

Cafeína melhora o transporte de GABA no estriado de Ratos Espontaneamente Hipertensos (SHR)

¹de-Moura, P., ¹Valli, T. R., ⁴Ritter, M. N. M. F., ¹Martins, R.S., ¹Borges-Martins, V. P. P., ²Reis, R.A.M., ³Manhães, A.C., ¹Kubrusly, R.C.C.

¹Laboratório de Neurofarmacologia - UFF, Niterói, Brasil

²Laboratório de Neuroquímica - UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

³Laboratório - UERJ, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Laboratório de Enteropatógenos, Microbiologia Veterinária e de Alimentos – UFF, Niterói, Brasil

Introdução: O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Esses sintomas podem ser tratados com psicoestimulantes como o metilfenidato e cafeína (CAF). O principal mecanismo de ação da CAF é o antagonismo não-seletivo de receptores de adenosina (subtipos A₁R e A_{2A}R), que estão presentes em diversos sistemas de sinalização, incluindo o GABAérgico. Nosso objetivo é avaliar se a CAF é capaz de modular a circuitaria GABAérgica no estriado do SHR em comparação com ratos Wistar.

Métodos: Foram utilizados ratos Wistar e SHR de ambos os sexos após 21 dias pós-natais, sendo realizado o isolamento do corpo estriado para os experimentos neuroquímicos (captação e liberação de [³H]-GABA, AMPc e Western Blot para GAT-1 e A1R), estando de acordo com o comitê de ética da UFF, nº CEUA 865/2016. Os dados foram analisados no programa Prisma 6 e são expressos como média±erro padrão da média (EPM), p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O tratamento com 50µM de No-711 (bloqueador GAT-1), e as condições experimentais de sem sódio (S/Na) e baixa temperatura (8°C) reduziram os níveis de captação de [³H]-GABA nos grupos Wistar (CTRL: 0,24±0,02, n=4; No-711: 0,08±0,01, n=4; S/Na: 0,03±0,01, n=4; 8°C: 0,02±0,004, n=4; pmol/mg/h) e SHR (CTRL: 0,1±0,01, n=3; No-711: 0,02±0,01, n=3; S/Na: 0,01±0,01, n=3; 8°C: 0,01±0,01, n=3; pmol/mg). O tratamento com 200µM de CAF não altera a captação de [³H]-GABA no grupo Wistar (CAF: 0,2±0,02; n=4; pmol/mg) em relação ao controle, enquanto no grupo SHR foi observado aumento na captação de [³H]-GABA (CAF: 0,1±0,01; n=6; pmol/mg). O tratamento com 0,1µM de CHA reduziu os níveis de captação de [³H]-GABA no SHR (CHA: 0,1±0,003, n=6), e o efeito da CAF foi impedida pela pré-exposição ao agonista do receptor A1 (CHA+CAF: 0,1±0,01, n=4, pmol/mg). O tratamento com CAF aumentou os níveis de liberação de [³H]-GABA no SHR em comparação ao seu nível basal (CTRL: 2,43±0,35, n=5; CAF: 6,8±0,5, n=7; liberação de GABA (%)), não foi observada diferença significativa no Wistar (CTRL: 5,4±0,5; CAF: 7,3±1,23, n=4; liberação de GABA (%)); o mesmo foi observado para os níveis de cAMP (Wistar: CTRL: 9,0±3,3, n=6; CAF: 4,7±1,1, n=6; CHA: 9,1±4,2, n=6; CHA+CAF: 5,5±1,7, n=6. SHR: CTRL: 7,0±1,6, n=9; CAF: 15,4±2,2, n=6; CHA: 4,9±1,3, n=7; CHA+CAF: 8,9±1,3, n=6; pmol/mg). O tratamento com 10µM de H89 (bloqueador da PKA) e H89+CAF levou à redução significativa na captação de [³H]-GABA em relação aos níveis basais nos ratos Wistar (H89: 0,1±0,02, n=6; H89+CAF: 0,1±0,01, n=5; pmol/mg) e no SHR (H89: 0,1±0,01, n=9; H89+CAF: 0,1±0,003, n=9; pmol/mg).

Conclusão: Os níveis de captação e liberação de GABA mostraram-se reduzidos no SHR quando comparados com os ratos Wistar, sugerindo hipofunção da circuitaria GABAérgica que pode ser recuperada pela CAF. Esta recuperação mediada pela CAF é dependente do antagonismo de A1R e da sinalização de AMPc.