

EFEITOS BIOQUÍMICOS SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DE RATOS WISTAR SUBMETIDOS A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) COMO FORMA DE TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA

OTÁVIO GARCIA MARTINS¹; PRISCILA CENTENO CRESPO² GIOVANA DUZZO GAMARO³; IRACI LUCENA DA SILVA TORRES⁴; CLARA CAMACHO REIS⁵; IZABEL CRISTINA CUSTÓDIO DE SOUZA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – otvmartins@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – priscrespo@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – ggamaro@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul – iracitorres@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas– clinhacla@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – belcustodio20@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática, uma condição de dor crônica complexa, normalmente advém de um dano ao sistema somatossensorial, o qual, em alguns casos, pode gerar sintomas relacionados ao aumento da atividade nervosa, como hiperalgesia, alodínia e dor espontânea. (TREDEE et al., 1999, FLORIO et al., 2009). Tais quadros têm alto impacto na vida moderna: perda de desempenho profissional.

Os métodos não invasivos de estimulação do cérebro vêm sendo estudados no manejo de sintomas neuropsiquiátricos, principalmente quando intervenções farmacológicas falham. Mais especificamente, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem o potencial de ser uma ferramenta efetiva no tratamento de desordens neurológicas. O seu mecanismo consiste na modulação da excitabilidade cortical – despolarizando (ativando) ou hiperpolarizando (inibindo) os circuitos neurais, correspondendo à estimulação anodal e à catodal, respectivamente (NITSCHE et al., 2000). Essa técnica modifica as áreas subjacentes aos eletrodos e também áreas distantes – provavelmente devido a interconexões primárias (LANG et al., 2005).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma neurotrofina que desempenha um papel crucial na neuroplasticidade e está relacionado a alterações às conexões sinápticas e a fenômenos de neurodegeneração (Kar et al., 2013). Acredita-se que o ETCC possa alterar as concentrações de BDNF nas estruturas neurais e modular respostas a estímulos como a dor neuropática crônica (AYACHE et al., 2016; KNOTKOVA et al., 2013; VOLZ et al., 2016).

2. METODOLOGIA

Ratos machos Wistar de 30 dias foram randomizados por peso em 6 grupos, sham total (ST), sham sham (SS), sham estimulado (SE), lesionado total (LT), lesionado sham (LS) e lesionado estimulado (LE). Após randomização, os animais foram submetidos ao procedimento de indução de constrição do nervo ciático da pata posterior direita conforme modelo de Bennett and Xie (1988). Com a dor estabelecida por 14 dias, os animais foram submetidos por um protocolo de 8 dias de tratamento com ETCC (ADACHI, 2015) a 20 minutos de estimulação com corrente de 0.5µA. Os resultados foram obtidos através da coleta do córtex pré-frontal do animal e posterior ensaio com anticorpos específicos para BDNF.

Já a análise estatística foi realizada através de ANOVA de uma via, seguida da aplicação de um teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após 14 dias da indução da lesão, os animais dos grupos LT, LS e LE apresentaram um limiar de dor significativamente menor comparado aos grupos ST, SS, SE, $p < 0,001$.

Os animais apresentaram um aumento do limiar de dor no grupo LE comparado aos grupos LT e LS, 24h após o tratamento, demonstrando efeito do tratamento a curto prazo, $P < 0,05$.

Os níveis de BDNF do córtex pré-frontal não apresentaram diferença estatística entre o grupo LE e os grupos LT e LS, possivelmente porque os efeitos de ETCC aumentaram o limiar de dor neuropática (grupo LE) em comparação com os grupos LT e LS em curto prazo (24 horas após o final do ETCC), mas não em longo prazo (7 dias após o tratamento). Os ratos foram eutanasiados 8 dias após o término do tratamento, de modo que os efeitos do ETCC não permaneceram nesses ratos.

O BDNF é amplamente distribuído no cérebro humano e desempenha um papel importante na estrutura e função neuronal de suporte (Soltész et al., 2014) e um papel variado no desenvolvimento (Cheeran et al., 2008). Desta maneira, não é possível descartar o papel dessa neurotrofina na modulação da dor devido a este resultado.

4. CONCLUSÕES

O ETCC não foi capaz de modificar os valores do BDNF a nível cortical nos parâmetros quantitativos e qualitativos estabelecidos previamente. No entanto, não se pode descartar o papel do BDNF nos processos de plasticidade neural nesta região cerebral, visto que esse parece ter um efeito a curto prazo. Portanto, mais estudos devem ser realizados a fim de elucidar os mecanismos desse processo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Treede, R., Kenshalo, D., Gracely, R., Jones, A., 1999. The cortical representation of pain. **Pain** 79, 105–111.
- 2 – Florio, S.K., Loh, C., Huang, S.M., Iwamaye, A.E., Kitto, K.F., Fowler, K.W., 2009. Disruption of nNOS-PSD95 protein–protein interaction inhibits acute thermal hyperalgesia and chronic mechanical allodynia in rodents. **British Journal of Pharmacology**. 158, 494–506.
- 3 – Nitsche, M.A., Paulus, W., 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**. 527, 633–639.
- 4 – Lang, N., Siebner, H.R., Ward, N.S., Lee, L., Nitsche, M.A., Paulus,W., et al., 2005. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? **European Journal of Neuroscience**. 22, 495–504.
- 5 – Ayache SS, Palm U, Chalah MA, et al (2016) Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. **Front Neurosci** 10:1–12.
- 6 – Knotkova H, Portenoy RK, Cruciani RA (2013) Transcranial direct current stimulation (tDCS) relieved itching in a patient with chronic neuropathic pain. **Clin J Pain** 29:621–2.
- 7 – Volz MS, Farmer A, Siegmund B (2016) Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. **Pain** 157:429–37.
- 8 – Soltész F, Suckling J, Lawrence P, et al (2014) Identification of BDNF sensitive electrophysiological markers of synaptic activity and their structural correlates in healthy subjects using a genetic approach utilizing the functional BDNF Val66Met polymorphism. **PLoS One**.
- 9 – Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al (2008) A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. **J Physiol** 586:5717–5725