

USO COMBINADO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTIPSICÓTICOS SOBRE A LOCOMOÇÃO ESPONTÂNEA E A DOSAGEM DA GLICEMIA

PINTO, LUCIMAR MARQUES¹; MARTEN, THAIS³; DA SILVA, ADRIANA LOURENÇO^{1, 2}

¹PPGGBIO, Universidade Federal de Pelotas- lucmpinto@hotmail.com

² Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas – adrilourenco@gmail.com

³ Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas- thsmarten@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico e debilitante, cujo diagnóstico é baseado na presença de sintomas como delírios, alucinações, discurso incoerente e comportamento desorganizado ou catatônico, embotamento de emoções e prejuízo cognitivo, os quais geralmente surgem na adolescência ou início da vida adulta.

Muitas hipóteses foram propostas para explicar o mecanismo da esquizofrenia, sendo que a idéia hoje mais aceita – uma revisão da hipótese dopaminérgica clássica – enuncia uma hiperatividade nas projeções dopaminérgicas da via mesolímbica, combinada com hipoestimulação da via mesocortical.

As drogas antipsicóticas clássicas utilizadas para tratar esquizofrenia, têm em comum a capacidade de antagonizar receptores dopaminérgicos pós-sinápticos. Os antipsicóticos típicos ou clássicos, como Haloperidol, apresentam efeitos extrapiramidais, pouco ou nenhum efeito no controle de sintomas negativos, são mais acessíveis para a população de baixa renda e, de modo geral, não há melhora significativa das funções cognitivas.

Na década de 1960 foram introduzidos na prática clínica os antipsicóticos atípicos (ex: clozapina), os quais não exibem tantos efeitos extrapiramidais. Alguns autores sugerem que a diminuição dos efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos atípicos pode estar relacionada com a sua possível ação anti-inflamatória ao suprimir fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucina (IL) -6 (SUGINO et al., 2009).

Contudo, um grupo considerável de pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com antipsicóticos atípicos, e continuam utilizando os antipsicóticos clássicos apesar dos efeitos extrapiramidais. O uso de anti-inflamatórios poderia auxiliar estes pacientes, ao minimizar ou mesmo impedir o aparecimento destes efeitos adversos. Dentre os vários anti-inflamatórios de uso clínico, encontramos os inibidores seletivos da COX-2 (ex.: Nimesulida), que se destacam por apresentarem a vantagem de não alterar os fatores de defesa no trato gastrointestinal, importante ação quando administrado cronicamente.

Deste modo, o objetivo deste trabalho é verificar o efeito combinado do anti-inflamatório inibidor seletivo da COX-2 (Nimesulida) e antipsicótico típico (Haloperidol) sobre a locomoção e glicemia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 30 camundongos machos CF1 com 1 mês de idade, no início do tratamento crônico. Os animais (N=4-5) foram divididos inicialmente em 4 grupos e tratados com: Salina (NaCl 0,9%); Tween 1%(v/v); Haloperidol 7 mg/kg,

Haloperidol 14 mg/kg. As administração foram diárias via intraperitoneal (ip) para os controles (Salina e Tween). Os grupos Haloperidol decanoato receberam uma solução de liberação prolongada por via intramuscular-IM (Haldol® - Janssen-Cilag), a uma dose de 7 mg/kg, equivalente à 0,1 mg/kg/dia, e 14mg/kg, equivalente à 0,2 mg/kg/dia, do Haloperidol não conjugado (FACHINETTO et al., 2005). Após 6 semanas os grupos foram re-divididos para o tratamento adicional com o anti-inflamatório Nimesulida. Sendo os grupos tratados com: Salina X Salina, Tween 1% X Nimesulida (20mg/kg, ip), Haloperidol 7mg/kg X Salina; Haloperidol 7mg/kg X Nimesulida; Haloperidol 14mg/kg X Salina; Haloperidol 14mg/kg X Nimesulida. Na 9ª semana realizamos a dosagem de glicemia sérica, e na 11ª semana a atividade locomotora espontânea (Figura 1).

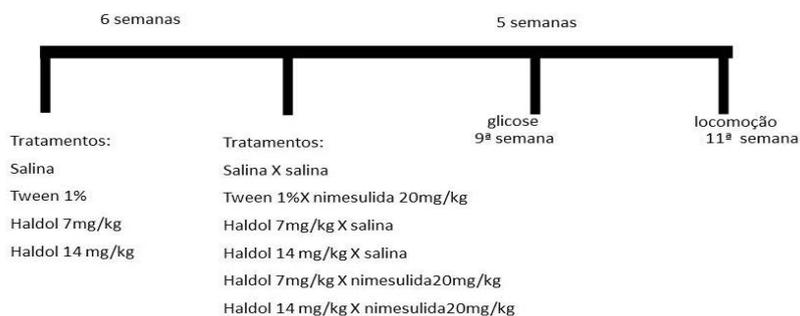


Figura 1. Desenho Experimental.

Atividade Locomotora Espontânea:

O método adaptado de CREESE et al. (1976) avalia a atividade locomotora dos animais no campo aberto (50 x 60 x 60 cm), dividido em quadrantes iguais. Após os tratamentos, os animais foram colocados individualmente na caixa e contados os números de quadrantes percorridos por 5 minutos.

Dosagem de glicemia:

Foi determinada a glicemia nos animais em jejum, utilizando Accu-Check Active (Roche), retirando sangue da cauda dos animais. Tal dosagem foi feita na 9ª semana de tratamento.

Os resultados foram analisados pela ANOVA seguido de DUNCAN. Resultados foram expressos em média ± erro padrão (E.P).

Este projeto possui aprovação do CEEA- UFPel nº10602.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

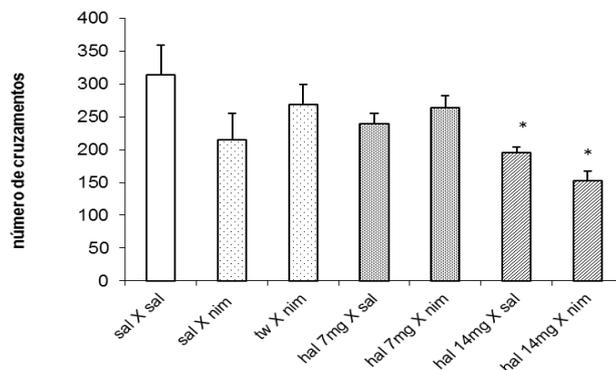


Figura 2. Efeito do Haloperidol e da Nimesulida na locomoção espontânea dos camundongos. SAL= salina (NaCl 0,9%); NIM= nimesulida (20 mg/kg) IP; TW= tween 1%; HAL= haloperidol 7 e 14mg/kg, IM. N= 4 ou 5. * P< 0,05 em relação ao controle. Dados expressos em média ± E.P, analisados pela ANOVA seguido de DUNCAN.

No teste de locomoção, verificamos, como esperado, a redução da atividade locomotora do grupo Haloperidol 14mg/kg X Salina (Figura 2). Contudo, esta redução não foi revertida no grupo que recebeu Nimesulida (Haloperidol 14mg/kg X Nimesulida). Com relação à análise da dosagem de glicemia sérica, os grupos que receberam Haloperidol 14mg/kg X Nimesulida, Haloperidol 7mg/kg X Salina e Haloperidol 14mg/kg X Salina apresentaram uma diminuição na dosagem glicêmica comparada ao controle. Contudo, notamos uma reversão da hipoglicemia com a administração de Nimesulida, grupo Haloperidol 7mg/kg X Nimesulida (Figura 3).

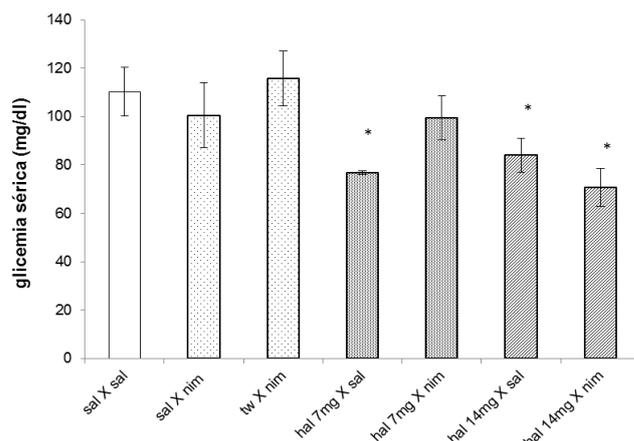


Figura 3. Efeito do Haloperidol e da Nimesulida na dosagem de glicemia sérica em camundongos. SAL= salina (NaCl 0,9%); NIM= nimesulida (20mg/kg) IP; TW= tween 1%; HAL= haloperidol 7 e 14mg/kg, IM. N= 4 ou 5. * P< 0,05 em relação ao controle. Dados expressos em média ± E.P, analisados pela ANOVA seguido de DUNCAN.

Tais resultados evidenciam a diminuição da locomoção que é o principal efeito adverso (dependente da dose) relacionado com a administração crônica de haloperidol. A diminuição da glicemia sérica pode estar relacionada ao aumento nos níveis de insulina em jejum (LIN *et al.* 2006). Contudo, os resultados demonstraram

que a nimesulida, nas doses empregadas, somente conseguiu reverter a hipoglicemia em jejum nos grupos que receberam Haloperidol 7mg/kg.

4. CONCLUSÃO

Neste estudo, confirmamos a presença dos efeitos extrapiramidais e a diminuição da glicemia com o tratamento crônico. Entretanto, observamos que a Nimesulida somente conseguiu reverter a hipoglicemia no grupo que recebeu a dose mais baixa de Haloperidol. Este resultado pode ser devido ao número pequeno de animais por grupo. Deste modo, continuaremos analisando a interação de haloperidol e nimesulida em novos experimentos.

Apoio PROAP e FAPERGS.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CREESE, I.; BURT, DR.; SNYDER, SH. DA receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. **Science**, n.192, p.481-483. 1976.
- FACHINETTO, R.; BURGER, ME.; WAGNER, C.; WONDRACEK, DC.; BRITO VB.; NOGUEIRA CW.; FERREIRA, J.; ROCHA, JB. High fat diet increases the incidence of orofacial dyskinesia and oxidative stress in specific brain regions of rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v.81, n.3, p.585-592. 2005.
- LIN, EJ.; LEE NJ.; SLACK, K.; KARL, T.; DUFFY, L.; O'BRIEN, E.; MATSUMOTO, I.; DEDOVA, I.; HERZOG, H.; SAINSBURY, A. Distinct endocrine effects of chronic haloperidol or risperidone administration in male rats. **Neuropharmacology**, v.51, n.7-8, p.1129-1136. 2006
- SUGINO, H.; FUTAMURA, T.; MITSUMOTO, Y.; MAEDA, K.; MARUNAKA, Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.33, n.2, p.303-307. 2009