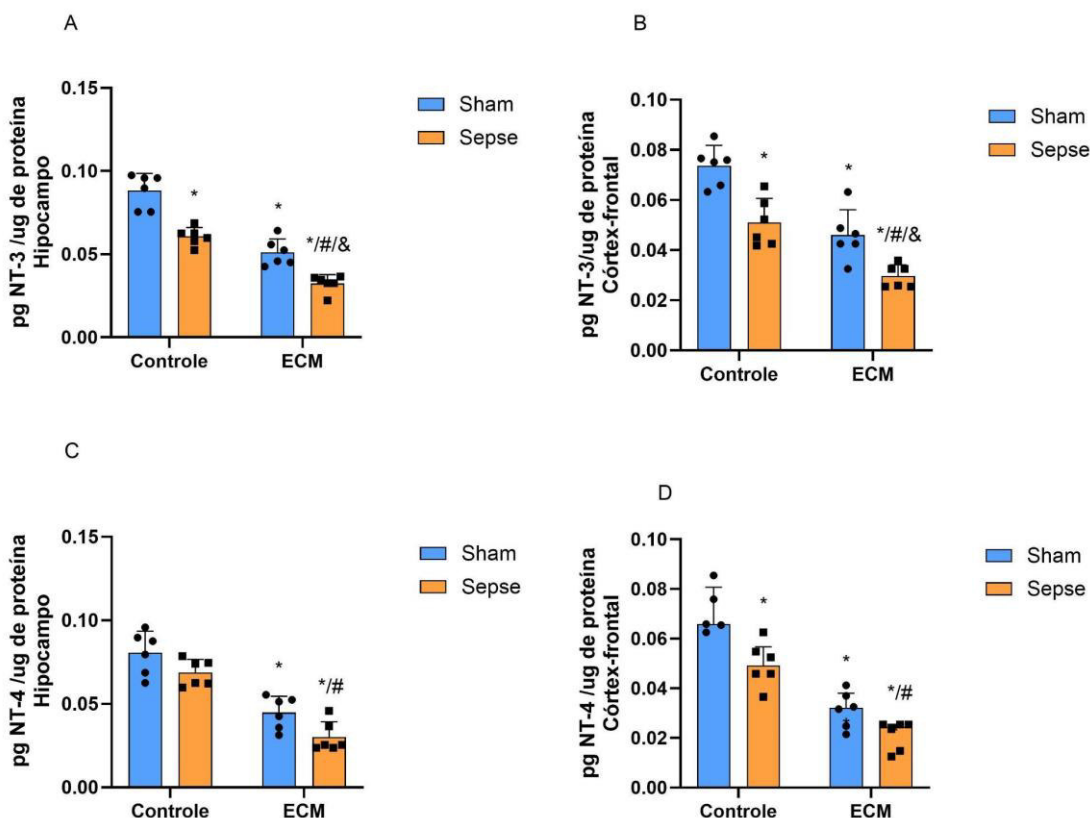


Figura 5 - Níveis de NT-3 e NT-4 em ratos Wistar submetidos ao modelo animal de sepse induzido por LPC e estresse crônico moderado. As barras representam a média e desvio padrão. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguido pelo post hoc de Tukey. * $p<0.05$ em comparação com o grupo Sham+Controle. # $p<0.05$ em comparação com o grupo Sepse+Controle. & $p<0.05$ em comparação com Sham+ECM.

A Figura 6 está representando os níveis de NGF no hipocampo (A) e córtex frontal (B) dos animais submetidos ao modelo animal de LPC e ECM. No hipocampo, o modelo ECM induziu uma redução dos níveis de NGF nos grupos Sepse+Controle, Sham+ECM e Sepse+ECM, quando comparado ao grupo Sham+controle. Além disso, o efeito da sepse foi potencializado pelo ECM, evidenciado pela diminuição dos níveis dessa neurotrofina no grupo Sepse+ECM, comparado aos grupos controle+Sepse e ECM+Sham. No córtex frontal, o grupo submetido somente ao modelo de sepse também teve uma diminuição nos níveis dessa neurotrofina. Entretanto, ainda no córtex frontal, os animais submetidos ao modelo de Sepse+ECM tiveram uma maior redução nos níveis de NGF quando comparado aos grupos sepse+controle ou sham+ECM.

Dados da ANOVA de duas vias: NGF hipocampo Sepse [F (1, 19) = 80.81, $p < 0.0001$]; ECM [F (1, 19) = 59.36, $p < 0.0001$]; Interação [F (1, 19) = 2.742, $p = 0.1141$]; NGF córtex-frontal Sepse [F (1, 20) = 15,11, $p = 0,0009$]; ECM [F (1, 20) = 44,49, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 1,581, $p = 0,2231$].

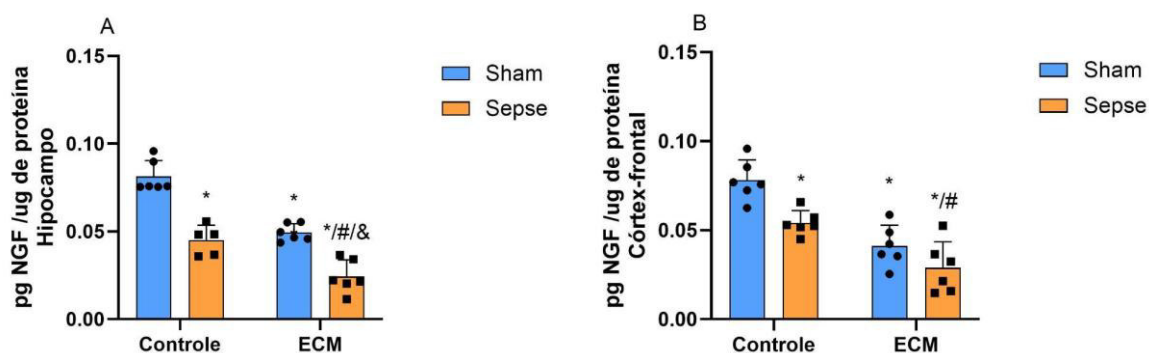


Figura 6 - Níveis de NGF em ratos Wistar submetidos ao modelo animal de sepse induzido por LPC e estresse crônico moderado. No gráfico A, as barras representam mediana e intervalo interquartil, e os dados foram analisados pelo Teste de Kruskal Wallis, seguido pelo post hoc Dunn. No gráfico B, as barras representam média e desvio padrão, e os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguido pelo post hoc de Tukey. * $p < 0.05$ em comparação com o grupo Sham+Controle. # $p < 0.05$ em comparação com o grupo Sepse+Controle.

A Figura 7 está representando os níveis de GDNF no hipocampo (A) e córtex frontal (B) dos animais submetidos ao modelo animal de Sepse e ECM. No hipocampo, os animais que foram submetidos a sepse (Sepse+Controle e Sepse+ECM) tiveram uma diminuição nos níveis de GDNF quando comparados com o grupo controle. Os animais dos grupos Sham+ECM e Sepse+ECM tiveram os níveis de GDNF hipocampal diminuídos quando comparados com o grupo controle e ao grupo Sepse+Controle. No córtex frontal, todos os animais submetidos a sepse (Sepse+Controle e Sepse+ECM) tiveram uma diminuição nos níveis de GDNF quando comparado com o grupo controle. O grupo que foi submetido somente a ECM (Sham+ECM) também tiveram uma diminuição nos níveis de GDNF

Dados da ANOVA de duas vias: GDNF Hipocampo Sepse [F (1, 20) = 9,391, $p = 0,0061$]; ECM [F (1, 20) = 108,1, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 31,41, $p < 0,0001$]; GDNF Córtex-frontal Sepse [F (1, 20) = 11,47, $p = 0,0029$]; ECM [F (1, 20) = 58,26, $p < 0,0001$]; Interação [F (1, 20) = 16,76, $p = 0,0006$].

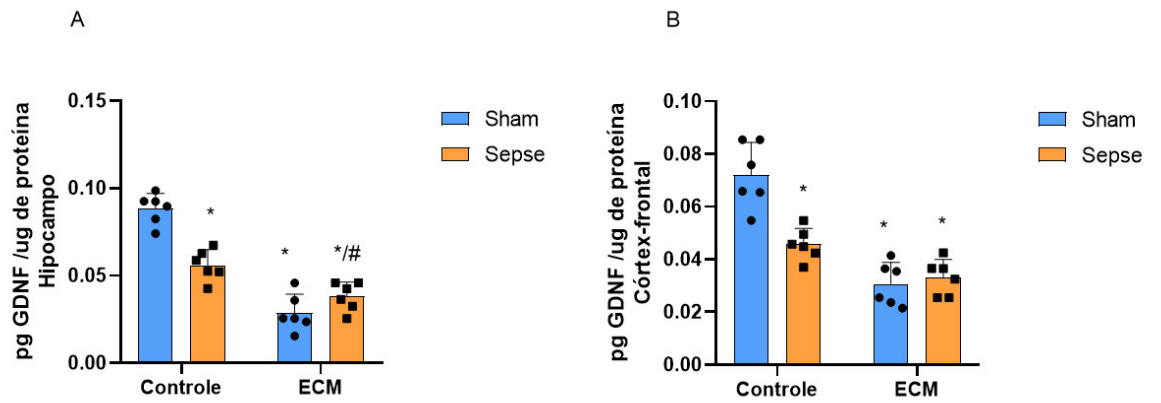


Figura 7 - Níveis de GDNF em ratos Wistar submetidos ao modelo animal de sepse induzido por LPC e estresse crônico moderado. As barras representam a média e desvio padrão. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguido pelo post hoc de Tukey. * $p < 0.05$ em comparação com o grupo Sham+Controle. # $p < 0.05$ em comparação com o grupo Sepsis+Controle.

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que o ECM promoveu um aumento significativo nos níveis de ACTH e corticosterona tanto em animais Sham quanto nos submetidos à sepse, quando comparados aos respectivos grupos controle. Os dados encontrados neste estudo reproduzem dados já publicados na literatura em que roedores submetidos ao modelo de ECM apresentaram aumento nos níveis de ACTH e corticosterona (Liu et al., 2014; Tongtong et al., 2014). É bem descrito na literatura que o ECM é um potente ativador do eixo HPA, levando à liberação sustentada de glicocorticóides (Poitras et al., 2024). No presente estudo, o fato de esse efeito ter sido observado mesmo nos animais Sham sugere que o ECM, por si só, é capaz de induzir alterações neuroendócrinas significativas, independentemente da presença de um quadro infeccioso sistêmico, como a sepse.

No presente estudo, os animais submetidos a sepse, mas que não foram submetidos ao ECM, não apresentaram alterações nos níveis de ACTH e de cortisol. É importante ressaltar que esses parâmetros do eixo HPA foram avaliados apenas 30 dias após serem submetidos ao modelo de sepse. Um estudo prévio demonstrou que 17 dias após ao modelo de LPC, os ratos apresentaram aumento de ambos, ACTH e corticosterona (Comim et al., 2010). Juntos esses resultados sugerem que, na fase tardia avaliada (30 dias pós-sepse), o eixo HPA pode ter se normalizado, indicando uma possível recuperação da função neuroendócrina após o insulto séptico inicial.

No contexto da sepse, a ativação do HPA já é esperada como parte da resposta ao estresse fisiológico agudo (Annane et al., 2016). Esse dado é particularmente relevante, uma vez que níveis persistentemente elevados de corticosterona podem suprimir a resposta imune e aumentar a susceptibilidade a danos teciduais, agravando o prognóstico em condições críticas (Xu et al., 2025). Estudos prévios demonstram que animais submetidos ao modelo de sepse induzidos por LPC, 10 e 17 dias após o procedimento apresentaram diminuição do consumo de sacarose, um comportamento considerado do tipo depressivo. Além disso, nesse mesmo estudo os autores observaram que esse tipo-depressivo foi acompanhado por alterações fisiopatológicas que são observadas em pacientes com depressão como diminuição de ACTH e cortisol nos animais (Comim et al., 2010)

Os resultados do presente estudo demonstraram que tanto a sepse induzida LPC quanto o ECM foram capazes de reduzir significativamente os níveis de BDNF no hipocampo e córtex frontal quando aplicados isoladamente. Essas estruturas cerebrais são particularmente importantes para processos cognitivos e de regulação emocional (Li et al., 2015; Rubin-Falcone

et al., 2020), sendo o BDNF um fator neurotrófico essencial para a plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal (Lu et al., 2014; Colucci-D'Amato et al., 2020). De fato, estudos anteriores já demonstraram que animais submetidos aos modelos de ECM (Tornese et al., 2019) e de Sepse (Biff et al., 2013) apresentaram níveis diminuídos de BDNF no cérebro dos animais. O achado mais relevante do presente estudo foi observado quando os dois modelos foram combinados (Sepse+ECM), resultando em uma diminuição ainda mais acentuada dos níveis de BDNF em comparação com os grupos Sham+ECM e Sepse+Controle. Esse efeito aditivo sugere que a sepse e o estresse crônico atuam por meio de mecanismos complementares ou potencializadores na redução da expressão desse fator neurotrófico. Esse resultado é particularmente preocupante, pois pode indicar que indivíduos expostos a situações de estresse crônico podem apresentar maior vulnerabilidade aos efeitos deletérios da sepse sobre o SNC.

Do ponto de vista fisiopatológico, vários mecanismos podem explicar esse efeito aditivo entre ECM e sepse. Primeiramente, a sepse desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α (Gharamti et al., 2022), que podem atravessar a barreira hematoencefálica e inibir a expressão de BDNF (Yap et al., 2021). Estudos prévios demonstram que ratos submetidos ao modelo de sepse induzido por LPC demonstram um aumento dos níveis de IL-1 β e TNF- α (Steckert et al., 2013) e uma diminuição de BDNF (Aguiar-Geraldo et al., 2025) no cérebro. Paralelamente, o ECM em ratos promove ativação microglial sustentada, exacerbando o processo neuroinflamatório, que também pode diminuir os níveis dessa neurotrofina (de Pablos et al., 2014). Além disso, como reportado anteriormente neste estudo, o ECM aumentou os níveis de ACTH e corticosterona, os quais são conhecidos por suprimir a expressão de BDNF no hipocampo (Schaaf et al., 2000).

Os resultados do presente estudo revelaram alterações significativas nos níveis dos fatores neurotróficos NT-3 e NT-4 em animais submetidos aos modelos de sepse e ECM. A análise demonstrou que tanto a sepse quanto o ECM, quando aplicados isoladamente, foram capazes de reduzir os níveis de NT-3 no hipocampo e no córtex frontal dos animais. Tongtong e colegas (2024) encontraram uma significativa diminuição nos níveis da expressão de NT-3 no hipocampo de animais submetidos ao ECM em comparação ao grupo controle. Pode-se sugerir que o efeito mais pronunciado foi quando os modelos foram combinados (Sepse+ECM), resultando em uma diminuição mais acentuada dos níveis de NT-3 em comparação com os grupos Sepse+Controle e Sham+ECM. Esse padrão de resposta sugere um efeito aditivo entre os dois modelos experimentais, indicando que a combinação de um processo inflamatório sistêmico com estresse crônico pode potencializar os danos aos mecanismos de neuroproteção mediados pelo NT-3.

Em relação aos níveis de NT-4, o modelo ECM apresentou efeito significativo na redução dos níveis no hipocampo, tanto comparado ao grupo Sham+controle, quanto sepse+controle. No córtex-frontal, o modelo de sepse diminuiu os níveis de NT-4 tanto no grupo Sepse+Controle, quanto no grupo Sepse+ECM. Além disso, o modelo ECM apresentou uma redução dos níveis de NT-4 quando comparado ao grupo Sham+controle. A NT-3 e a NT-4 desempenham papéis importantes na regulação da plasticidade sináptica e neurogênese hipocampal, tanto na depressão humana quanto em modelos de estresse crônico. Estudos demonstram que a NT-3 está envolvida na sobrevivência e diferenciação neuronal, enquanto a NT-4 contribui para a manutenção das conexões sinápticas, sendo ambas moduladas por estresse e antidepressivos (Smith et al., 1995; Xu et al., 2002). Estudos mostram que em modelos animais de ECM, a expressão de NT-3 e NT-4 pode ser reduzida, exacerbando os déficits de plasticidade neuronal, enquanto sua *upregulation* está associada a efeitos resilientes e recuperação da função hipocampal (Duman e Monteggia, 2006).

No córtex frontal, o grupo submetido apenas à sepse também apresentou diminuição nos níveis de NGF. No entanto, os animais tratados com Sepse+ECM tiveram uma redução ainda mais acentuada em comparação aos grupos Sepse+controle e sham+ECM. Esses resultados corroboram com os dados deste e de estudos prévios de que o ECM, independentemente da sepse, pode comprometer os níveis de neurotrofinas, incluindo o NGF (Duman e Monteggia, 2006; Castrén e Kojima, 2017). No córtex frontal, a sepse isolada também diminuiu os níveis de NGF, corroborando estudos que associam inflamação sistêmica a alterações em neurotrofinas (Pfaffenseller et al., 2013; Aguiar-Geraldo et al., 2025). Contudo, a combinação Sepse+ECM exacerbou essa redução no hipocampo, indicando um efeito asitivo entre inflamação induzida pela sepse e pelo estresse crônico. Um estudo prévio demonstrou que animais submetidos a sepse também apresentaram níveis diminuídos de NGF (Aguiar-Geraldo et al., 2025). Tais dados reforçam a hipótese de que tanto o ECM quanto a sepse modulam negativamente a expressão de NGF no cérebro dos animais. O NGF é uma importante neurotrofina que garante a sobrevivência dos neurônios e está envolvido na plasticidade sináptica, o que é essencial para os processos de aprendizado e memória ao longo da vida (Conner et al., 2009). Em situações de lesão, o NGF atua promovendo a reparação e renovação das células nervosas danificadas. Assim, o NGF é indispensável para a manutenção e adaptação do sistema nervoso central (Aloe et al., 2015). Portanto, a diminuição dessa neurotrofina nos modelos de sepse e ECM pode resultar em comprometimentos significativos na função cognitiva e na capacidade de recuperação do sistema nervoso central

Os resultados demonstram que a sepse isolada (Sepse+Controle) não alterou os níveis de GDNF no hipocampo, mas o estresse crônico, tanto no grupo Sham+ECM quanto no Sepse+ECM, reduziu significativamente essa neurotrofina, sugerindo que o ECM pode ser um fator determinante na diminuição do GDNF hipocampal. No córtex frontal, tanto a sepse (independentemente do ECM) quanto o ECM isolado diminuíram os níveis de GDNF, indicando que ambas as condições afetam negativamente a disponibilidade dessa neurotrofina. Esses achados confirmam estudos anteriores que ligam estresse crônico e inflamação sistêmica a alterações nos níveis de fatores neurotróficos, como o GDNF, essenciais para a neuroplasticidade e sobrevivência neuronal (Zhou et al., 2018; Wang et al., 2020; Aguiar-Geraldo et al., 2025). É importante ressaltar que o GDNF é um fator neurotrófico primordial para o SNC, protegendo neurônios, especialmente do sistema dopaminérgico e da medula espinhal, da apoptose (Cortés et al., 2017). Além disso, é vital para a modulação das sinapses, o que impacta diretamente processos de aprendizado e memória. Sua diminuição está associada a várias condições neurológicas, como a depressão, o que torna o GDNF um potencial alvo para intervenções terapêuticas visando a saúde cerebral (Chen et al., 2024). Portanto, a redução do GDNF, em resposta sinérgica ao ECM e à sepse, pode contribuir para déficits cognitivos e comportamentais observados em modelos de depressão e de doenças neuroinflamatórias (Benson et al., 2017).

Os resultados do estudo ressaltam a suprema importância dos fatores neurotróficos, como BDNF, NT-3, NT-4, NGF e GDNF, para a saúde e a funcionalidade cerebral, especialmente em contextos de sepse e estresse crônico. A redução significativa desses fatores em ambos os modelos reforça o fato de que a combinação de inflamação sistêmica e estresse exacerba os déficits na plasticidade sináptica e na sobrevivência neuronal. Prejuízos na plasticidade sináptica podem contribuir para manifestações cognitivas e emocionais adversas, como déficits de memória e transtornos depressivos (Skaper, 2018). Essa interação aponta para a necessidade de estratégias terapêuticas que visem a modulação positiva dos níveis de neurotrofinas como um potencial caminho para mitigar os efeitos danosos da sepse e do estresse crônico no sistema nervoso central. Assim, promover a saúde neurotrófica pode melhorar a função cognitiva e servir como uma abordagem importante no tratamento de distúrbios relacionados ao estresse e à inflamação (Skaper, 2018; Miranda et al., 2019).

5.1 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudo apresenta algumas limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados: 1) o presente estudo foi realizado apenas em ratos machos, e diferenças sexuais podem influenciar as respostas ao estresse e à sepse; 2) foram avaliados apenas os níveis proteicos dos fatores neurotróficos, sem análise de expressão gênica ou mecanismos moleculares subjacentes; 3) não foram investigadas intervenções farmacológicas ou comportamentais para atenuar os efeitos deletérios do ECM em modelos de sepse e estudos futuros poderiam focar nesse contexto.

Este trabalho fornece evidências de que o ECM exacerba as alterações neuroendócrinas e a redução de fatores neurotróficos em um modelo experimental de sepse. Portanto, este estudo sugere que o manejo do estresse pode ser uma estratégia relevante para mitigar os danos neurológicos associados a condições críticas. Novas pesquisas são necessárias para explorar os mecanismos envolvidos e possíveis abordagens terapêuticas.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o ECM e a sepse induzida por LPC exercem efeitos significativos sobre os níveis hormonais de ACTH e corticosterona, bem como sobre os fatores neurotróficos (BDNF, NT-3, NT-4, NGF e GDNF) no cérebro de ratos. Em relação ao eixo HPA, observou-se que o ECM aumentou os níveis de ACTH e corticosterona tanto em animais Sham quanto nos submetidos à sepse, indicando uma hiperativação desse eixo em resposta ao estresse. Esse achado sugere que o ECM pode exacerbar as alterações neuroendócrinas já presentes na sepse, potencialmente agravando o estado de estresse fisiológico.

Quanto aos fatores neurotróficos, os dados revelaram que tanto a sepse quanto o ECM isoladamente reduziram os níveis de BDNF, NT-3, NT-4, NGF e GDNF no hipocampo e córtex frontal dos ratos. Além disso, a combinação dos dois modelos (sepse + ECM) levou a uma diminuição ainda mais pronunciada desses fatores, sugerindo um efeito sinérgico entre o estresse crônico e a sepse na desregulação da neuroplasticidade. A redução generalizada desses fatores neurotróficos pode estar associada a disfunções cognitivas e comportamentais, uma vez que essas moléculas desempenham papéis cruciais na sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica e reparo neural.

Os achados deste estudo destacam que o ECM pode agravar as alterações neuroquímicas induzidas pela sepse, contribuindo para um maior comprometimento da função cerebral. Esses resultados reforçam a importância de considerar o estresse crônico como um fator de risco para complicações neurológicas em condições críticas, como a sepse.

REFERÊNCIAS

- ADISSOUKY, T. A. et al. Molecular pathways in sepsis pathogenesis: Recent advances and therapeutic avenues. **Journal of cellular immunology**, v. 5, n. 6, p. 174–183, 2023.
- AGUIAR-GERALDO, J. M. et al. Exploring the different impacts of ketamine on neurotrophic factors and inflammatory parameters in a cecal ligation and puncture-induced sepsis model. **Neurotoxicity research**, v. 43, n. 1, 2025.
- ALLEN, S. J. et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. **Pharmacology & Therapeutics**, v 138, ed 2, p. 155-175, 2013.
- AL-QUDAH, M. A.; AL-DWAIRI, A. Mechanisms and regulation of neurotrophin synthesis and secretion. **Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)**, v. 21, n. 4, p. 306–313, 2016.
- ALOE, L. et al. Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 3, p. 294–303, 2015.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR®)**. Arlington, TX, USA: American Psychiatric Association Publishing, 2023.
- ANNANE, D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, p. 70, 2016.
- ANTONIUK, S. et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 99, p. 101–116, 2019.
- BAINS, N.; ABDIJADID, S. Major depressive disorder. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- BARKER, R. A. et al. Neurotrophic factors for Parkinson's disease: Current status, progress, and remaining questions. Conclusions from a 2023 workshop. **Journal of Parkinson's disease**, v. 14, n. 8, p. 1659–1676, 2024.
- BENSON, S. et al. Effects of acute systemic inflammation on the interplay between sad mood and affective cognition. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 12, p. 1281, 2017.
- BIFF, D. et al. Correlation of acute phase inflammatory and oxidative markers with long-term cognitive impairment in sepsis survivors rats. **Shock**, v. 40, n. 1, p. 45–48, 2013.
- BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234–256, 2020.
- BJÖRKHOLM, C.; MONTEGGIA, L. M. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. **Neuropharmacology**, v. 102, p. 72–79, 2016.
- BOHMWALD, K. et al. Neurotrophin signaling impairment by viral infections in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 10, p. 5817, 2022.

- CAPPOLI, N. et al. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. **Journal of Neuroimmunology**, v 349, 2020.
- CARABALLO, C.; JAIMES, F. Organ dysfunction in sepsis: An ominous trajectory from infection to death. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 92, n. 4, p. 629–640, 2019.
- CASTRÉN, E.; KOJIMA, M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. **Neurobiology of Disease**, v. 97, p. 119–126, 2017.
- CASTRO, L. V. G.; GONÇALVES-DE-ALBUQUERQUE, C. F.; SILVA, A. R. Polarization of microglia and its therapeutic potential in sepsis. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, p. 4925, 2022.
- CHEN, Y. et al. GDNF facilitates cognitive function recovery following neonatal surgical-induced learning and memory impairment via activation of the RET pathway and modulation of downstream effectors PKM ζ and Kalirin in rats. **Brain Research Bulletin**, v. 217, p. 111078, 2024.
- CHEN, J. et al. A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy: epidemiology, clinical features and adverse outcomes. **BMC emergency medicine**, v. 20, n. 1, 2020.
- CINTRÓN-COLÓN, A. F. et al.. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. **Cell Tissue Res**. 2020.
- COMIM, C. M. et al. Evaluation of NCS-1, DARPP-32, and neurotrophins in hippocampus and prefrontal cortex in rats submitted to sepsis: Evaluation of NCS-1, DARPP-32, and Neurotrophins. **Synapse (New York, N.Y.)**, v. 68, n. 10, p. 474–479, 2014.
- COMIM, C. M. et al. Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. **Neurotoxicity Research**, v. 17, n. 3, p. 279–286, 2010.
- CONNER, J. M. et al. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 35, p. 10883–10889, 2009.
- CORTÉS, D. et al. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 10, p. 258, 2017.
- CZEMPIK, P. F.; PLUTA, M. P.; KRZYCH, Ł. J. Sepsis-associated brain dysfunction: A review of current literature. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 16, p. 5852, 2020.
- DANIELSKI, L. G. et al. The NLRP3 inflammasome and its role in sepsis development. **Inflammation**, v. 43, n. 1, p. 24–31, 2020.
- DE KLOET, E. R. et al. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 49, p. 124–145, 2018.
- DE KLOET, E. R.; JOËLS, M. The cortisol switch between vulnerability and resilience. **Molecular psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 20–34, 2024.

- DEJAGER, L. et al. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? **Trends in microbiology**, v. 19, n. 4, p. 198–208, 2011.
- DE PABLOS, R. M. et al. Chronic stress enhances microglia activation and exacerbates death of nigral dopaminergic neurons under conditions of inflammation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 11, p. 34, 2014.
- DUMAN, C. H. et al. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. **Behavioural brain research**, v. 198, n. 2, p. 366–371, 2009.
- DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116–1127, 2006.
- ERIKSON, K. et al. Brain tight junction protein expression in sepsis in an autopsy series. **Critical care (London, England)**, v. 24, n. 1, p. 385, 2020.
- GAMARO, G. D. et al. Effect of repeated restraint stress on memory in different tasks. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 3, p. 341–347, 1999.
- GARCIA, L. F. et al. Common variables that influence sepsis mortality in mice. **Journal of inflammation research**, v. 16, p. 1121–1134, 2023.
- GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The lancet. Psychiatry**, v. 9, n. 2, p. 137–150, 2022.
- GHARAMTI, A. A. et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 158, p. 156006, 2022.
- GIACOBBO, L. B. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. **Mol Neurobiol**. 2019.
- GIBNEY, S. M.; DREXHAGE, H. A. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. **Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology**, v. 8, n. 4, p. 900–920, 2013.
- GIBON, J.; BARKER, P. A. Neurotrophins and proneurotrophins: Focus on synaptic activity and plasticity in the brain. **The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 23, n. 6, p. 587–604, 2017.
- GILLESPIE, C. F.; NEMEROFF, C. B. Hypercortisolemia and depression. **Psychosomatic medicine**, v. 67 Suppl 1, p. S26-8, 2005.
- GLERUP, S. et al. SorCS2 is required for BDNF-dependent plasticity in the hippocampus. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1740–1751, 2016.
- GRIGOLEIT, J.-S. et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. **PLoS one**, v. 6, n. 12, p. e28330, 2011.

GU, M.; MEI, X.-L.; ZHAO, Y.-N. Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches. **Neurotoxicity research**, v. 39, n. 2, p. 489–503, 2021.

GUAN, W. et al. Hippocampal miR-206-3p participates in the pathogenesis of depression via regulating the expression of BDNF. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 174, n. 105932, p. 105932, 2021.

GUO, H.; ALI, T.; LI, S. Neural circuits mediating chronic stress: Implications for major depressive disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 137, n. 111280, p. 111280, 2025.

HARRISON, N. A. et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 407–414, 2009.

HERMAN, J. P. Neural control of chronic stress adaptation. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 7, p. 61, 2013.

HILL, M. N. et al. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 36, n. 9, p. 2085–2117, 2012.

HUBBARD, W. J. et al. Cecal ligation and puncture. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 24 Suppl 1, p. 52–57, 2005.

IWASHYNA, T. J. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 304, n. 16, p. 1787–1794, 2010.

JURUENA, M. F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 38, p. 148–159, 2014.

KATZ, R. J.; ROTH, K. A.; CARROLL, B. J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 5, n. 2, p. 247–251, 1981.

KENDLER, K. S.; GARDNER, C. O.; PRESCOTT, C. A. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. **Archives of general psychiatry**, v. 56, n. 4, p. 322–327, 1999.

KESSLER, R. C. The effects of stressful life events on depression. **Annual review of psychology**, v. 48, n. 1, p. 191–214, 1997.

KÖHLER, C. A. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 5, p. 373–387, 2017.

KUMAR, A. et al. Regulatory role of NGFs in neurocognitive functions. **Reviews in the neurosciences**, v. 28, n. 6, p. 649–673, 2017.

LEVY, M. J. F. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 8, p. 2195–2220, 2018.

LI, D. et al. Post-sepsis psychiatric disorder: Pathophysiology, prevention, and treatment. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 45, n. 7, p. 3093–3105, 2024.

LIU, D. et al. Resveratrol reverses the effects of chronic unpredictable mild stress on behavior, serum corticosterone levels and BDNF expression in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 264, p. 9–16, 2014.

LI, M. et al. Hippocampal-prefrontal circuit and disrupted functional connectivity in psychiatric and neurodegenerative disorders. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 810548, 2015.

LIMA GIACOBBO, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 5, p. 3295–3312, 2019.

MCEWEN, B. S. et al. Mechanisms of stress in the brain. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1353–1363, 2015.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732–741, 2009.

MIRANDA, M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, p. 363, 2019.

MO, Y. et al. Electroacupuncture prevents LPS- induced neuroinflammation via upregulation of PICK-TLR4 complexes in the microglia of hippocampus. **Brain research bulletin**, v. 177, p. 295–304, 2021.

MOREL, L. et al. Revisiting the role of neurotrophic factors in inflammation. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 4, p. 865, 2020.

MÜLLER, N. Immunology of major depression. **Neuroimmunomodulation**, v. 21, n. 2–3, p. 123–130, 2014.

NANDAM, L. S. et al. Cortisol and major depressive disorder-translating findings from humans to animal models and back. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, p. 974, 2019.

OYOVWI, M. O.; OGENMA, U. T.; ONYENWENY, A. Exploring the impact of exercise-induced BDNF on neuroplasticity in neurodegenerative and neuropsychiatric conditions. **Molecular biology reports**, v. 52, n. 1, p. 140, 2025.

PAN, S. et al. BML-111 reduces neuroinflammation and cognitive impairment in mice with sepsis via the SIRT1/NF- κ B signaling pathway. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 12, p. 267, 2018.

PAN, S. et al. Sepsis-induced brain dysfunction: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2022, p. 1–13, 2022.

PARK, H.; POO, M.-M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature reviews*. **Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 7–23, 2013.

- PARK, S. et al. Stressful life events preceding the onset of depression in Asian patients with major depressive disorder. **The International journal of social psychiatry**, v. 61, n. 8, p. 735–742, 2015.
- PETERSON, G. L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. **Analytical biochemistry**, v. 83, n. 2, p. 346–356, 1977.
- PFÄFFENSELLER, B. et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. 7, p. 827–842, 2013.
- PIVA, S. et al. Neurological complications of sepsis. **Current opinion in critical care**, v. 29, n. 2, p. 75–84, 2023.
- POITRAS, M. et al. The cycle of stress: A systematic review of the impact of chronic psychological stress models on the rodent estrous cycle. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 162, p. 105730, 2024.
- QIN, M. et al. Establishment and evaluation of animal models of sepsis-associated encephalopathy. **World journal of emergency medicine**, v. 14, n. 5, p. 349–353, 2023.
- RADLEY, J. et al. Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 58, p. 79–91, 2015.
- RAHMATKAR, S. N.; SINGH, D. Decoding the role of neurotrophins in glycogen synthase kinase 3-beta regulation in Alzheimer's disease. **Molecular neurobiology**, 2025.
- REICHENBERG, A. et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. **Archives of general psychiatry**, v. 58, n. 5, p. 445–452, 2001.
- RODRIGUES-AMORIM, D. et al. The role of the second extracellular loop of norepinephrine transporter, neurotrophin-3 and tropomyosin receptor kinase C in T cells: A peripheral biomarker in the etiology of schizophrenia. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 16, p. 8499, 2021.
- RODRÍGUEZ, A.; MARTÍN-LOECHES, I.; YÉBENES, J. C. New definition of sepsis and septic shock: What does it give us? **Medicina intensiva**, v. 41, n. 1, p. 38–40, 2017.
- RUBIN-FALCONE, H. et al. Neural predictors and effects of cognitive behavioral therapy for depression: the role of emotional reactivity and regulation. **Psychological Medicine**, v. 50, n. 1, p. 146–160, 2020.
- RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200–211, 2020.
- SAKR, Y. et al. Sepsis in Intensive Care unit patients: Worldwide data from the Intensive Care over Nations audit. **Open forum infectious diseases**, v. 5, n. 12, p. ofy313, 2018.
- SCHAAF, M. J. et al. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. **Stress**, v. 3, n. 3, p. 201–208, 2000.

- SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 801, 2016.
- SKAPER, S. D. Neurotrophic Factors: An Overview. **Methods in Molecular Biology**, v. 1727, p. 1–17, 2018.
- SMITH, M. A. et al. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 1768–1777, 1995.
- STECKERT, A. V. et al. Late brain alterations in sepsis-survivor rats. **Synapse**, v. 67, n. 11, p. 786–793, 2013.
- STETLER, C.; MILLER, G. E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. **Psychosomatic medicine**, v. 73, n. 2, p. 114–126, 2011.
- STEWART, J. C. et al. A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. **Brain, behavior, and immunity**, v. 23, n. 7, p. 936–944, 2009.
- TABORSKY, B. et al. Towards an evolutionary theory of stress responses. **Trends in ecology & evolution**, v. 36, n. 1, p. 39–48, 2021.
- TANG, C.; JIN, Y.; WANG, H. The biological alterations of synapse/synapse formation in sepsis-associated encephalopathy. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 14, p. 1054605, 2022.
- TAUBER, S. C. et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 19, n. 2, p. 215–231, 2021.
- TEICHER, M. H.; SAMSON, J. A. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. **The American journal of psychiatry**, v. 170, n. 10, p. 1114–1133, 2013.
- TORNESE, P. et al. Chronic mild stress induces anhedonic behavior and changes in glutamate release, BDNF trafficking and dendrite morphology only in stress vulnerable rats. The rapid restorative action of ketamine. **Neurobiology of Stress**, v. 10, p. 100160, 2019.
- TONGTONG, L. et al. Luteolin promotes neuronogenesis in hippocampus of chronic unpredictable mild stress rats and primary hippocampus of fetal rats. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 44, n. 4, p. 670–679, 2024.
- TROUBAT, R. et al. Neuroinflammation and depression: A review. **The European journal of neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 151–171, 2021.
- TSYBKO, A. S. et al. The effect of central administration of the neurotrophic factors BDNF and GDNF on the functional activity and expression of the serotonin 5-HT_{2A} receptors in mice genetically predisposed to depressive-like behavior. **Molekuliarnaia biologiiia**, v. 48, n. 6, p. 983–989, 2014.

WANG, X. M. et al. Environmental enrichment improves long-term memory impairment and aberrant synaptic plasticity by BDNF/TrkB signaling in nerve-injured mice. **Neuroscience letters**, v. 694, p. 93–98, 2019.

WILLNER, P. et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology**, v. 93, n. 3, p. 358–364, 1987.

WILLNER, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. **Neurobiology of stress**, v. 6, p. 78–93, 2017.

XU, B. et al. Continuous infusion of neurotrophin-3 triggers sprouting, decreases the levels of TrkA and TrkC, and inhibits epileptogenesis and activity-dependent axonal growth in adult rats. **Neuroscience**, v. 115, n. 4, p. 1295–1308, 2002.

XU, J. et al. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 16, p. 1448750, 2025.

XUE, Y. et al. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. **Behavioural brain research**, v. 404, n. 113162, p. 113162, 2021.

YAN, X. et al. Central role of microglia in sepsis-associated encephalopathy: From mechanism to therapy. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 929316, 2022.

YAP, N. Y. et al. Relationship between cytokines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in trajectories of cancer-related cognitive impairment. **Cytokine**, v. 144, p. 155556, 2021.

ZAJKOWSKA, Z. et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 136, n. 105625, p. 105625, 2022.

ZANIN, J. P.; UNSAIN, N.; ANASTASIA, A. Growth factors and hormones pro-peptides: the unexpected adventures of the BDNF prodomain. **Journal of neurochemistry**, v. 141, n. 3, p. 330–340, 2017.

ZHANG, J. et al. LPS activates neuroinflammatory pathways to induce depression in Parkinson's disease-like condition. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 961817, 2022.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEUA



Universidade do Extremo Sul Catarinense
Comissão de Ética no Uso de Animais

Resolução

A Comissão de Ética no Uso de Animais, normatizada pela Resolução n. 02/2011/Câmara Propex e pela Lei Federal 11.794/08, analisou o projeto abaixo.

Protocolo: 051-2014-02

Professor responsável: Josiane Budni

Equipe: Felipe Dal-Pizzol, Clarissa M. Comim, Bruna Pescador Mendonça, Monique Michels, Gislaine Zilli Réus.

Título: “A sepse como fator de risco para o desenvolvimento de transtorno depressivos em ratos Wistar adultos”

*Este projeto foi **Aprovado** em seus aspectos éticos e metodológicos. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA. Foi autorizada a utilização do total de 56 Ratos Wistar, com 60 dias, pesando aproximadamente 300 g. Os membros da CEUA não participaram do processo de avaliação dos projetos em que constam como pesquisadores. Para demais dúvidas, contatar a CEUA pelo e-mail ceua@unesc.net.*

The Ethics Committee on Animal Use on Research, sanctioned by the resolution number 02/2011/Câmara Propex, in accordance with federal law number 11.794, has analyzed the following Project:

Protocol number: 051-2014-02


Principal Investigator: Josiane Budni

Researchers: Felipe Dal-Pizzol, Clarissa M. Comim, Bruna Pescador Mendonça, Monique Michels, Gislaine Zilli Réus

Project title: “Assessment of behavioral and biochemical sepsis as a risk factor for developing depressive disorder in adult Wistar rats”

*The project was **Approved** in its ethical and methodological aspects. Any alteration of the original version of this project must be previously submitted to the Committee for further analyzes. May you have further questions, please contact us on www.unesc.net/propex/ceua or by e-mail: ceua@unesc.net.*

Criciúma, 22 de outubro de 2014.


JAIRÓ JOSÉ ZOCHE
Coordenador da CEUA