Avaliação do efeito de vigabatrina na memória e em parâmetros comportamentais relacionados à neurotoxicidade

Alan Rios Fonseca
Orientador:Patrícia Pereira

***alan_farm@hotmail.com**

Introdução

- **A Vigabatrina (VGB) é um fármaco anticonvulsivante indicado principalmente no tratamento de espasmos infantis e síndrome de West;**
- **Este fármaco tem a capacidade de aumentar os níveis do neurotransmissor GABA no encéfalo, seja pela inibição da enzima metabolizadora do GABA (GABA – transaminase), pela inibição da recaptação deste neurotransmissor pelos astrócitos ou mesmo por estimular a liberação de GABA;**
- **Há diversos relatos e evidências experimentais correlacionando efeitos adversos, como alterações no campo visual e o risco de desenvolver retinopatias com o uso de VGB;**
- **No entanto, poucos estudos têm investigado os efeitos deste fármaco em parâmetros neurotoxicológicos e de cognição.**

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de VGB na aquisição da memória e em parâmetros de neurotoxicidade, locomoção e exploração em ratos.

Métodos

Ratos Wistar machos (~ 250g)

Teste da Esquiva Inibitória

Tratamento:
(gavagem)

Salina
VGB 100 mg/kg
VGB 250
VGB 500

4 horas após →

Treino
- Coloca-se o animal na plataforma;
- Ao descer: choque de 0,5 mA por 2 s
- Observação por 3 min. (registra-se o tempo de latência para descida).

↓ Após 4 horas

Medida da STM
(memória de curta duração)
Re-exposição sem choque

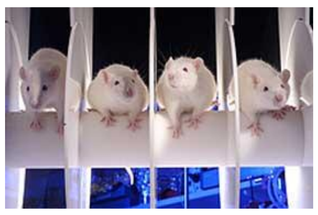
↓ Após 24 horas

Medida da LTM
(memória de longa duração)
Re-exposição sem choque

Teste do Campo Aberto

- 7 dias após o teste da esquiva inibitória, os animais foram novamente submetidos ao mesmo esquema de tratamento.
- 4h após tratamento, os animais foram expostos ao campo aberto durante 5 min.
- Parâmetros registrados:
  - latência para início da locomoção
  - respostas de orientação (levantamentos)
  - número de cruzamentos

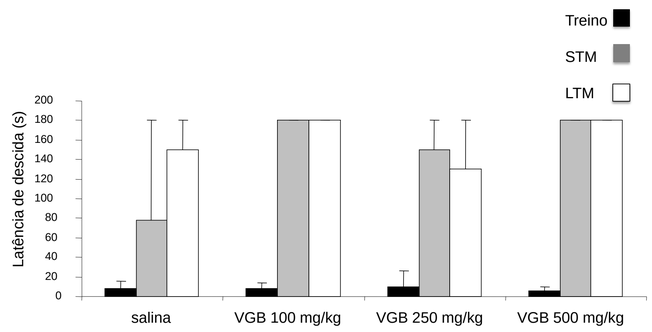
Teste do Rotarod



- Um novo grupo de animais foi testado no rotarod.
- **Seleção:** os camundongos que permaneceram na barra giratória por pelo menos 2 de 3 treinos consecutivos de 120 seg (18 rpm) foram selecionados para o teste.
- **Teste**: 24 horas após a seleção os animais foram tratados e expostos ao rotarod (1 treino de no máx. 60 seg) 30, 60, 90 e 120 min após o esquema de tratamento.
- Parâmetro registrado: latência para queda durante o período de observação de 90 seg em cada um dos tempos de exposição...

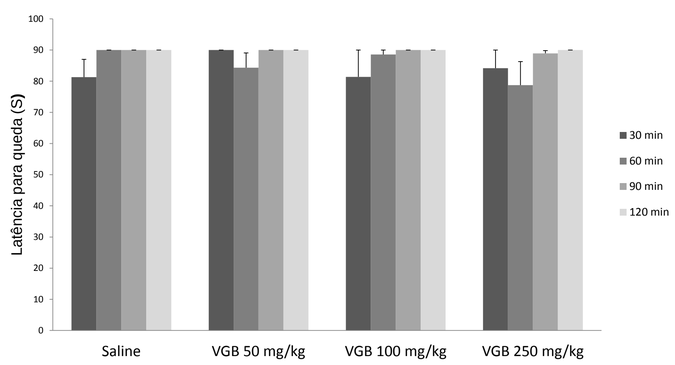
Resultados

Esquiva Inibitória STM e LTM



- ***Efeito da administração de vigabatrina (VGB) na memória de curta duração (STM) e de longa duração (LTM) na tarefa de esquiva inibitória.***
- ***Nenhuma dose de VGB administrada antes do treino afetou a STM ou a LTM comparado ao grupo salina.***
- ***Os dados foram expressos como medianas (intervalos interquartil) e analisados utilizando o teste de Kruskal-Wallis; N = 15 animais por grupo.***

Rotarod



- ***Nenhuma diferença estatística foi observada no tempo de permanência na barra giratória nos animais tratados com VGB (qualquer dose), comparados ao grupo salina.***
- ***A latência (em segundos), expresso como a média ± SEM (n = 6-7). One-way ANOVA.***

Campo Aberto

Fig.(A)

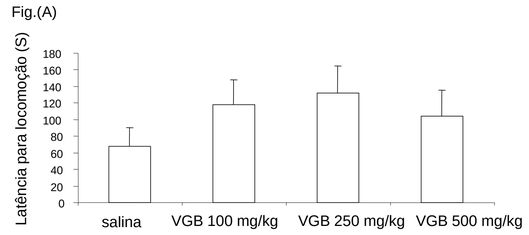


Fig.(B)

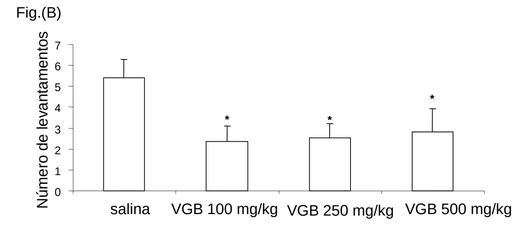
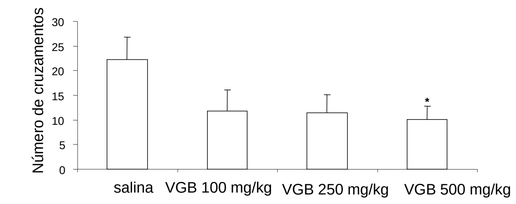


Fig.(C)



- ***Fig (A) latência para iniciar a locomoção; (B) número de levantamentos e (C) número de cruzamentos realizados.***
- ***Não houve diferença significativa entre os grupos tratados com VGB e o grupo salina quanto à latência locomoção;***
- ***Os animais tratados com qualquer uma das doses de VGB apresentaram redução do número de levantamentos ($p < 0.05$);***
- ***O grupo que recebeu VGB 500mg/kg mostrou redução no número de cruzamentos em relação ao grupo salina ($p < 0.05$)***
- ***Os dados foram expressos como média ± SEM. N = 15 animais por grupo. * $p \leq 0,05$ em comparação com o grupo de salina; Teste de ANOVA / de Duncan.***

Conclusões

✓ **VGB não prejudicou significativamente a memória de curta e de longa duração no teste da esquiva inibitória;**

✓ **Nenhuma das doses de VGB testadas prejudicou o equilíbrio dos animais no rotarod, indicando ausência de sintoma de neurotoxicidade neste teste;**

✓ **O prejuízo na exploração e a locomoção dos animais tratados com VGB pode estar relacionado com um efeito sedativo deste fármaco.**

Apoio