



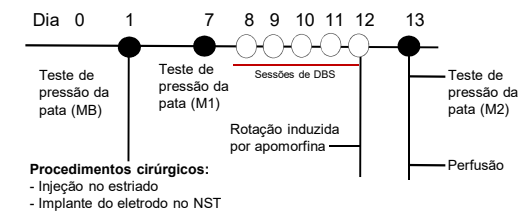
Introdução e objetivo

❖ A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa causada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal, gerando sintomas motores e não-motores¹. A dor é um dos principais sintomas não-motores da DP atingindo entre 40 e 85% dos pacientes²; porém, é frequentemente negligenciada levando a uma deteriorização da qualidade de vida desses indivíduos. O tratamento da DP é eminentemente sintomático e evolui negativamente gerando complicações extremas. Nesta fase o padrão ouro de tratamento é a estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) do núcleo subtalâmico (NST). A DBS-NST é capaz de melhorar os sintomas de dor da DP; porém, os mecanismos nos quais ela atua precisam ser melhor elucidados.

❖ Nosso objetivo foi avaliar o papel da DBS-NST na resposta nociceptiva e na ativação de neurônios e células da glia espinais em ratos submetidos a modelo experimental de DP.

Metodologia

Desenho experimental



Grupos experimentais:

- Salina não implantado
- 6-OHDA não implantado
- 6-OHDA implantado não-estimulado (DBS OFF)
- 6-OHDA implantado estimulado (DBS ON)

Figura 1. Diagrama do procedimento experimental. 6-OHDA: 6-hidroxidopamina; DBS: estimulação cerebral profunda; MB: medida basal; M1: medida 1; M2: medida 2.

➤ **Animais:** ratos Wistar machos (200-250 g).

➤ **Indução do modelo de DP:** Sob anestesia, os animais foram injetados com 12 µg de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) ou salina (0,9%) no estriado esquerdo e implantados com eletrodos no NST esquerdo.

➤ **DBS:** Após uma semana da cirurgia, os animais foram estimulados (DBS ON) por 5 dias (2 h/dia, 130 Hz, 60 µs).

➤ **Avaliação da resposta nociceptiva:** Teste de pressão de pata traseira³.

➤ **Avaliação do comportamento motor:** Rotação assimétrica induzida por apomorfina (1 mg/Kg, s.c.)⁴.

➤ **Imunoistoquímica:** Avaliação da imunoreatividade (IR) para tirosina hidroxilase (TH, enzima precursora de dopamina) na substância negra e para Iba-1 (marcador microglial), GFAP (marcador astrocitário) e Egr-1 (marcador de núcleo neuronal ativado) na coluna posterior da medula espinal (CPME).

Resultados

I. Caracterização do modelo experimental de DP

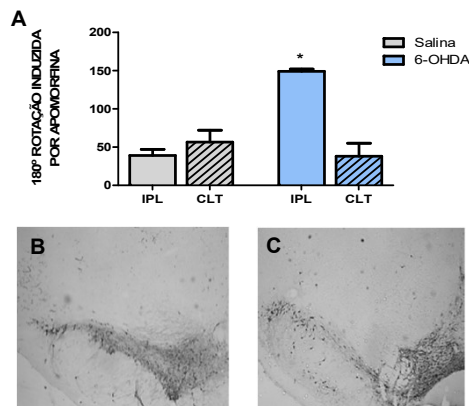


Figure 2. Teste de rotação induzido por apomorfina evidenciando o comportamento de rotação assimétrica em animais 6-OHDA (A) IPL: ipsilateral à lesão, CL: contralateral à lesão. Fotomicrografias representativas do animal salina (B) e 6-OHDA (C) demonstrando uma menor IR-TH nos animais 6-OHDA.

II. DBS reverte a hipernocicepção induzida pelo modelo de DP

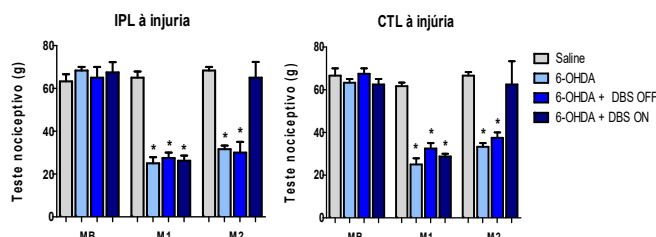


Figura 3. Teste de pressão da pata esquerda (A) e direita (B) de animais salina, 6-OHDA, 6-OHDA+DBS OFF e 6-OHDA+DBS ON, antes da cirurgia (medida basal, MB), 7 dias após a lesão (medida 1, M1) e 13 dias após a lesão (medida 2, M2). *p < 0,05 quando comparado a MB.

III. DBS inibe a marcação astrocitária e microglial na CPME de ratos lesionados

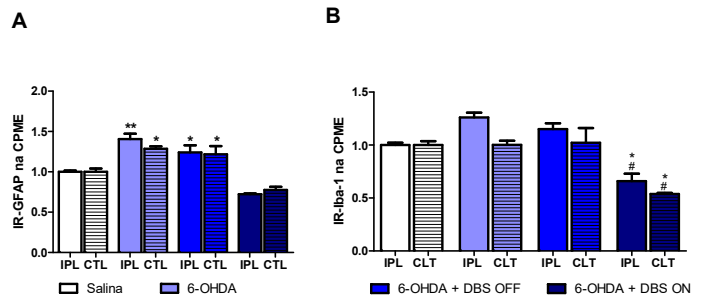


Figura 4. Quantificação da imunoreatividade (IR) para GFAP (A) e Iba-1 (B) na CPME de animais lesionados e controle. IPL: ipsilateral à lesão; CTL: contralateral à lesão. *p < 0,05; **p < 0,01 quando comparado aos animais salina, #p < 0,05 quando comparado aos animais 6-OHDA.

IV. DBS inibe a ativação neuronal na CPME em ratos lesionados

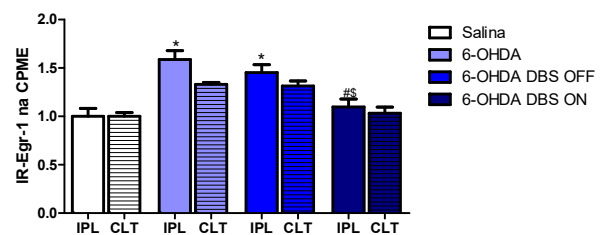


Figura 5. Quantificação da imunoreatividade (IR) para Egr-1 na CPME de animais lesionados e controle. IPL: ipsilateral à lesão; CTL: contralateral à lesão. *p < 0,05 quando comparado aos animais salina; #p < 0,05 quando comparado aos animais 6-OHDA; *p < 0,05 quando comparados aos animais DBS-OFF.

Conclusão

Esses dados sugerem que a DBS-NST reverte o comportamento hiperalgésico induzido pela lesão nigroestriatal devido a inibição da sensibilização central observada pela reversão do quadro de hiperexcitabilidade neuronal e inflamação espinal.

Bibliografia

- [1] Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1987; 45:19-34.
- [2] Rana AQ, Qureshi D, Sabeh W, Mosabbir A. Pharmacological therapies for pain in Parkinson's disease. *Expert Opin Neurother.* 2017 Dec;17.
- [3] Stott SR, Barker RA. Time course of dopamine neuron loss and glial response in the 6-OHDA striatal mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2014; 30:1042-56.