

ATIVIDADE DA ADENOSINA DEAMINASE SÉRICA DE RATOS WISTAR COM DOR NEUROPÁTICA INDUZIDA TRATADOS COM ETCC

ETYENI ABREU DA SILVA¹; PRISCILA CENTENO CRESPO²; MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SOARES³; GIOVANA DUZZO GAMARO⁴; FRANCIELI MORO STEFANELLO⁵; IZABEL CRISTINA CUSTÓDIO DE SOUZA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – etyeniabreudasilva@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – priscrespo@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – mstpereirasouares@gmail.com

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

⁵Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática é definida pela dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema nervoso somatossensorial (IASP, 2014). O processo de dor é resultante de diversos mecanismos alterados que ocasionam reorganização funcional e hiperexcitabilidade no sistema nervoso sensorial somático (CIOATO et al., 2016).

Os pacientes acometidos com essa condição clínica são frequentemente refratários às terapias convencionais, dessa forma, explicitando a necessidade de busca por novas opções de tratamento. Diversos estudos têm demonstrado que a aplicação de correntes elétricas de baixa intensidade é capaz de aliviar os sintomas da dor neuropática (BOLDT et al., 2014; CIOATO et al., 2016).

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica não invasiva, segura e bem tolerada, (ANTAL et al., 2010) que consiste na aplicação de correntes elétricas fracas sobre o córtex (DIMOV et al., 2016) e pode modular a excitabilidade cortical (ANTAL et al., 2010).

A neurotransmissão, a propagação de processos inflamatórios, a modulação de sinais, incluindo a condução de estímulos dolorosos e a neuroproteção são reguladas por ectonucleotidases. Estas enzimas medeiam a degradação de ATP produzindo adenosina. Por conseguinte, a adenosina é fosforilada à adenosina mono-fosfato (AMP) pela adenosina cinase ou desaminada à inosina pela adenosina deaminase (ADA) (CIESLAK et al., 2016).

A maior concentração de adenosina é proveniente da degradação de ATP, os neurônios e astrócitos liberam adenosina para o meio extracelular por meio de nucleosídeos em menores proporções (CIESLAK et al., 2016).

A adenosina é um regulador endógeno que restaura o balanço energético celular em resposta a um dano tecidual. No meio, extracelular a adenosina possui meia-vida na ordem de segundos restringindo sua ação a tecidos onde é liberada (JARVIS, 2019).

Tendo em vista a necessidade do entendimento dos mecanismos pelos quais a ETCC atua, modulando os processos de dor, bem como, o envolvimento do metabolismo de adenosina neste processo, este estudo avaliou a relação da atividade da adenosina deaminase e o referido tratamento.

2. METODOLOGIA

Neste estudo foram utilizados quarenta e cinco ratos machos Wistar com idade de sessenta dias, os quais foram randomizados em nove grupos experimentais: Controle total (CT), Controle Sham (CS), Controle ETCC (CE), 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 a indução do modelo de dor, foi aplicado o protocolo de BENNET; XIE (1988). Os animais do grupo lesionado foram submetidos à constrição do nervo ciático direito, enquanto os animais do grupo sham passaram pelo mesmo procedimento, mas tendo seus nervos expostos (sem que estes fossem constritos). Catorze dias após o procedimento, os animais foram tratados com estimulação elétrica diariamente por 20 minutos, com corrente elétrica contínua de $0.5\mu\text{A}$ por oito dias consecutivos (ADACHI (2012)). Os ratos do grupo sham passaram pelo mesmo processo, sem que a bateria fosse conectada aos eletrodos. Oito dias após a última sessão de ETCC, os ratos foram eutanasiados e o sangue total foi coletado e centrifugado para obtenção de soro. O soro obtido foi acondicionado a -80°C até processamento. Após, foi mensurada a atividade ADA seguindo o método de GIUSTI; GAKIS (1984) nas amostras de soro com a subsequente análise estatística, realizada por ANOVA de uma via, seguida do teste de Student-Newman-Keuls (SNK). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPEL (CEEA 10480-14).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, nossos resultados prévios demonstraram a eficácia do tratamento com ETCC, a longo prazo, em promover o aumento do limiar de dor de ratos de 60 dias submetidos ao modelo de dor crônica proposto, $p < 0,05$. Por outro lado, a atividade sérica da ADA não foi alterada nos grupos controle e sham. Da mesma forma, o tratamento com ETCC não foi capaz de modificar a atividade desta enzima quando comparada ao grupo controle.

Por meio das análises realizadas em soro de animais submetidos ao modelo de dor neuropática, a ADA não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais para $p > 0,05$.

Contudo, este resultado não é suficiente para descartar o envolvimento desta enzima relacionada aos mecanismos associados à ETCC no que diz respeito à modulação da dor.

4. CONCLUSÕES

A atividade da ADA não foi modificada pelo tratamento com ETCC, não apresentando diferença significativa comparando os grupos tratados, sham e controle. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer a relação desta enzima e o tratamento com ETCC em modelos animais de dor crônica.

Suporte Financeiro: CAPES, CNPq

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **What is neuropathic pain?** Global year against neuropathic pain, USA, 2014. Acessado em 09 set 2019. On line. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org>

CIOATO, S. G.; MEDEIROS, L. F.; FILHO, P. R. M.; VERCELINO, R.; DE SOUZA, ANDRESSA; SCARABELOT, V. L.; DE OLIVEIRA, CARLA; ADACHI, L. N. S.; FREGNI, F.; CAUMO, W.; TORRES, I. L. S. Long-lasting effect of transcranial direct current stimulation in the reversal of hyperalgesia and cytokine alterations induced by the neuropathic pain model. **Brain stimulation**, v. 9, n. 2, p. 209-217, 2016.

BOLDT, I.; ERIKS, HOOGLAND, I.; BRINKHOF M. W.; DE BIE, R.; JOGGI, D.; VON EML E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury, **Cochrane Database Systematic Reviews**, n. 11, v. 28, 2014.

ANTAL, A.; TERNEY, D.; KUHNL, S.; PAULUS, W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. **Journal of pain and symptom management**, v. 39, n. 5, p. 890 – 903, 2010.

DIMOV, L. F.; FRANCIOSI, A. C.; CAMPOS, A. C. P.; BRUNONI, A. R.; PAGANO, R. L.. Top-down effect of direct current stimulation on the nonceptive response of rats. **Plos one**, v.4, n.11, e0153506, 2016.

CIESLAK, M.; CZARNECKA, J.; ROSZEK, K. The roles of purinergic signaling in psychiatric disorders. **Acta biochimica polonica**, v. 63, n.1, p. 1-9, 2016.

JARVIS, M. F. Therapeutic potential of adenosine kinase inhibition-Revisited. **Pharmacology Research and Perspectives**, 2019: e00506.

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.

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.

GIUSTI, G., & GALANTI, B. (1984). Colorimetric method. Adenosine deaminase. In H. U. Bergmeyer (Ed.), **Methods of enzymatic analysis**. 3rd ed (pp. 315–3233). Weinheim: Verlag Chemie.