

ESTUDO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBCRÔNICA DA BUSPIRONA EM CAMUNDONGOS NO MODELO DE EPILEPSIA INDUZIDO POR PILOCARPINA

Paula Benvindo Ferreira (bolsista do PIBIC/CNPQ), Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI)

INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal é uma doença crônica que pode interferir em inúmeros aspectos sociais e psicológicos do paciente (Dodrill, 2004). O modelo de epilepsia induzido por pilocarpina é uma importante neuropatologia de interesse para a saúde pública devido à sua alta prevalência. Durante as convulsões induzidas por pilocarpina pode ser observado um aumento no nível de 5-HT no hipocampo dos camundongos. Os níveis elevados de 5-HT e de seu metabólito, o ácido 5-hidroxiindolacético, são fatores patogênicos que podem estar associados com o estresse oxidativo observado em várias patologias do sistema nervoso central, incluindo a epilepsia. O estresse oxidativo é um dos mecanismos de morte celular induzido por crises convulsivas. A buspirona apresenta efeitos antidepressivos e ansiolíticos devido a sua capacidade de estimular receptores 5-HT_{1A}. As convulsões são relacionadas ao estresse oxidativo e a neurotoxicidade. Considerando-se que o agonista do receptor 5-HT_{1A} pode exercer efeitos benéficos sobre as defesas antioxidantes, o presente estudo objetivou avaliar a influência de buspirona sobre o estresse oxidativo causado por convulsões induzidas por pilocarpina.

MATERIAL E MÉTODOS

Os efeitos subcrônicos da administração oral de buspirona sobre o estresse oxidativo foram observados em camundongos *Swiss* adultos machos no modelo de convulsão induzido por pilocarpina (400 mg/kg, i.p., P400). Quarenta animais foram divididos em 4 grupos. O primeiro grupo foi tratado com solução salina 0,9% (v.o., n=10, grupo controle). O segundo grupo foi tratado com pilocarpina 400 mg/kg (n=10, grupo P400). Os animais que faziam parte do terceiro grupo foram tratados com buspirona 5 mg/kg (v.o., n=10; grupo BUSP) durante 14 dias consecutivos. Já os animais do quarto grupo foram tratados com buspirona 5 mg/kg (v.o.) durante 14 dias consecutivos, e 30 min após a última administração de BUSP, receberam P400 (n=10, grupo BUSP + P400). Após o período de tratamento os animais foram observados durante 1 hora e em seguida eutanasiados para remoção do hipocampo para análises neuroquímicas.

RESULTADOS

Os animais tratados com dose elevada de pilocarpina apresentaram convulsões tônico-clônicas generalizadas (100%), que progrediram para o estado de mal epilético (EME). Durante a primeira hora de observação, apresentaram sinais colinérgicos periféricos (SCP), tais como miose, piloereção, cromodacriorréia, salivação, diarreia, diurese, e também movimentos estereotipados (ME), envolvendo o aumento da atividade de roer, coçar, mastigar e wet-dog shakes (ato de sacudir – semelhante a um cachorro molhado). Após a administração de

pilocarpina, a instalação da primeira convulsão ocorreu em $7,90 \pm 1,68$ min. Todos os animais pré-tratados com buspirona selecionados para este estudo foram observados por 1 h após a injeção de pilocarpina e manifestaram alterações no comportamento, tais como SCP (100%), tremores (73%), ME (73%), convulsões (55%) e EME (100%). Os resultados mostram que durante o período do tratamento não se observou sinais de toxicidade ou morte, uma vez que foram semelhantes aos valores do grupo controle (Tabelas 1 e 2). Em relação ao número de mortes dos animais em cada grupo observado, foi visto que no grupo BUSP + P400 que 54% dos camundongos morreram e que no grupo P400 todos os animais morreram. Nos animais tratados somente com buspirona não foram observadas mudanças comportamentais.

Tabela 1: Efeitos do pré-tratamento com buspirona nas alterações comportamentais durante as convulsões induzidas por pilocarpina

Grupos	SCP (%)	ME (%)	Tremores (%)	Convulsões (%)	EME (%)
P400	100	100	100	100	100
BUSP + P400	100	100	73 ^a	55 ^a	55 ^a
BUSP	00	00	00	00	00

^ap<0,001, vs pilocarpina (Teste do Qui-quadrado).

Tabela 2: Efeito do pré-tratamento com buspirona nas latências para instalação da primeira convulsão (LIPC) e do estado de mal epiléptico (LIEME) após convulsões.

Grupos	LIPC (min)	LIEME (%)	Taxa de Mortalidade (%)
P400	$7,90 \pm 1,68$	$14,95 \pm 1,57$	100
BUSP + P400	$17,4 \pm 1,53^a$	$24,17 \pm 3,49^a$	54 [*]
BUSP	00	00	00

As latências foram expressas como a Média \pm E.P.M. em minutos (min) do número de animais usados nos experimentos, enquanto que, a taxa de mortalidade foi expressa em percentagem.

^ap<0,001, quando comparado ao controle (ANOVA e teste t-Student-Neuman-Keuls como *post hoc* teste); *p<0,001, quando comparado ao grupo controle (Teste do qui-quadrado).

No grupo tratado com P400 houve um aumento significativo na peroxidação lipídica e nos níveis de nitrito. No hipocampo dos animais, o pré-tratamento com buspirona e que 30 minutos após receberam P400 foi observada uma redução significativa do nível de peroxidação lipídica (65%) e nitrito (85%), bem como aumento da atividade da enzima catalase e superóxido dismutase (58%) quando comparados com o grupo pilocarpina. A administração via oral durante 14 dias com buspirona reduziu a ocorrência de comportamento convulsivo. Tendo como base os resultados, podemos sugerir que o pré-tratamento com BUSP não produz efeitos tóxicos no Sistema Nervoso Central de camundongos, uma vez que não foi desencadeada nenhuma morte, bem como aumentou a latência para primeira convulsão, diminuiu a taxa de mortalidade e o número de animais que convulsionaram e que progridem para o EME e que a

buspirona exerceu efeitos anticonvulsivantes associados com a inibição do desenvolvimento do estresse oxidativo sugerindo o potencial uso terapêutico do seu uso no tratamento da epilepsia.

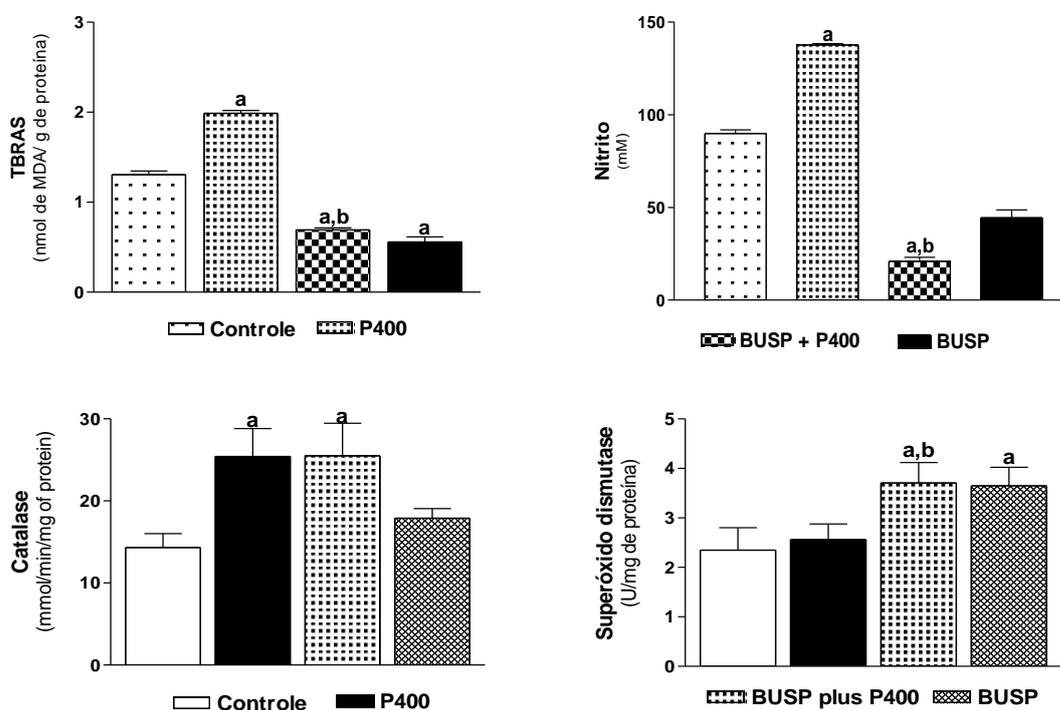


Figura 1: Níveis de peroxidação lipídica e conteúdo de nitrito e atividade das enzimas catalase e superoxide dismutase (SOD) no hipocampo de camundongos pré-tratados com buspirona de forma subcrônica no modelo de convulsão induzido por pilocarpina.

Os resultados representam a média ± EPM do número de animais usados nos experimentos. Para análise estatística foram usados ANOVA e teste t-Student-Neuman-Keuls como post hoc teste. ^ap<0,001, quando comparado ao controle; ^bp<0,001, quando comparado ao grupo P400.

A relação entre as enzimas e a remoção dos radicais livres foi encontrada na epilepsia e espécies reativas derivadas do oxigênio têm sido relacionadas à neurodegeneração induzida pela convulsão. Tem sido sugerido que as convulsões induzidas por pilocarpina são mediadas por um aumento no estresse oxidativo. As pesquisas atuais têm sugerido que os compostos antioxidantes podem dar algum nível de neuroproteção contra a neurotoxicidade das convulsões em nível celular (Militão et al., 2009; Peroutka, 1988). Outro estudo sugere que uma elevação na formação de radicais livres pode ser acompanhada de um aumento compensatório das atividades das enzimas antioxidantes. Além disso, o hipocampo durante as convulsões, pode ser particularmente sensível ao estresse oxidativo por causa de seus altos níveis de 5-HT que induzem a formação de radicais livres (Gaspar et al., 2003) e por causa das defesas antioxidantes reduzida. O modelo de epilepsia induzido por pilocarpina têm sido extensivamente analisado, uma vez que, exibe convulsões recorrentes espontâneas e podem esclarecer muitas das alterações vistas na epilepsia do lobo temporal de humanos.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que o pré-tratamento com a buspirona aumenta a latência para primeira convulsão, diminui a taxa de mortalidade e o número de animais que convulsionaram e progridem para o EME. Sendo assim, podemos sugerir que a buspirona pode apresentar um efeito anticonvulsivante contra as convulsões induzidas por pilocarpina e com base nesses fatos, pode ser usada como uma droga anticonvulsivante, provavelmente através da modulação de atividades enzimáticas e antioxidantes cerebrais. Além disso, um aumento na atividade das enzimas antioxidantes, com uma redução na formação de radicais livres, produz uma diminuição significativa na susceptibilidade às convulsões induzidas por pilocarpina, resultados que sugerem que a buspirona pode apresentar um efeito anticonvulsivante contra as convulsões induzidas por pilocarpina. Estudos futuros devem ser realizados para melhor esclarecer seu mecanismo de ação.

REFERÊNCIAS

- DODRILL, C.B. Neuropsychological effects of seizures. **Epilepsy & Behavior**, v. 5, p. S21–S24, 2004.
- GASPAR, O.; CASES, L. Maroteaux, The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics, **Nat. Rev. Neurosci.** v. 4, p. 1002–1012, 2003.
- MILITÃO, G.C.G.; FERREIRA, P.M.P.; FREITAS, R.M. Effects of lipoic acid on oxidative stress in rat striatum after pilocarpine-induced seizures. **Neurochem. Int.** v. 56, p. 16-20, 2009.
- PEROUTKA, S.J. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. **Ann. Rev. Neurosci.** v. 7, p. 45-48, 1988.

Palavras-chaves: Buspirona. Convulsões. Estresse Oxidativo. Hipocampo. Pilocarpina.