



ALTERAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS NO POTENCIAL DE AÇÃO COMPOSTO DO NERVO CIÁTICO DE RATOS NO DIABETES MELLITUS INDUZIDO POR STZ NO PERÍODO ADULTO

Rutyleia Alves-Soares^{1*}, Livia Carolina Amâncio², Yuri de Abreu Gomes-Vasconcelos¹, Amauri Barbosa da Silva-Junior¹, Antonio Lucas Fernandes-Leal¹, Maria Natália Feitosa-de-Sousa¹, Alan Hílame Diniz-Gomes¹, Larissa Batista-Bessa¹, Kerly Shamyra da Silva-Alves², Francisco Walber Ferreira-da-Silva², José Henrique Leal-Cardoso², Andreлина Noronha Coelho-de-Souza¹

¹Laboratório de Fisiologia Experimental, ISCB/UECE, ²Laboratório de Eletrofisiologia e Contração Muscular, ISCB/UECE

*rutyleia.alves@gmail.com

INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizado por um quadro de hiperglicemia devido a falhas na produção ou sensibilidade a insulina, levando a danos em diversos órgãos e sistemas, inclusive no Sistema Nervoso (LIRK *et al.*, 2015). A neuropatia diabética periférica (NDP) é a complicação mais comum do DM, levando à maior morbidade e mortalidade podendo ser vista como um problema de saúde pública. Fatores causais como hiperglicemia persistente, insuficiência microvascular, estresse oxidativo e nitrosativo, neurotropismo defeituoso e destruição nervosa autoimune, podem desencadear a NDP culminando em alterações na atividade elétrica de nervos. NDP pode atingir tanto fibras mielinizadas como não-mielinizadas (VINIK *et al.*, 2013). Considerado como o maior nervo do corpo humano, o nervo ciático (NC) é o mais afetado pela NDP, causando danos motores e sensoriais nos membros inferiores (FREEMAN *et al.*, 2016). Assim, objetivou-se avaliar as alterações eletrofisiológicas do NC em ratos induzidos a diabetes por STZ no período adulto, após 12 semanas da indução.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) machos na 8ª semana de vida com peso entre 200±20 g. Os animais foram fornecidos pelo Biotério do Centro Universitário Christus (UniChristus) e mantidos no Biotério da Universidade Estadual do Ceará (UECE), em caixas de polipropileno com livre acesso a água e ração. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA-UECE) sob código 0854496/2018. Para indução do DM, os animais do grupo Diabético (DM, n=7) receberam uma dose única de STZ (65 mg/kg (i.p.)). O grupo controle (CT, n=8) recebeu apenas o veículo (Citrato de Sódio, 0,1 M, pH 4,5, i.p.). Após a indução e confirmação do DM, os animais foram acompanhados por 12 semanas e para confirmação e caracterização do modelo, foram aferidos, semanalmente, parâmetros como: glicemia de jejum, peso, ingesta de água e ração e diurese. Ao término do acompanhamento, os animais foram eutanasiados e em seguida o NC foi dissecado desde as raízes nervosas até sua porção subplantar, nutrido com solução de Locke. O NC então, foi colocado em uma câmara de Harvard com solução nutritiva de Locke, e estimulado da parte proximal para distal com estímulo de 40 V, com duração de 0,1 ms, a uma frequência de 0,2Hz (GRASS S48, Grass Instruments), para estimulação de fibras mielinizadas. O

Potencial de Ação Composto (PAC), foi então coletado, amplificado e enviado para o osciloscópio (TDS 340A, Tektronix). Por meio da placa de interface analógico/digital (DIGIDATA 1322 A, Axon Instruments), o sinal foi finalmente enviado para um computador equipado com o software Axoclamp® (p-clamp 10, Molecular Devices) para armazenamento e posterior análise do sinal. Os resultados foram expressos por média ± EPM, onde foi considerado significativo, dados com p<0,05 (ANOVA de uma ou duas vias, seguido de Teste de Bonferroni).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na etapa de caracterização do modelo, observou-se que os animais apresentaram hiperglicemia (425,66±40,34 mg/dl) em relação ao grupo controle (88,6±5,6 mg/dl), polidipsia (DM = 190,66±13,34 ml/dia; CT = 45±7,5 ml/dia), polifagia (DM = 44,49±2,31 g/dia; CT = 22,68±1,18 g/dia) e poliúria (DM = 169±22 ml/dia; CT = 16,61±5,81 ml/dia).

Os dados obtidos demonstram que o DM altera propriedades do PAC do nervo ciático representado pela Figura 1, onde observa-se no painel B uma redução da amplitude desde sinal descrito a seguir.

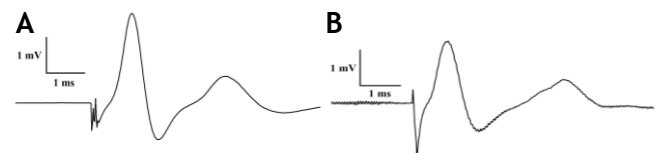


Figura 1. Traçado Representativo do PAC. Painel A representada o traçado do Grupo CT. Painel B representa o traçado do grupo DM. (Fonte: Dados da Pesquisa).

Na análise da excitabilidade do PAC (Figura 2), observou-se que houve um aumento significativo da reobase no grupo DM (5,686±0,49 V), em relação ao grupo CT (4,167±0,26 V), correspondendo a um aumento de 36,45 %. Não houve alteração da cronaxia (DM = 58,50±2,59 ms; CT = 55,75±4,3).

Entretanto, quando avaliado as propriedades de condutibilidade do PAC (Figura 3), observou-se a diminuição da amplitude da 1ª componente no grupo DM (1,33±0,26 A) em relação ao CT (2,22±0,19 A) que correspondeu a uma redução de 40,09 %. Não houveram alterações significativas da Duração e Velocidade das componentes ou da Amplitude Pico-a-pico (APP) do PAC.

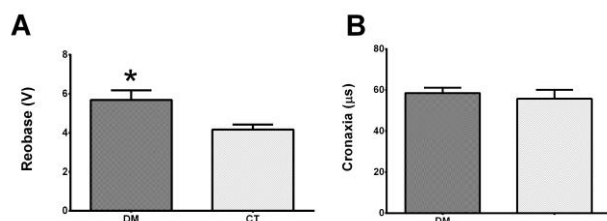


Figura 2. Alterações na Excitabilidade nervosa no DM induzido por STZ. Dados representados por média±EPM (ANOVA de uma via, seguido por pós-teste de Bonferroni, $p<0,05$) (Fonte: Dados da Pesquisa).

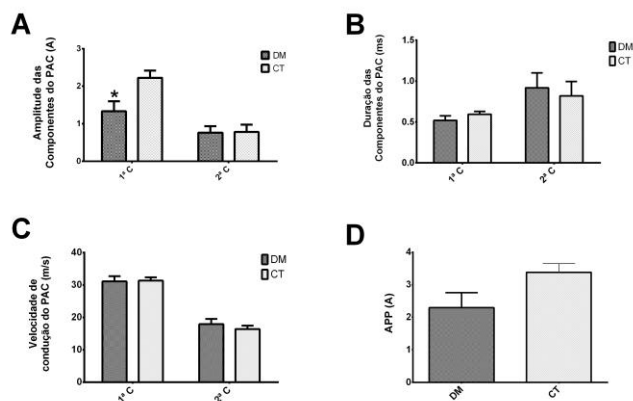


Figura 3. Alterações na condutibilidade nervosa no DM induzido por STZ. Dados representados por média±EPM (ANOVA de uma via, seguido por pós-teste de Bonferroni, $p<0,05$) (Fonte: Dados da Pesquisa).

Em seu trabalho, Lirk e colaboradores (2015) apontam que em modelos de diabetes induzido por dieta, ocorrem alterações na excitabilidade nervosa e associam estas alterações a neurotoxicidade causada pelo quadro de hiperglicemia crônica. Estudos recentes, apontam que a hiperglicemia decorrente do DM, gera lesões nas células responsáveis pela mielinização do Sistema Nervoso Periférico (SNP), as células de Schwann (FREEMAN *et al.*, 2016). Considerando que a bainha de mielina é responsável por aumentar a velocidade de condução, é esperado que esta patologia leve a alterações da condutibilidade nervosa (LIRK *et al.*, 2015). No entanto, no presente trabalho, a única alteração encontrada nos parâmetros de condutibilidade (Amplitude, Duração e Velocidade das componentes do PAC) foi a queda da Amplitude da 1^a Componente, indicando que um menor número de fibras nervosas passou a contribuir para este sinal.

CONCLUSÕES

No presente estudo, observou-se que o modelo de diabetes adulto induzido por STZ alterou a excitabilidade nervosa por aumentar o limiar do PAC, assim como reduziu a amplitude da 1^a Componente do PAC.

REFERÊNCIAS

- FREEMAN, O. J. *et al.* Metabolic Dysfunction Is Restricted to the Sciatic Nerve in Experimental Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. v. 65, n. 1, p. 228-38, 2016.
- LIRK, P. *et al.* Effects of early and late diabetic neuropathy on sciatic nerve block duration and neurotoxicity in Zucker diabetic fatty rats. *Br J Anaesth*. v. 114, n. 2, p. 319-26, 2015.
- VINIK, A. I. *et al.* Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. v. 42, n. 4, p. 747-87, 2013.