

## Introdução

O ácido rosmarínico (AR, ácido O-caffeoil-3,4-diidroxifenil láctico) é um composto hidroxilado de origem natural, sendo um éster de ácido caféico (AC) e de ácido 3,4- diidroxifenil láctico. Primeiramente isolado da espécie *Rosmarinus officinalis*, é encontrado também em uma ampla variedades de plantas que apresentam atividades biológicas, inclusive no sistema nervoso central (SNC) como *Artemisia capillaris*, *Calendula officinalis* L., *Melissa officinalis* e *Salvia officinalis*. O ácido caféico (AC, ácido 3-(3,4-diidroxifenil)-2-propanoico) é considerado o principal metabolito de AR in vivo, justificando a presente investigação de ambos os compostos.

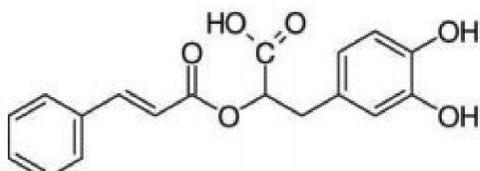


Fig.1-Estrutura do ácido rosmarínico.

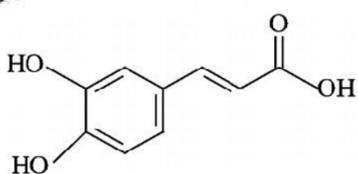


Fig.2-Estrutura do ácido caféico.

## Objetivos

A avaliação antiepileptogênica de AR e AC corresponde a uma investigação sobre atuação destes compostos no sistema gabaérgico, já que fármacos que possuem este mecanismo de ação são importantes contribuintes para o balanço da atividade excitatória e inibitória do SNC, sendo alvos para o desenvolvimento de novos anticonvulsivantes.

## Metodologia

Um dos modelos experimentais para investigação neurofarmacológica de novos anticonvulsivantes é o modelo *kindling*, caracterizado por repetidas administrações de um estímulo elétrico ou químico, que na intensificação progressiva da atividade de apreensão gera convulsões generalizadas.

O modelo *kindling* oferece a oportunidade de investigar as mudanças associadas às crises, proporcionando uma abordagem aceitável para quantificar epileptogênese.

A avaliação do efeito de AR e AC sobre convulsões foi através da indução do estado *kindling* por pentilenotetrazol (PTZ, um antagonista do receptor de GABA-A) administrado via subcutânea 30 min. após a administração via intraperitoneal das drogas testadas.

Foram utilizados diazepam (DZP, agonista dos receptores GABA-A; 1mg/kg) e vigabatrina (VGB, um inibidor de GABA-T; 600mg/kg) como controles positivos; tres diferentes doses de AR (1, 2 e 4mg/kg); tres diferentes doses de AC (1, 4 e 8mg/kg); e salina como controle negativo. As drogas testadas e controle foram aplicadas paralelamente ao desenvolvimento do estado "kindling" para a investigação da atividade antiepileptogênica. As administrações ocorreram a cada 3 dias, totalizando 6 tratamentos (16 dias).

Após a administração de PTZ os animais foram observados durante 30 min. onde se caracterizou o comportamento convulsivo de acordo com a seguinte escala:

- (0) sem comportamento convulsivo;
- (1) solavancos mioclônicos;
- (2) convulsões clônicas nos membros superiores < 3 seg.;
- (3) convulsões clônicas nos membros superiores > 3 seg.;
- (4) convulsões generalizadas e expressão de exposição tônica;
- (5) morte.

## Resultados e discussão

Efeito da administração de AR e AC em camundongos submetidos ao *kindling* induzido por PTZ.

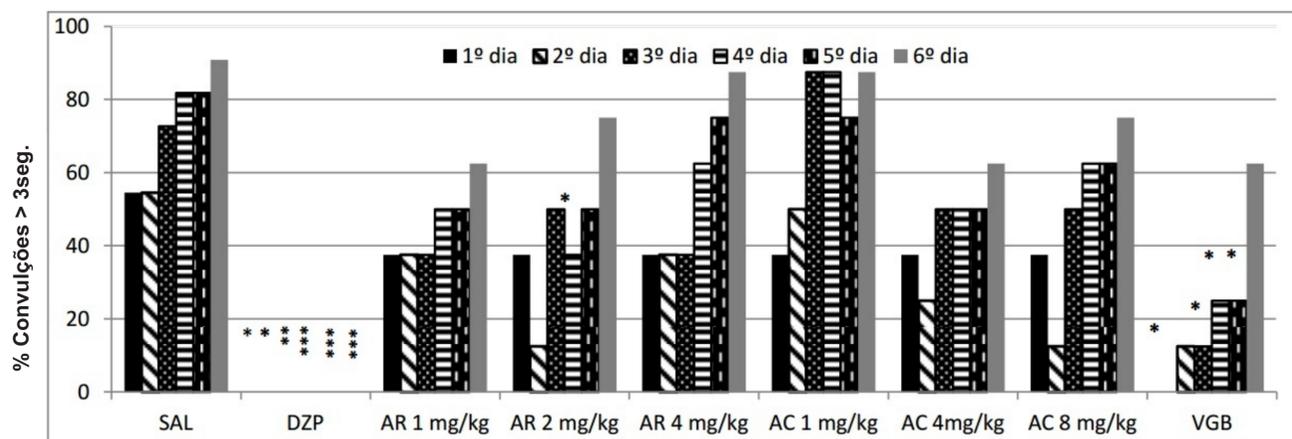


Fig. 3 - % de convulsões clônicas induzidas por PTZ em camundongos tratados com AR ou AC. Diazepam 1mg/kg (DZP) e vigabatrina 600mg/kg (VGB) foram utilizadas como controle positivo. Todos os resultados foram comparados com o grupo controle negativo salina (SAL). PTZ (50mg/Kg, s.c.) foi administrado em cada dia de tratamento 30 min. após a administração das drogas via i.p. N= 8 -10 animais/grupo (\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001; Teste Exato de Fisher).

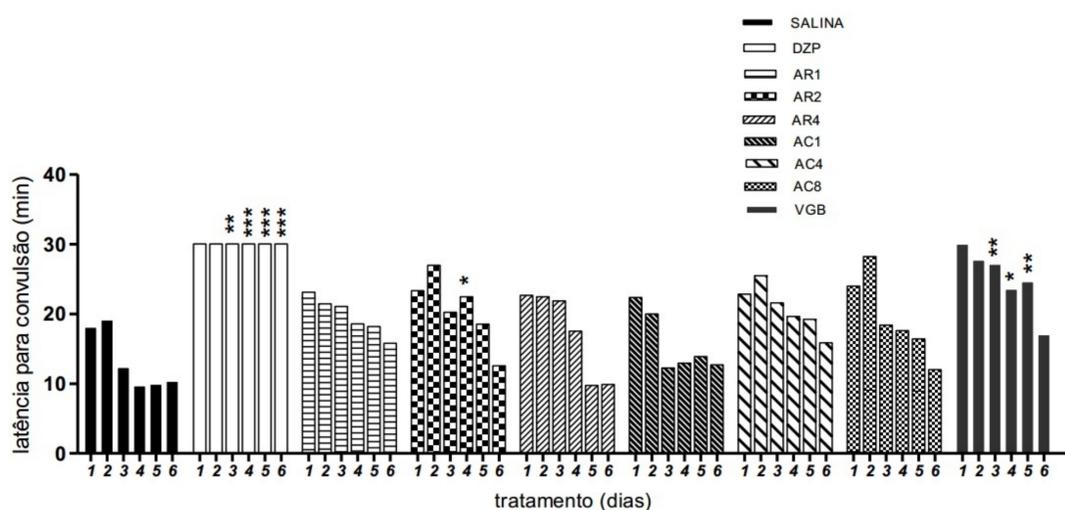


Fig.4 - Latência para 1ª convulsão clônica induzida por PTZ em camundongos tratados com AR ou AC. Diazepam 1mg/kg (DZP) e vigabatrina 600mg/kg (VGB) foram utilizadas como controle positivo. Todos os resultados foram comparados com o grupo controle negativo salina (SAL). PTZ (50mg/Kg, s.c.) foi administrado em cada dia de tratamento 30 min. após a administração das drogas via i.p. N= 8 -10 animais/grupo (\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001; ANOVA de 2 vias seguido de teste de Bonferroni, resultados expressos como média±EPM).

Não foi identificado em AR e AC, nas doses testadas, a capacidade de prevenir convulsões induzidas por PTZ, tanto no limiar das convulsões como na latência para a primeira convulsão. Pode-se ver que a dose de AR 2mg/kg obteve uma resposta pequena e mais relevante que as outras, porém essa atividade não se manteve nos outros dias de tratamento, sugerindo a ausência de efeito protetor destas drogas neste modelo.

## Referências

- AVOLI M., CURTIS, M. GABAergic synchronization in the limbic system and its role in the generation of epileptiform activity. *Progress in Neurobiology*, v. 95, p. 104-132, 2011.; AWAD, R. et al. Bioassay-guided fractionation of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research*, v. 23, n. 8, p. 1075-1081, 2009.; BRUM, L.F.S.; ELISABETSKY, E. Antiepileptogenic properties of phenobarbital: behavior and neurochemical analysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 67, p. 411-416, 2000; DE OLIVEIRA, P.A., LINO, F.L., CAPPELARI S.E., DA SILVA BRUM, L.F., PICADA, J.N., PEREIRA, P. Effects of gamma-decalolactone on seizures induced by PTZ-kindling in mice. *Exp Brain Res*, v. 187, p. 161-166, 2008; PEREIRA, P. et al. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid. *Pharmacological Research*, v. 52, p. 199-203, 2005; PEREIRA, P. et al. Neuropharmacological analysis of caffeic acid in rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, v. 99, p. 374-378, 2006; TAKEDA, H. et al. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 449, n.3, p. 261-267, 2002.