



AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DO PLUMIERIDEO NA CONVULSÃO INDUZIDA POR PENTILENOTETRAZOL EM PEIXE-ZEBRA ADULTO

Richard Alexandre Lehmkuhl, Julia de Lima Vargas da Silva, Angela Malheiros, Ana Elisa Gonçalves, Marcia Maria de Souza.

Ciências Biológicas e da Saúde
Farmacologia - Neuropsicofarmacologia

A epilepsia é um distúrbio neurológico comum caracterizado por crises recorrentes que culminam em várias alterações neurocomportamentais e neuroquímicas. Aproximadamente 65 milhões de pessoas sofrem com epilepsia, o que pode levar a distúrbios psicossociais e até a morte. O tratamento é variado, mas os fármacos disponíveis exibem muitos efeitos adversos levando a não adesão do tratamento. Além disso, existem tipos de epilepsia onde o tratamento é refratário. Desta forma a busca por alvos farmacológicos efetivos e seguros é uma constante. As plantas medicinais têm sido utilizadas nos tratamentos das epilepsias. Seus fitoconstituintes podem ser utilizados como fitofármacos. O plumierídeo é iridóite obtido das partes aéreas de *Allamanda cathartica* correspondendo 90% do perfil fotoquímico da planta que atua como neuromodulador, ansiolítico e antidepressivo. Além disso, o plumierídeo apresenta atividade antioxidante intrínseca, contribuindo para suas ações benéficas no Sistema Nervoso Central. O objetivo desse estudo foi avaliar se o pré-tratamento com plumierídeo exerce efeito protetor contra alterações comportamentais e oxidativas induzidas por pentilenotetrazol, parâmetros relacionados ao estresse no tecido neural de Zebrafish (*Danio rerio*). Os protocolos experimentais foram submetidos ao Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA - UNIVALI) sendo aprovados com o parecer 017/21. Os peixes (machos e fêmeas adultos de 4 meses de idade), N = 10, foram pré-tratados com plumierídeo (0.1, 1 e 10mg/L) (40 min) e expostos a 20mM de pentilenotetrazol (20 min) para analisar os comportamentos semelhantes a convulsões. Como controle positivo, outro grupo foi previamente tratados com 75µM de Diazepam. Os animais foram filmados sendo os seguintes comportamentos avaliados na forma de escores: 0 - Natação na área inferior do tanque; 1 - Aumento da atividade de natação e movimentos operculares; 2 - Movimentos erráticos e natação rajada; 3 - Natação circular no topo do tanque; 4 - Comportamento semelhante a convulsão clônica (contração muscular anormal, natação em saca-rolhas); 5 - Comportamento semelhante a uma convulsão tônica (perda de postura corporal no fundo do tanque). Também foi avaliado a percentagem de mortalidade induzida pelo pentilenotetrazol até 24hrs após sua exposição. Ao final dos experimentos os animais foram eutanasiados por método de resfriamento, seus cérebros coletados e preparados para experimentos bioquímicos de estresse oxidativo. Foram avaliados os efeitos dos tratamentos sobre a atividade das enzimas oxidativas Superóxido Dismutase, Catalase e Glutadiona S-transferase. Também foi avaliado os efeitos dos tratamentos sobre a peroxidação lipídica. Somente as concentrações (0.1, e 1 mg/L) de plumierídeo testadas promoveram diminuição da intensidade das crises nos primeiros 150s. É importante ressaltar que 0,1mg/L de



plumierídeo atenuou os escores comportamentais semelhantes a convulsões, diminuiu intensidade das convulsões, reduziu a frequência de convulsões do tipo clônicas (escore 4) e aumentou a latência para pontuação 4. Plumierídeo (0,1 e 1,0 mg/L) também preveniram o estresse oxidativo nos peixes, diminuindo a peroxidação lipídica e aumentando a atividade de proteínas oxidativas. plumierídeo também exerceu efeito neuroprotetor inibindo a percentagem de mortalidade induzida por pentilenotetrazol. Diferente de observado no grupo diazepam, o plumierídeo não afetou a atividade geral de natação dos peixes. Os dados em conjunto sugerem que, o plumierídeo atenua comportamentos semelhantes a convulsões induzidas por pentilenotetrazol e estresse oxidativo cerebral em Zebrafish sugerindo o envolvimento de mecanismos antioxidantes na neuroproteção. Os dados apontam o plumierídeo como potencial alvo terapêutico para epilepsia.

Palavras-chave: Plumierideo, Zebrafish, Convulsão, Pentilenotetrazol (PTZ).
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC / CNPq/ UNIVALI