

EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS DE VIGABATRINA E SUA CAPACIDADE DE INDUZIR DANO AO DNA NAS CÉLULAS CEREBRAIS APÓS O TRATAMENTO AGUDO EM RATOS

Thienne Rocha Pires, Karen Sousa, Natalia Decker, Debora K. M. Papke, Vanessa R. Coelho, Pricila Pflüger, Patricia Pereira, Jaqueline Nascimento Picada.

INTRODUÇÃO:

A vigabatrina (VGB) é um medicamento indicado principalmente para o tratamento de espasmos na infância e da síndrome de West. Vigabatrina inibe irreversivelmente a enzima GABA-transaminase (GABA-T), que conduz ao aumento das concentrações de GABA, aumentando a neurotransmissão GABA-érgica no cérebro, que é conhecido por induzir alterações de comportamento.

OBJETIVOS:

Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos da VGB na memória de curto prazo, memória de longo prazo, motivação, locomoção, testes de comportamento exploratório e de detectar os efeitos genotóxicos e antigenotóxicos no DNA de tecidos.

METODOLOGIA:

Ratos Wistar machos foram tratados com uma dose única de VGB (100 mg / kg, 250 mg / kg, ou 500 mg / kg) ou solução salina antes da esquia inibitória e tarefas de campo aberto.

Para avaliar danos no DNA foi utilizado o ensaio de cometa alcalino no sangue periférico, córtex cerebral, hipocampo 24 h após o teste comportamental.

RESULTADOS:

Não houve diferença significativa na realização de esquia inibitória entre os grupos tratados e o grupo da solução salina. Em todas as doses testadas, VGB reduziu o número de levantamentos em campo aberto. Além disso, VGB 500 mg / kg afetou a locomoção, embora não foi capaz de induzir qualquer dano ao DNA. Nenhum efeito antigenotóxico semelhante foi observada, ou seja, a VGB não tem efeito protetor a danos.

Figura 2: Efeito da administração de pré- formação da vigabatrina (VGB) (100, 250 ou 500 mg / kg) em memória de curto prazo (MCP) (4 h após o treinamento) e memória de longo prazo (MLP) (24 h após o treinamento) na tarefa de esquia inibitória . As colunas pretas : formação; colunas cinzentas : MCP ; colunas brancas : MLP . Os dados foram expressos como medianas e analisados utilizando o teste de Kruskal -Wallis ; N = 15 animais por grupo

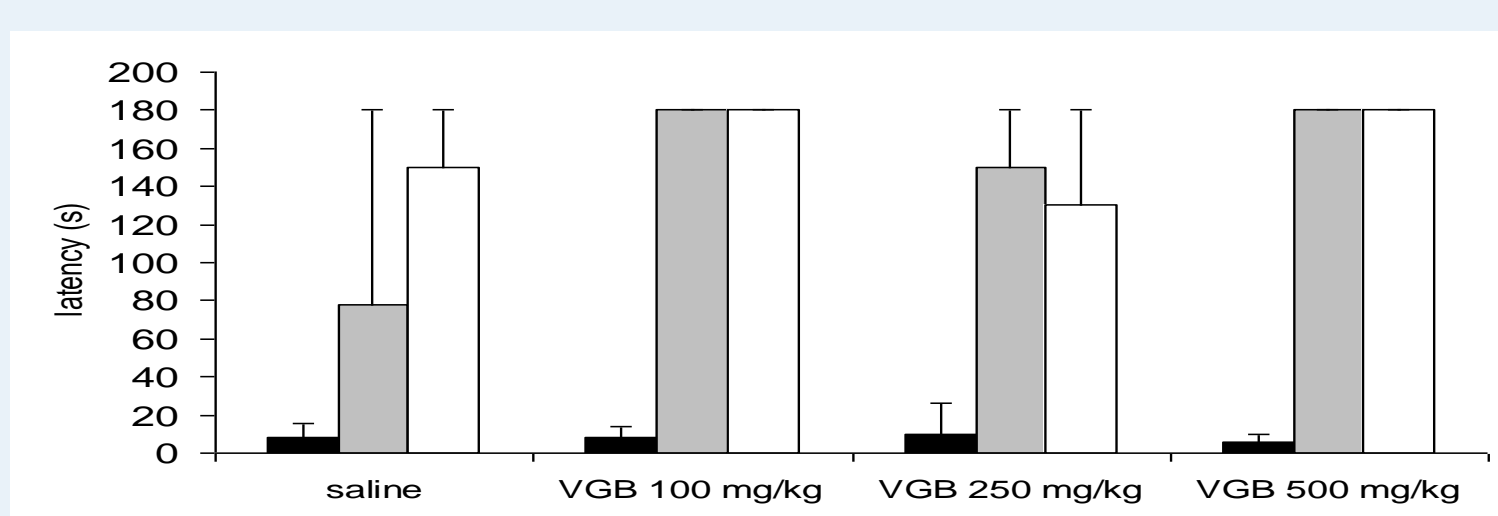


Figura 3: Efeito da administração de pré - formação da vigabatrina (VGB) (100, 250, ou 500 mg / kg) em : (A) latência para iniciar a locomoção ; (B) número de levantamentos realizados e (C) número de cruzamentos realizados , durante um período de exploração de 5 minutos de um campo aberto. Os animais receberam solução salina ou VGB 4 h antes de ser exposta ao campo aberto . Os dados são expressos como média ± SEM . N = 15 animais por grupo . * p ≤ 0,05 em comparação com o grupo salina ; Teste de ANOVA / de Duncan.

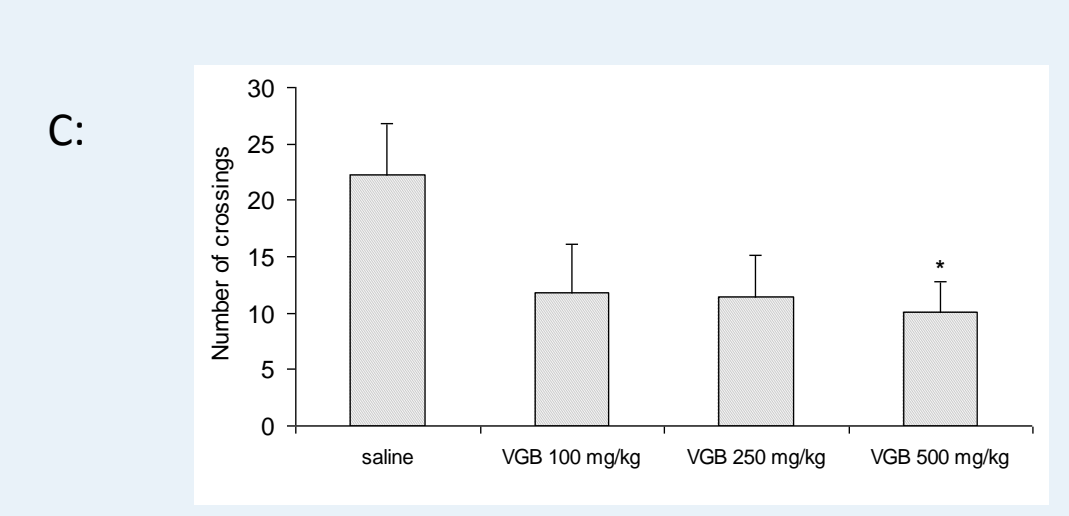
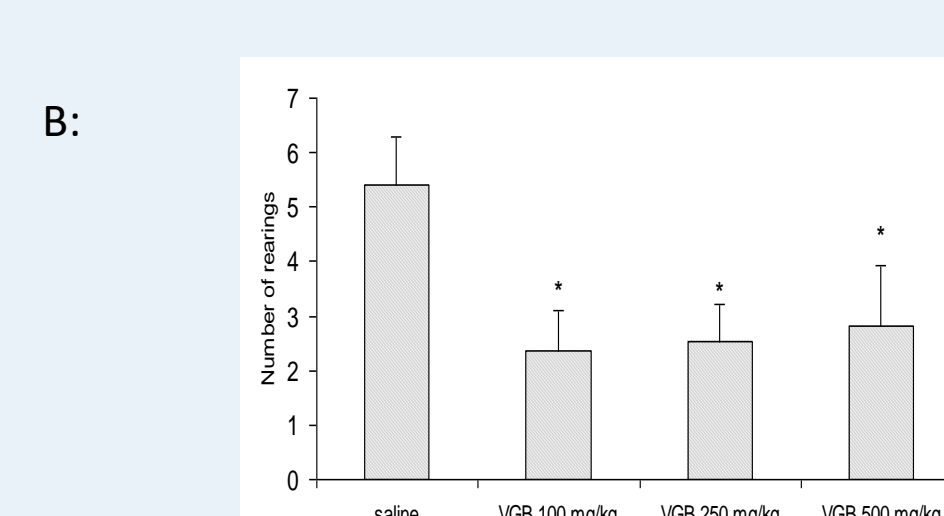
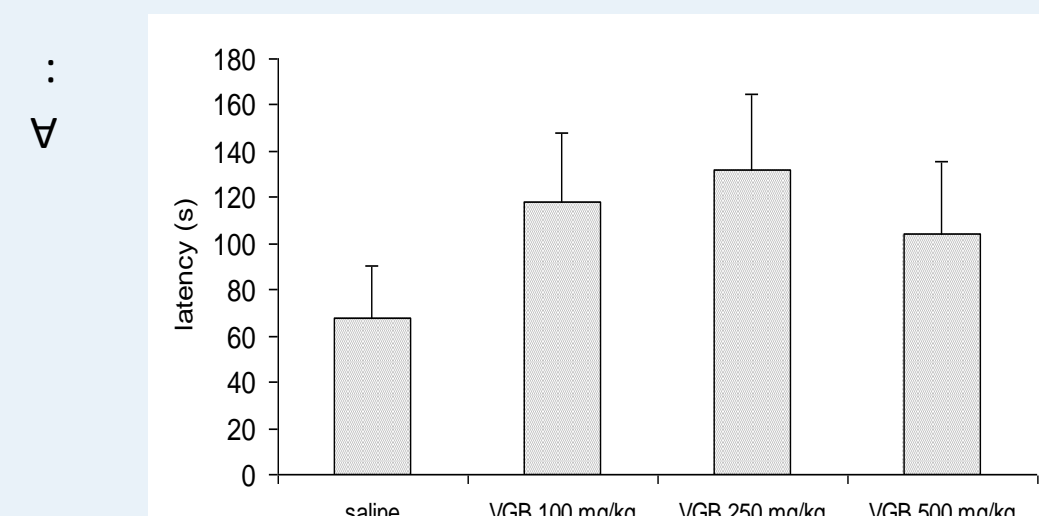


Tabela 1: Ensaio cometa em sangue periférico, córtex cerebral e hipocampo de ratos tratados com solução salina ou vigabatrina

	Damage index	Damage frequency		Cerebral cortex		Hippocampus	
Peripheral blood				Saline	VGB 500 mg/kg + H ₂ O ₂	258.4 ± 26.7(27.6%)	91.0 ± 7.2
Saline	63.8 ± 10.5	42.0 ± 5.3		VGB 100 mg/kg	Saline	190.5 ± 77.2	74.8 ± 21.1
VGB 100 mg/kg	65.5 ± 31.0	23.6 ± 12.8		VGB 250 mg/kg	VGB 100 mg/kg	198.3 ± 85.6	69.8 ± 21.0
VGB 250 mg/kg	63.0 ± 44.0	34.3 ± 23.0		VGB 500 mg/kg	VGB 250 mg/kg	206.8 ± 64.6	78.2 ± 17.3
VGB 500 mg/kg	50.6 ± 25.9	37.3 ± 12.6	→	Saline + H ₂ O ₂	VGB 500 mg/kg	229.0 ± 68.5	82.0 ± 14.7
Saline + H ₂ O ₂	169.5 ± 34.1	79.2 ± 10.9*		VGB 100 mg/kg + H ₂ O ₂	Saline + H ₂ O ₂	264.0 ± 34.9	90.7 ± 6.8
VGB 100 mg/kg + H ₂ O ₂	194.6 ± 55.3	88.4 ± 10.0		VGB 250 mg/kg + H ₂ O ₂	VGB 100 mg/kg + H ₂ O ₂	257.5 ± 30.0 (8.8 %)	93.8 ± 5.0
				VGB 500 mg/kg + H ₂ O ₂	VGB 250 mg/kg + H ₂ O ₂	257.0 ± 41.5(9.5 %)	92.5 ± 6.0
					VGB 500 mg/kg + H ₂ O ₂	234.8 ± 55.2 (39.7 %)	88.6 ± 8.7

N = 6-7 animais por grupo.

Índice de Danos: pode variar de 0 (completamente intactas , 100 células × 0) para 400 (com dano máximo de 100 × 4).

Frequência de Danos: foi calculado com base no número de células com cauda versus aqueles sem a cauda .

Um controle positivo : peróxido de hidrogênio (H₂O₂ a 0,25 mM) foi utilizado na condição ex vivo . ≤ p 0,05 em comparação com solução salina (ANOVA , teste de Dunnett) .

b R % (% de redução DI) = [DI Saline + H₂O₂ - DI VGB + H₂O₂] / [DI Saline + H₂O₂ - DI Saline] x 100 .

CONCLUSÃO:

VGB não prejudicou a memória de longo prazo e memória de curto prazo, mas a droga prejudica a exploração e locomoção provavelmente associado ao seu efeito sedativo. Além disso, VGB não induziu danos ao DNA de tecidos do cérebro, sugerindo falta de efeitos neurotóxicos.