

EFEITOS BIOQUÍMICOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) EM RATOS WISTAR JOVENS SUBMETIDOS A UM MODELO DE CONSTRIÇÃO CIÁTICA CRÔNICA

CLARA CAMACHO DOS REIS¹; OTÁVIO GARCIA MARTINS²; PRISCILA CENTENO CRESPO³; GIOVANA DUZZO GAMARO⁴; IRACI LUCENA DA SILVA TORRES⁵; IZABEL CRISTINA CUSTÓDIO DE SOUZA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – clinhacla@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – otvmartins@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – priscrespo@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – ggamaro@yahoo.com.br

⁵Universidade Federal do Rio Grande do Sul – iracitorres@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – izabel.souza@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A dor crônica possui grande impacto psicossocial, sendo correlacionada com uma maior prevalência de distúrbios do sono, sintomas ansiosos e humor deprimido, sendo que naqueles pacientes com dor neuropática os índices de depressão podem alcançar 32% (KAWAI, 2017). Além disso, são gastos nos Estados Unidos da América entre 560 e 635 bilhões de dólares por ano com repercussões diretas e perdas salariais em razão da dor crônica (PIZZO, 2012).

Em razão dessas importantes repercussões, várias técnicas alternativas vêm sendo testadas na tentativa de melhor manejar esses quadros dolorosos, dentre os quais a estimulação transcraniana com corrente contínua (ETCC) tem apresentado bons resultados no tratamento de diversas afecções dolorosas crônicas, como fibromialgia (KHEDR, 2017), dor visceral por carcinoma hepatocelular (IBRAHIM, 2017) e dor neuropática por esclerose múltipla (AYACHE, 2016). A ETCC funciona através da formação de potenciais de ação, de novos circuitos neurais e da obliteração de circuitos pré-existentes, sendo que essa neuroplasticidade parece ser dependente da ativação de receptores n-metil-d- aspartato (NMDA) (FRITSCH, 2010). Além disso, a ETCC parece ter a capacidade de modular a liberação de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (DA SILVA MOREIRA, 2016).

O BDNF é uma neurotrofina sabidamente relacionada com a fisiologia da dor neuropática, a qual age sobre receptores NMDA. Essa modulação ocorre na vigência de lesão neuropática, por meio da liberação, pela micróglia, de BDNF, o qual promove hiporregulação das vias gabaérgicas através dos receptores tipo A (GABA_A) (COSTIGAN, 2009).

Embora já existam evidências da eficácia da ETCC no alívio da dor crônica, pouco se sabe sobre os seus mecanismos de ação e sobre seus efeitos em organismos em neurodesenvolvimento. Ademais, o grande impacto da dor neuropática sobre aspectos psicossociais e as promissoras perspectivas da ETCC sobre o tratamento da dor crônica, fazem com que o objetivo desse estudo tenha sido avaliar os efeitos bioquímicos da ETCC sobre ratos Wistar jovens submetidos a um modelo de constrição do nervo ciático, por meio de dosagem de BDNF na medula espinhal.

2. METODOLOGIA

Para esse estudo foram utilizados 60 ratos machos Wistar de 30 dias, os quais foram randomizados em 6 grupos: Sham lesão-controle ETCC (SC), sham lesão-sham ETCC (SS), sham lesão-ETCC (SE), lesionado-controle ETCC (LC), lesionado-sham ETCC (LS) e lesionado-ETCC (LE). Para obtenção do modelo de constrição crônica do nervo ciático os animais foram submetidos ao protocolo de BENNET; XIE (1988), no qual o nervo foi amarrado com categut 4-0. Os animais do grupo sham passaram pelo mesmo procedimento cirúrgico sem a realização da amarradura do nervo. Após 14 dias da operação, os animais passaram por um protocolo de 8 dias de tratamento com ETCC (ADACHI, 2015), no qual os ratos tratados foram diariamente submetidos a 20 minutos de estimulação com corrente de $0.5\mu\text{A}$, por meio da colocação de dois eletrodos: o cátodo posicionado na região interorbital e o ânodo na região parietal média. Enquanto os ratos sham passavam pelo mesmo processo, sem que a bateria fosse conectada aos eletrodos, portanto nenhuma corrente era transmitida.

Oito dias após a última sessão de ETCC, os ratos sofreram eutanásia e a medula foi excisada e acondicionada a -80°C até ser processada. As leituras de BDNF foram realizadas pelo método de ELISA com anticorpos específicos para BDNF. Os dados foram avaliados estatisticamente utilizando análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida da aplicação do teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos mostraram uma redução dos níveis de BDNF na medula espinhal no grupo LE em relação ao grupo LC ($p < 0,05$) após tratamento com ETCC por oito dias. Além disso, houve equiparação estatística entre os grupos LE e SS.

Esses resultados são novos na literatura sob o ponto de vista que é a primeira vez que se avaliaram os impactos da ETCC no tratamento de dor neuropática em animais em neurodesenvolvimento. Outros estudos, utilizando o mesmo modelo de dor neuropática, avaliaram os níveis de BDNF em ratos adultos tratados com a ETCC. Os autores encontraram um aumento nos níveis BDNF medular no grupo lesionado e tratado, concomitantemente, obteve-se melhora do desempenho dos animais tratados em testes comportamentais de ansiedade (FILHO, 2016).

4. CONCLUSÕES

A partir desse estudo foi possível relacionar o tratamento com ETCC à redução do BDNF medular de ratos jovens com constrição do nervo ciático. Embora ainda sejam necessários mais estudos para o esclarecimento do mecanismo de ação da ETCC no tratamento da dor neuropática.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAWAI, K; KAWAI, A.T.; WOLLAN, P; YAWN, B.P. Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. **Family Practice**, Oxford, v.34, n. 2, 2017.
2. PIZZO, P.A.; CLARK, N.M. Alleviating suffering 101 – Pain relief in the United States. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 366 n. 3 p. 197-199, 2012.
3. KHEDR, E. M.; OMRAN, E. A. H.; ISMAIL, N. M.; EL-HAMMADY, D. H.; GOMA, S. H.; KOB, H; GALAL, H; OSMAN, A. M.; FARGHALY, H. S. M. ; KARIM; A. A.; AHMED, G. A. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. **Brain Stimulation**, New York, NY, v. 10, n. 5, p. 893-901, 2017.
4. IBRAHIM, N. M.; ABDELHAMEED, K. M.; KAMAL, S. M. M.; KHEDR, E. M. H.; KOTB, H.I.M. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex on Visceral Pain in Patients with Hepatocellular Carcinoma. **Pain Medicine**, Oxford, v.18, n. 7, 2017.
5. AYACHE, S. S.; PALM, U.; CHALAH, M.A.; AL-ANI, T.; BRIGNOL, A.; ABDELLAOUI, M; DIMITRI; D.; SOREL, M; CRÉANGE, A; LEFAUCHEUR, J.P. Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v.10, p.147, 2016.
6. FRITSCH, B; REIS, J; MARTINOWICH, K.; SCHAMBRA, H. M.; JI, Y.; COHEN, L. G.; LU, B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 66, n. 2, p. 198–204, 2010.
7. DA SILVA MOREIRA, S. F.; DE SOUZA, A.; DE OLIVEIRA, C; SCARABELOT, V. L.; FREGNI, F.; CAUMO, W.; TORRES, I.L. Transcranial direct current stimulation (tDCS) neuromodulatory effects on mechanical hyperalgesia and cortical BDNF levels in ovariectomized rats. **Life Science**, Oxford, NY, v. 145, p. 233-239, 2015.
8. COSTIGAN, M.; SCHOLZ, J.; WOOLG, C. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. **Annual reviews of neuroscience**, Palo Alto, v. 32, p. 1-32, 2009.
9. BENNETT, G.J.; XIE, Y.K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. **Pain**, Amsterdam, v. 33, n.1, p. 87–107, 1988.
10. ADACHI, L.S; CAUMO, W.; LASTE, G.; FERNANDES, L.; RIPOLL, J.; DE SOUZA, A.; FREGNI, F.; TORRES, I. L. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1489, p. 17–26, 2012.
11. FILHO, P. R.; VERCELINO, R.; CIOATO, S. G.; MEDEIROS, L. F.; DE OLIVEIRA, C.; SCARABELOT, V. L.; SOUZA, A.; ROZISKY, J. R. QUEVEDO ADA, S.; ADACHI, L. N.; SANCHES, P. R.; FREGNI, F.; CAUMO, W.; TORRES, I. L. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 64, p. 44-61, 2016.