

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GENOTÓXICAS E MUTAGÊNICAS DA LACOSAMIDA EM CAMUNDONGOS

OLIVEIRA, João Denis Medeiros de¹; LAZZAROTTO, Letícia²; PEREIRA, Patrícia³; SOUSA, Torres de Jayne⁴; PICADA, Jaqueline Nascimento⁵.

Palavras-chave: Lacosamida; pentilenotetrazol; mutagenicidade; epilepsia.

A lacosamida é um medicamento antiepilético, aprovado como terapia adjuvante no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária em adultos. Seu mecanismo de ação não está claramente entendido, porém é focado no aumento da inativação lenta de canais de sódio dependentes de voltagem, um mecanismo facilitado pela proteína mediadora da resposta de colapsina-2. Apresenta um perfil farmacocinético favorável, como rápida absorção oral e biodisponibilidade em torno de 100%, além de um baixo potencial de interações medicamentosas, melhorando a adesão do paciente. O objetivo desse trabalho é avaliar danos ao DNA utilizando o teste cometa e micronúcleos em camundongos submetidos ao modelo de *kindling* por PTZ (pentilenotetrazol) tratados e não tratados com lacosamida. Os animais foram divididos em 06 grupos. Cada tratamento consistiu em uma administração em dias alternativos por um período de 11 dias, totalizando seis tratamentos. Os animais receberam injeções ip. de solução salina e DZP (2mg/kg), 30 min antes dos estímulos subconvulsivos (PTZ 50mg/kg,s.c.). O LCM (20, 30 e 40 mg/kg) foi administrado por gavagem uma hora antes dos estímulos subconvulsivos. Após a injeção de PTZ, camundongos foram colocados individualmente em câmaras de observação acrílicas por 30 min e apreensão comportamental foi observada pela escala adaptada de Racine (da Silva et al., 1998): 0 = comportamento noconvulsivo; 1 = empurrões de curta duração; 2 = convulsões clônicas do membro anterior com duração menor que 3 s; 3 = convulsões clônicas do membro anterior com duração superior a 3 s; 4 = crise tônico-clônica; 5 = morte. A ocorrência de convulsões clásticas no membro superior com duração superior a 3 segundos e a latência na primeira crise também foram observadas em cada dia de administração do PTZ. Após o último tratamento, os animais foram eutanasiados e amostras de hipocampo, medula óssea e sangue periférico foram coletadas para análise. Na avaliação do sangue periférico, não houve diferença nos valores de DI ou DF entre os grupos estudados. No hipocampo, o grupo PTZ+Sal demonstrou valores DI ($p < 0.001$) e DF ($p < 0.05$) maiores que o grupo Sal+Sal, indicando indução de dano no DNA. Os grupos PTZ+Lac 20mg/kg e PTZ+Lac 30mg/kg, assim como o grupo PTZ+DZP,

¹ João Denis Medeiros de Oliveira aluno do curso de Ciências Biológicas da Universidade Luterana do Brasil – ULBRA. - joaodenis@gmail.com

² Leticia Lazzarotto aluna na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS- leti.lazzarotto@gmail.com.

³ Patrícia Pereira professora na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS- patipere@yahoo.com.br.

⁴ Jayne Torres de Sousa aluna na Universidade Luterana do Brasil – jtdsousa13@gmail.com

⁵ Jaqueline Nascimento Picada Professora na Universidade Luterana do Brasil- jaqueline.picada@ulbra.br.

usado como controle do modelo de indução de convulsões por PTZ, demonstraram DI menor que o grupo PTZ+Sal. Não houve diminuição significativa no valor DI no grupo tratado com a maior dose de Lacosamida (grupo PTZ+Lac 40mg/kg) em relação ao grupo PTZ+Sal. Ao avaliar as células da medula óssea, não houve diferença estatística na relação EPC/ENC dos grupos tratados em comparação ao grupo Sal+Sal, indicando que os tratamentos não foram tóxicos à medula óssea. As frequências de micronúcleo nos EPC também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos, demonstrando que o PTZ por si e as combinações de PTZ+Lacosamida e PTZ+Diazepam não induziram mutações cromossomais. Nas condições do estudo, a lacosamida mostrou efeito protetor contra danos ao DNA causado pelo PTZ no modelo de *kindling*. Este efeito ocorreu somente no hipocampo. Não houve alterações na frequência de micronúcleos entre os diferentes grupos estudados, indicando que os tratamentos não induziram mutações cromossômicas.