

## Introdução

A epilepsia é uma desordem neurológica caracterizada por crises epilépticas recorrentes associadas a alterações comportamentais e neuroquímicas. Apesar dos avanços nas descobertas de novos fármacos antiepilépticos, muitos pacientes permanecem refratários aos tratamentos existentes. Na busca por novos tratamentos, a pregabalina é um fármaco desenvolvido recentemente que tem se destacado na clínica com seu amplo espectro de indicações. Com base nesse fármaco, modificamos a estrutura química da pregabalina, resultando em um derivado chamado GABA-capróico.

## Objetivo

O objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos comportamentais do pré-tratamento com pregabalina e GABA-capróico frente a crises epilépticas induzidas por pentilenotetrazol (PTZ) no modelo de peixe-zebra adultos.

## Métodos

**Comitê de ética:** Procedimentos aprovados pelo CEUA (protocolo número 27006).

**Animais:** Peixes adultos com idade entre 4 e 6 meses, machos e fêmeas.

## Modificações químicas

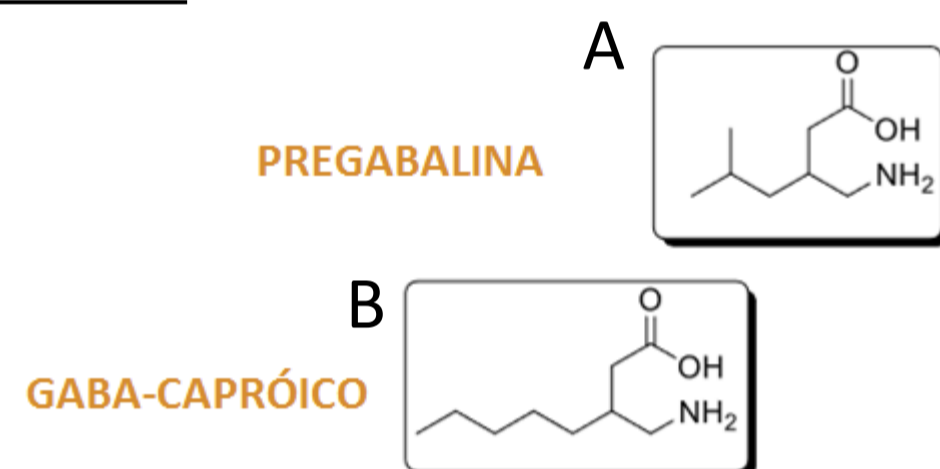


Figura 1. Estruturas químicas (A) pregabalina e (B) o derivado nomeado GABA-capróico.

## Tratamentos:

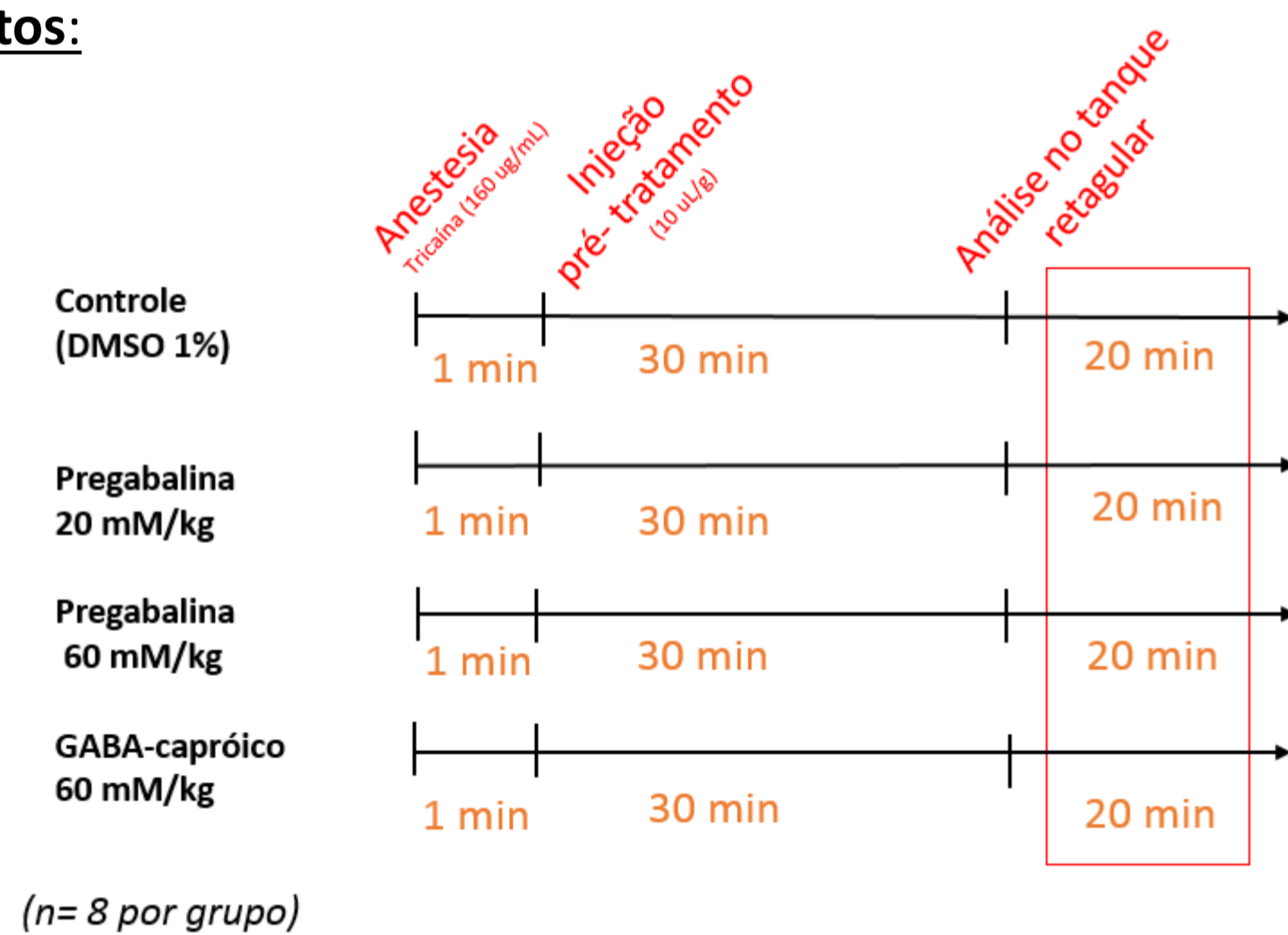


Figura 2. Protocolo experimental (n=8 para cada grupo). Os animais foram pré-tratados com pregabalina (20, 60 mM/kg) ou GABA-capróico (60 mM/kg) dissolvidos em DMSO 1% via injeção intraperitoneal. Após 30 min, os animais foram transferidos para aquários retangulares que continham pentilenotetrazol na concentração de 10 mM no qual tiveram o comportamento gravado por 20 min e foram avaliados através de estágios descritos na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização em estágios da crise epiléptica induzida por pentilenotetrazol em zebrafish adulto

ESTÁGIOS	FENÓTIPO COMPORTAMENTAL
0	Nado curto principalmente no fundo do aquário
1	Aumento na atividade natatória e alta frequência no movimento opercular
2	Bursts, movimentos de direita e esquerda, movimentos erráticos
3	Movimentos circulares
4	Convulsão clônica com alguns eventos tônicos breves
5	Perda de postura, queda ao fundo do aquário e convulsão tônica com clônicos curtos
6	Morte

## Resultados

### Perfil comportamental dos animais imersos em PTZ:

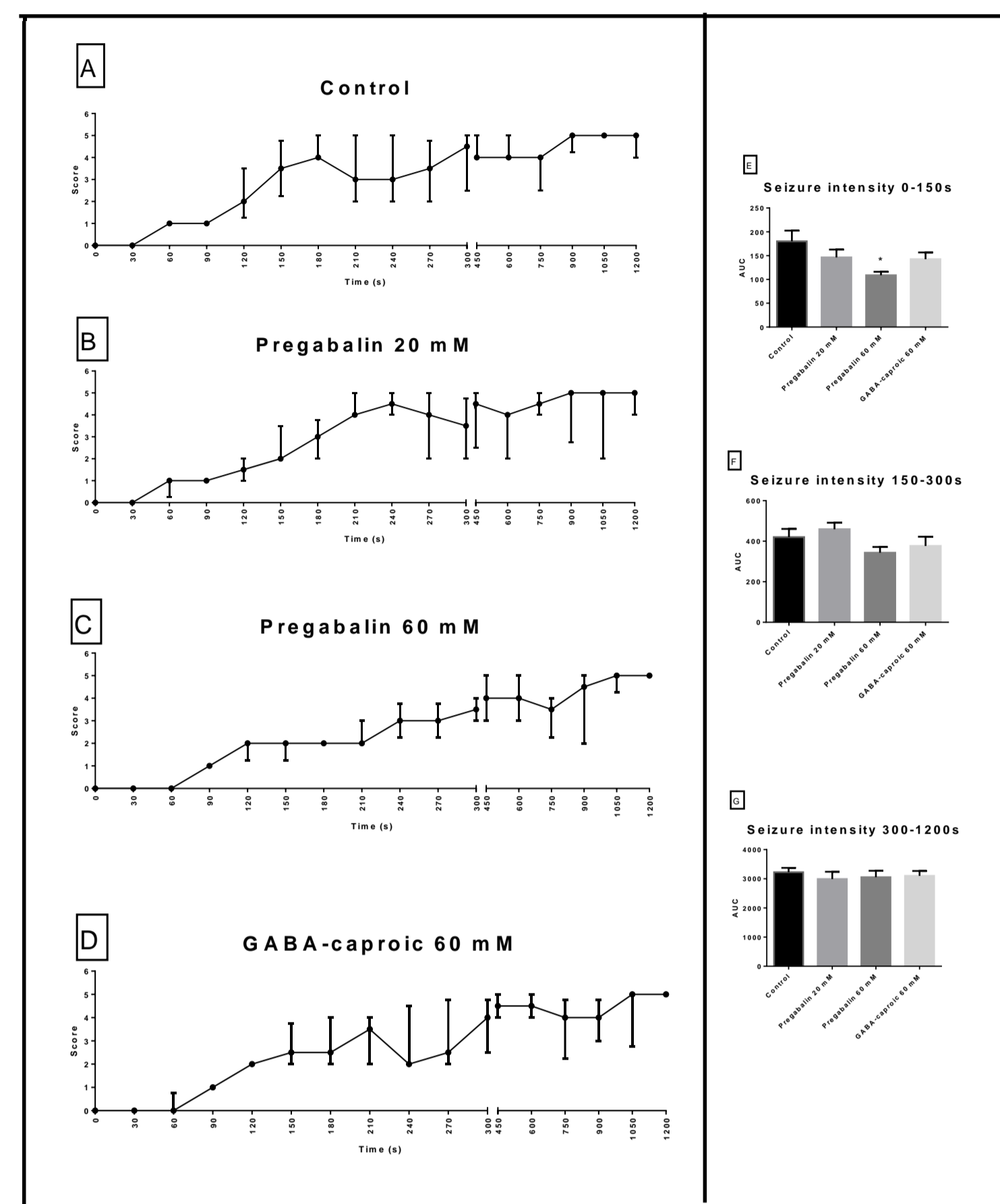


Figura 2. Perfil comportamental das convulsões induzidas por PTZ (n=8). Estágios da convulsão (apenas o mais alto atingido em cada intervalo) durante os 20 min para os grupos controle (A), pregabalina 20 mM (B), pregabalina 60 mM (C), GABA-capróico 60 mM (D). **Intensidade de crise epiléptica.** A intensidade foi dividida em três momentos distintos: 0 -150 (E), 150 - 300 (F), e 300 - 1200 segundos (G) obtido pela área sob a curva de estágios de cada tratamento. **Estatística:** dados das figuras A,B,C,D representados por mediana  $\pm$  intervalo interquartil. Dados das figuras E,F,G estão representados pela média  $\pm$  E.P.M e analisados por ANOVA de uma via seguido por pós-teste Bonferroni. \* indica diferença estatística entre os grupos controle e tratados. Em ambas análises  $p \leq 0.05$  foi considerado significativo.

### Frequência acumulada:

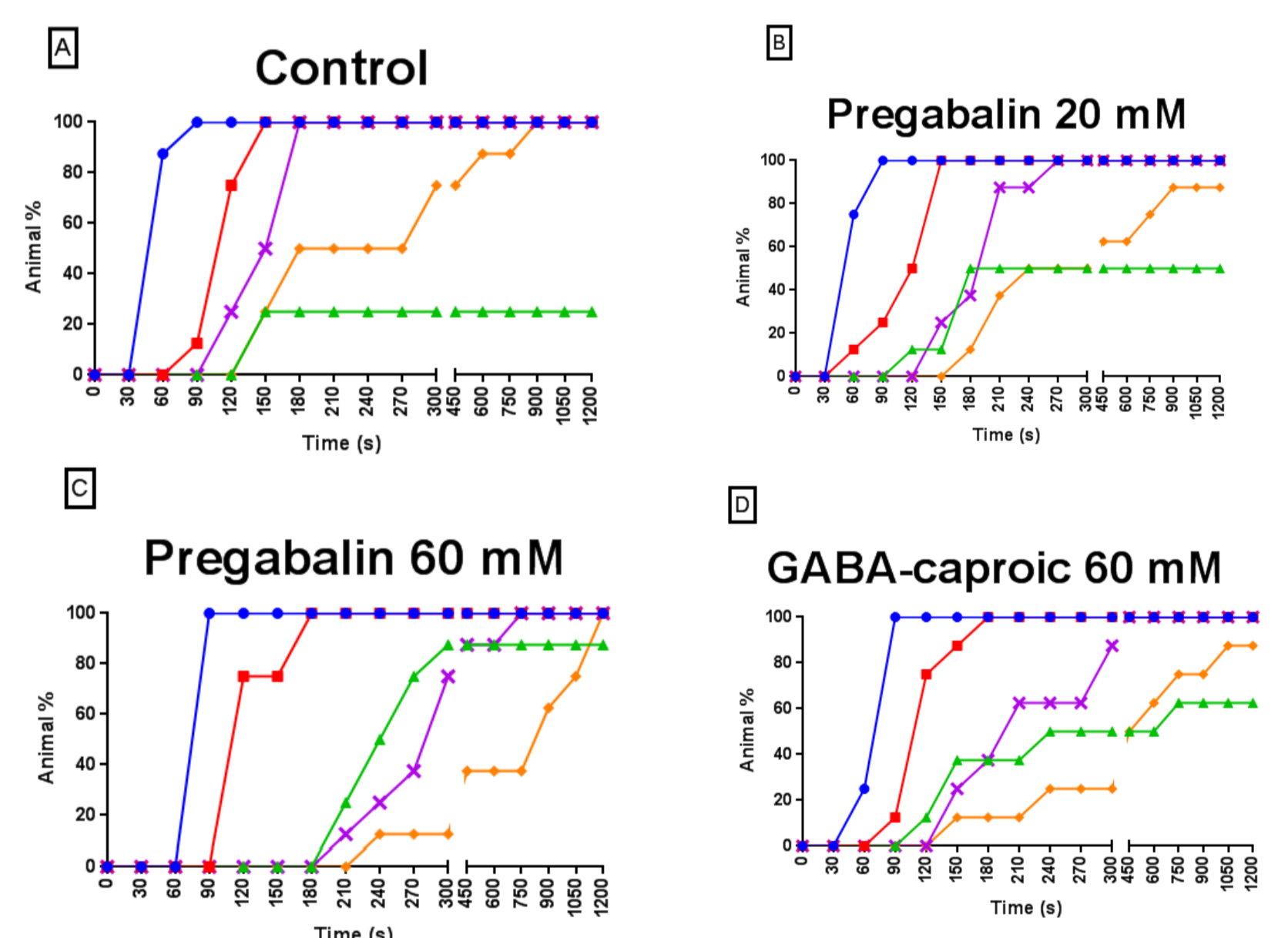


Figura 3. Frequência acumulada. % dos animais que atingiram os estágios (0 a 5) durante os 1200s para cada tratamento: controle (A), pregabalina 20 mM/kg (B), pregabalina 60 mM/kg (C), GABA-capróico 60 mM/kg (D).

### Latência

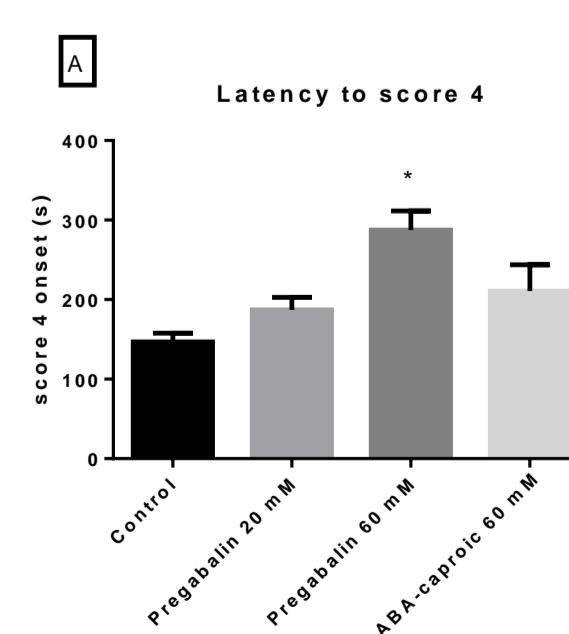


Figura 4. Latência para o estágio 4 dos grupos controle, pregabalina 20 mM/kg, pregabalina 60 mM/kg e GABA-capróico 60 mM/kg. **Estatística:** Dados representados pela média  $\pm$  E.P.M e analisados por ANOVA de uma via seguido por pós-teste Bonferroni. \* indica diferença estatística entre os grupos controle e tratados. Em ambas análises  $p \leq 0.05$  foi considerado significativo.

## Conclusão

A análise dos dados demonstraram que a pregabalina é capaz de diminuir a severidade das crises e a latência para a convulsão clônica na concentração de 60 mM/kg. A pregabalina na dose de 20 mM/kg e o GABA-caproico 60 mM/kg tendem a diminuir a intensidade da crise e a latência para a convulsão clônica, mas não apresentam diferença estatística significativa; portanto, mais testes com o derivado GABA-capróico são necessários