

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA

Danilo Leandro Ribeiro

Efeitos do nitroprussiato de sódio na via córtico-estriatal durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA

Ribeirão Preto

2021

Danilo Leandro Ribeiro

Efeitos do nitroprussiato de sódio na via córtico-estriatal durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA

Versão resumida

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Psicobiologia.

Área de concentração: Psicobiologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Eduardo Padovan Neto

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ribeiro, Danilo Leandro

Efeitos do nitroprussiato de sódio na via córtico-estriatal durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA. Ribeirão Preto, 2021. 50 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Psicobiologia.

Orientador: Padovan Neto, Fernando Eduardo.

Nome: Ribeiro, Danilo Leandro

Título: Efeitos do nitroprussiato de sódio na via córtico-estriatal durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Psicobiologia.

APROVADO EM: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Silvia, fonte de força e inspiração, que sempre me apoiou nos estudos e em tudo que decidi fazer, com todo meu amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Fernando Eduardo Padovan Neto pela sua orientação no desenvolvimento deste trabalho e pelo seus ensinamentos.

A todos os colegas de laboratório que contribuíram para a execução dos experimentos necessários para o desenvolvimento do projeto.

À FAPESP, pelo apoio financeiro concedido através do processo nº 2019/04188-0, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Adenilato ciclase
ACSF	Líquido cefalorraquidiano artificial
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
COMT	Catecol-O-metiltransferase
DP	Doença de Parkinson
DA	Doença de Alzheimer
DAT	Transportadores de dopamina
DMI	Desipramina
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FPM	Feixe prosencefálico medial
FSI	Interneurônios de disparo rápido
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
GTP	Trifosfato de Guanosina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzida
i.p	Intraperitonal
L-DOPA	Levodopa
LIDs	Discinesias induzidas pela L-DOPA
L-NOARG	NG-nitro-L-arginine
LTD	Depressão de longa duração
LTP	Potenciação de longa duração
MAO-A	Monoamina oxidase tipo A
MAO-B	Monoamina oxidase tipo B
MSNs	Neurônios espinhosos médios
NAT	Transportadores de noradrenalina
NO	Óxido Nítrico

NOS	Óxido nítrico sintase
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleotideo-fosfato
NMDA	N-metil D-Aspartato
NPS	Nitroprussiato de Sódio
NST	Núcleo Subtalâmico
ODQ	1H-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one
PB	Tampão fosfato
PDEs	Fosfodiesterases
PFA	Paraformaldeído
PKG	Proteínas quinases
s.c	Subcutâneo
SN	Substância Negra
SNc	Substância Negra compacta
SNr	Substância Negra reticulada
TH	Tirosina hidroxilase
6-OHDA	6- hidroxidopamina
7-NI	7- nitroindazole

RESUMO

RIBEIRO, D. L. **Efeitos do nitroprussiato de sódio na via córtico-estriatal durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA.** 2021. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

A doença de Parkinson é caracterizada pela perda gradual de neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta. O tratamento visa a reposição dopaminérgica no estriado com o uso da L-DOPA. Entretanto, o uso crônico da L-DOPA pode levar ao surgimento de complicações motoras como as discinesias induzidas pela L-DOPA (LIDs). O estriado é composto principalmente pelos neurônios espinhosos médios (MSNs) que são divididos de acordo com seu alvo de projeção. A via direta (dMSNs) projeta-se para as porções motoras do globo pálido interno (GPi) e substância negra reticulada (SNr), enquanto a via indireta (iMSNs) projeta-se indiretamente para os núcleos de saída através de conexões com o globo pálido externo (GPe) e núcleo subtalâmico (NST). É sugerido que as LIDs surgem devido ao desequilíbrio na atividade dessas vias, ocorrendo uma hiperativação da via direta. O óxido nítrico (NO) está associado a modulação das vias de projeções estriatais através da sinalização nNOS-NO-GCs-GMPc. Nossa hipótese de trabalho é que o uso de inibidores e doadores de NO são capazes de reduzir a atividade exagerada da via córtico-estriatal e dessa maneira equilibrar a atividade das vias de saída do estriado atenuando as LIDs.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Óxido Nítrico, Nitroprussiato de Sódio, Eletrofisiologia.

ABSTRACT

RIBEIRO, D. L. **Effects of sodium nitroprusside on the corticostriatal pathway during the occurrence of L-DOPA-induced dyskinesias.** 2021. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Parkinson's disease is characterized by the gradual loss of dopaminergic neurons from the substantia nigra pars compacta. Treatment is aimed at dopaminergic replacement in the striatum with the use of L-DOPA. However, the chronic use of L-DOPA can lead to motor complications such as L-DOPA-induced dyskinesias (LIDs). The striatum is mainly composed of medium spiny neurons (MSNs) that are divided according to their projection target. The direct pathway (dMSNs) projects to the motor portions of the inner pale globe (GPi) and cross-linked reticulated substantia nigra (SNr), while the indirect pathway (iMSNs) projects indirectly to the exit nuclei through connections with the globe pale external (GPe) and subthalamic nucleus (STN). It is suggested that LIDs arise due to the imbalance in the activity of these pathways, with hyperactivation of the direct path occurring. Nitric oxide (NO) is associated with the modulation of striatal projection pathways through nNOS-NO-sGC-cGMP signaling. Our working hypothesis is that the use of inhibitors and NO donors are able to reduce the exaggerated activity of the corticostriatal pathway and in this way balance the activity of the striatal output pathways, attenuating LIDs.

Key-words: Parkinson's Disease, Nitric Oxide, Sodium Nitroprusside, Electrophysiology.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Doença de Parkinson.....	12
1.2. Núcleos da base	13
1.3. Modelo animal da DP induzido por 6-hidroxidopamina(6-OHDA).	15
1.4. Sistema nitrérgico.	16
2. OBJETIVOS.....	20
3. METODOLOGIA	21
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) foi descrita inicialmente como uma síndrome por James Parkinson em sua monografia “Um Ensaio sobre a Paralisia Agitante” de 1817. Atualmente a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer (DA).

A etiologia da DP ainda é pouco conhecida, no entanto seu desenvolvimento provavelmente possui origens multifatoriais sendo influenciada por fatores genéticos e ambientais (CACABELOS, 2017). A exposição do indivíduo a pesticidas como o paraquat e alguns metais pesados como o ferro e o chumbo também está associada ao desenvolvimento da DP (WIRDEFELDT et al., 2011; KUHN et al., 1998).

A DP é uma desordem neurológica complexa que é caracterizada pela morte precoce dos neurônios produtores de dopamina localizados em uma estrutura dos núcleos da base chamada substância negra compacta (SNc). O acúmulo de agregados da proteína α -sinucleína denominados corpos de Lewy também estão associados a neurodegeneração que ocorre na doença. A deficiência de dopamina no estriado como consequência da morte dos neurônios dopaminérgicos levam a sintomas motores e não motores (KALIA; LANG, 2015).

Parkinsonismo é definido como uma síndrome hipocinética e a principal causa do seu surgimento é a DP (MCFARLAND, 2016). No entanto, outras doenças ou lesões que afetam a disponibilidade de dopamina no estriado podem levar ao surgimento de sintomas motores, como: rigidez, tremores em repouso, lentidão ou ausência de movimentos voluntários e instabilidade postural (DAUER; PRZEDBORSK, 2003).

Os sintomas não motores, como a depressão, ansiedade e distúrbios do sono podem surgir antes mesmo dos sintomas motores. Além disso, foi demonstrado em estudos recentes que estes sintomas não motores possuem uma maior capacidade de impactar a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes quando comparado aos sintomas motores (HAYES, 2019; MARTINEZ-MARTIN et al., 2011).

O principal tratamento sintomático para a DP tem como objetivo a reposição da dopamina no estriado, sendo o tipo de tratamento mais eficiente o uso do precursor da dopamina, a Levodopa (L-DOPA). Sua característica molecular, que permite a passagem através da barreira hematoencefálica, possibilitou a administração da droga por via oral (ABBOTT, 2010). O uso continuado da L-DOPA em pacientes parkinsonianos pode levar ao surgimento de complicações motoras conhecidas como discinesias induzidas pela L-DOPA (LIDs) (BASTIDE et al., 2015).

Os surgimentos das LIDs dependem do nível da degeneração dopaminérgica, das doses terapêuticas e do tempo de tratamento com L-DOPA (CENCI, 2014). Diferentes formas de LIDs são descritas de acordo com o padrão temporal dos movimentos involuntários relativos à ingestão de medicamentos, isto é, a distonia de período OFF (ocorre com a queda dos níveis plasmáticos de L-DOPA), as discinesias difásicas (início e fim da ação da L-DOPA) e as discinesias de pico de dose (ocorrem na metade do período útil de ação da L-DOPA) (FABBRINI et al., 2007)

Essas complicações podem ser muito debilitantes e comprometer a qualidade de vida de pacientes parkinsonianos. Por esta razão, outros tipos de drogas podem ser utilizados inicialmente para controlar os sintomas motores parkinsonianos como os agonistas de receptores dopaminérgicos pramipexol e o ropinirol e inibidores de monoaminas oxidase tipo B (MAO-B) como por exemplo a selegilina e a rasagilina (JANKOVIC; STACY, 2007; HAYES et al, 2019; FERRAZ, 2004).

1.2. Núcleos da base

Os núcleos da base são estruturas presentes no mesencéfalo que desempenham diversas funções, incluindo o controle motor, aprendizagem motora, comportamento e emoções (LANCIEGO; LUQUIN; OBESO, 2012). É composto pelo estriado (núcleo caudado e putâmen), globo pálido (porções interna e externa), pela substância negra reticulada (SNr), pela SNc e pelo núcleo subtalâmico (NST) (STOCCO; LEBIERE; ANDERSON, 2010).

O corpo estriado é o principal alvo de entrada de informações de outras estruturas dos núcleos da base, atuando de forma a integrar as informações sensoriais motoras vindas principalmente do córtex motor. Recebe importantes projeções

dopaminérgicas da SN que se degeneram durante a DP, como consequência dessa degeneração, as vias do controle motor ficam comprometidas (HARRIS et al., 2020).

O estriado é constituído pelos núcleos caudado e putâmen. A nível celular, o estriado é composto por interneurônios e, principalmente, pelos neurônios espinhosos médios (MSNs) que são categorizados em duas vias principais e são definidos de acordo com seus alvos de projeção (DELONG, 1990). A via direta (dMSN) surge de neurônios do estriado que possuem GABA e substância P, expressam principalmente receptores do tipo D1 e projetam-se diretamente para as porções motoras do globo pálido interno (GPi) e SNr. A via indireta (iMSN), surge de neurônios localizados no estriado que possuem ambos GABA e encefalina, expressam receptores do tipo D2 e projetam-se indiretamente para os núcleos de saída (GPi e SNr) através de conexões com o globo pálido externo (GPe) e NST (DELONG, 1990).

Os MSNs possuem enzimas que atuam na síntese e degradação dos nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPc como a adenilato ciclase (AC), guanilato ciclase solúvel (GCs) e as fosfodiesterases (PDEs). A ativação destas enzimas é comprometida pela perda dos receptores dopaminérgicos que, conseqüentemente, altera os níveis de nucleotídeos cíclicos estriatais (THRELFELL; WEST, 2013).

O modelo clássico de funcionamento dos núcleos da base propõe que o controle motor depende do equilíbrio entre os dMSNs e iMSNs e que essas vias possuem mecanismos de funcionamento opostos, enquanto os dMSNs estão envolvidos na facilitação dos movimentos, os iMSNs funcionam inibindo movimentos indesejados. A ativação dopaminérgica dos receptores D1 dos dMSNs tem como consequência um aumento da excitabilidade, enquanto que a ativação de receptores do tipo D2 presentes nos iMSNs diminui a excitabilidade (ALBIN et al., 1989; DELONG, 1990).

Com a morte dos neurônios dopaminérgicos ocorrido na DP, ocorre um aumento da atividade dos neurônios da via iMSNs, resultando em uma excitação aumentada do GPi e SNr e uma diminuição na atividade dos neurônios da via dMSNs, levando a uma atividade inibitória do GPi e SNr para o tálamo e como consequência, ocorre a diminuição da atividade cortical (DELONG; WICHMANN, 2007). A terapia de reposição dopaminérgica utilizando a L-DOPA restaura a atividade entre as vias, no entanto, seu uso crônico causa uma hiperatividade nos dMSNs e hipoatividade nos iMSNs (ALBIN et al., 1989; DELONG, 1990).

As interações entre as entradas glutamatérgicas córtico-estriatais e os receptores dopaminérgicos possuem um papel fundamental na plasticidade sináptica estriatal (CALABRESI; CENTONZE; BERNARDI, 2000). A transmissão excitatória córtico-estriatal pode expressar duas formas opostas de plasticidade sináptica: a depressão de longo prazo (LTD), que consiste na redução da atividade das sinapses neuronais e a potenciação de longo prazo (LTP), onde ocorre um aumento da atividade das sinapses neuronais (PICCONI et al., 2003).

Essas formas de plasticidade podem representar os mecanismos celulares para a regulação de longo prazo exercida pelo corpo estriado sobre a atividade dos núcleos da base e para o armazenamento de habilidades motores (CALABRESI et al., 1996).

Os receptores dopaminérgicos D1 e D2 parecem modular as mudanças de longo prazo na plasticidade sináptica glutamatérgica em MSNs. A sinalização do receptor D1 promove a (LTP), enquanto a sinalização do receptor D2 promove a (LTD) (CALABRESI et al., 2007; GERDEMAN; ROSENI; LOVINGER, 2002). O tratamento a longo prazo com a L-DOPA aumenta a ativação dos receptores D1 dos dMSNs, desencadeando um processo de LTP sináptico como resultado da hiperativação desses receptores (PICCONI et al., 2003).

1.3. Modelo animal da DP induzido por 6-hidroxidopamina (6-OHDA).

A 6-OHDA é um composto capaz de desencadear a degeneração de neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos através do acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) como o superóxido, peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila. As EROs levam a um desequilíbrio homeostático, pois interferem no processo respiratório mitocondrial causando danos celulares (BERNSTEIN et al., 2011; SIMOLA; MORELLI; CARTA, 2007).

Os neurônios da via nigroestriatal são sensíveis à 6-OHDA, que possui alta afinidade com os transportadores de membrana. Dessa maneira, a 6-OHDA é comumente utilizada para induzir o modelo animal da DP. A 6-OHDA pode ser microinjetada no estriado, no feixe prosencefálico medial (FPM) ou diretamente na SNc através de cirurgia em aparelho estereotáxico (TIEU, 2011).

O tratamento de animais com lesão nigroestriatal induzida por 6-OHDA com L-DOPA permitiu, por exemplo, entender melhor os mecanismos fisiopatológicos relacionados com as LIDs e estudar possíveis formas de tratamento para estes efeitos colaterais (DUTY; JENNER, 2011).

As LIDs induzidas em modelos animais exibem o mesmo perfil das discinesias de pico de dose (tipo de discinesia mais comum). Assim, o modelo animal das LIDs representa uma forma efetiva de estudo farmacológico e comportamental, pois apresenta similaridades com as LIDs em humanos e respondem a tratamentos antidiscinéticos eficazes tanto em humanos, quanto em primatas não humanos (LUNDBLAD et al., 2002).

A 6-OHDA é transportada para dentro da célula pelos transportadores de dopamina (DAT) ou noradrenalina (NAT). Dentro dos neurônios, a 6-OHDA passa por um processo de degradação pela monoamina oxidase A (MAO-A), produzindo como resultado as espécies reativas de oxigênio (EROs) que são capazes de danificar diversas proteínas celulares. Além disso, a 6-OHDA prejudica a atividade do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Em modelos animais experimentais, a 6-OHDA é geralmente administrada em associação com bloqueadores de transportadores de noradrenalina (NAT), como a desipramina (DMI), para preservar as fibras noradrenérgicas e aumentar a seletividade da degeneração dos neurônios dopaminérgicos (SIMOLA, MORELLI e CARTA, 2007).

1.4. Sistema nitrérgico.

O óxido nítrico (NO) é uma molécula gasosa de alta difusibilidade que está envolvida no funcionamento de diversos mecanismos biológicos. Pode atuar na vasodilatação do endotélio vascular, em reações do sistema imunológico a agentes patogênicos ou ainda atuar como neuromodulador no cérebro (MONCADA; HIGGS, 1993). O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina por três diferentes isoformas da enzima óxido nítrico sintase (NOS): a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que é produzida nos tecidos endoteliais e atua principalmente no relaxamento dos vasos sanguíneos; a óxido nítrico sintase induzida (iNOS), que está envolvida em

ações do sistema imunológico; e a óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), que atua como um neurotransmissor atípico (ALDERTON; COOPER; KNOWLES, 2001).

O NO difunde-se livremente através das membranas celulares, essa característica permite a interação com células adjacentes sem a necessidade de receptores de membrana. Nos MSNs estriatais, após a ativação de neurônios pós sinápticos, ocorre a liberação de glutamato pelos terminais pré sinápticos que se liga aos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) presentes na superfície de terminais pós sinápticos, promovendo a entrada de Ca^{2+} e ativação da enzima óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) através de um mecanismo dependente de cálcio/calmodulina. O NO pode atuar como um neurotransmissor retrógrado, ou seja, o estímulo ocorre no sentido pós-sináptico para o pré-sináptico. O NO é sintetizado pela enzima nNOS utilizando L-arginina como substrato e nicotinamida-adenina-dinucleotideo- fosfato (NADPH), liberando L-citrulina e NO (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000).

No estriado, o NO é produzido pelos interneurônios que expressam a enzima nNOS e é posteriormente difundido para os MSNs. Uma vez no citosol dos MSNs, ocorre então a ligação do NO com o ferro do grupo heme da enzima guanilato ciclase solúvel (GCs) iniciando a reação de síntese do GMPc a partir de trifosfato de guanossina (GTP) (GIOVINAZZO; DAWSON; DAWSON, 2014).

A sinalização realizada pelo NO pode atuar mediando e/ou regulando múltiplos aspectos da neurotransmissão estriatal (WEST; GRACE, 2000). O papel do NO na neuromodulação estriatal foi relatado inicialmente em um estudo que demonstrou que o doador de NO nitroprussiato de sódio (NPS) quando convertido em NO interage com a enzima GCs em terminais da via nigroestriatal promovendo a fosforilação da proteína quinase G (PKG), e ativando enzimas PDEs (TSOU et al., 1993; GHIGLIERI et al., 2012).

As enzimas PDEs são divididas em 11 famílias, cada uma com funções distintas e que podem hidrolisar os nucleotídeos cíclicos. No estriado, as enzimas PDEs dos tipos 1B, 2A e 10A são amplamente distribuídas, sendo responsáveis pela hidrólise de ambos AMPc e GMPc. As PDEs com ações específicas para AMPc (3A, 3B, 4D, 7B e 8B) também são amplamente expressas no estriado. A PDE9A possui substrato específico para GMPc e é expressa de forma moderada no estriado (BENDER; BEAVO, 2006).

A depleção dopaminérgica estriatal resulta em alterações transitórias e dinâmicas na síntese (NOS dependente de sGC) e degradação (dependente de PDE)

dos nucleotídeos cíclicos estriatais. A via de sinalização do NO atua também nos mecanismos que levam ao surgimento das LIDs (CALABRESI et al., 2013).

Altos níveis de NO presentes na SNc parkinsoniana indicam a importância que o sistema nitrérgico pode ter no estabelecimento do ciclo de inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial e na formação de radicais livres contribuindo para a morte dos neurônios dopaminérgicos durante a PD (SHERGILL et al., 1996).

Em modelos animais da DP com 6-OHDA foi demonstrado que o uso do inibidor da enzima nNOS 7-Ni e do doador de NO NPS foram capazes de diminuir as incidências das LIDs sem afetar a capacidade terapêutica da L-DOPA (BORTOLANZA et al., 2016; SOLÍS et al., 2015; PADOVAN-NETO et al., 2009). Além disso, resultados utilizando animais knockout para a enzima nNOS evidenciaram que a via de sinalização do NO é necessária para a excitabilidade dos MSNs em resposta a transmissão glutamatérgica no estriado (PADOVAN-NETO et al., 2015ab).

Em modelos animais da DP, o uso de inibidores de enzimas nNOS e de doadores de NO apresentaram efeitos antidiscinéticos e foram capazes de diminuir as LIDs (BORTOLANZA et al., 2016; SOLIS et al., 2015).

A relação do NO com a morte neuronal dopaminérgica foi demonstrada em modelo animal com 6-OHDA através da administração do inibidor da nNOS NG-nitro-L-arginine (L-NOARG). Os resultados mostraram uma redução significativa nos danos dopaminérgicos induzidos por 6-OHDA através de imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase (TH), sugerindo que a inibição da síntese de NO pode diminuir os efeitos tóxicos da 6-OHDA nos terminais dopaminérgicos e em corpos celulares de dopamina em sub-regiões do SN no cérebro de ratos (GOMES; RAISMAN-VOZARI; DEL-BEL, 2008),

O Nitroprussiato de sódio (NPS) é um doador de NO utilizado na clínica para diminuir a pressão arterial em pacientes hipertensivos. Sua eficácia no controle de hipertensão arterial quando administrado intravenosamente foi demonstrada em um estudo realizado por Page et al. (1955). É sugerido também que a administração de NPS é capaz de melhorar os sintomas psicóticos de pacientes com esquizofrenia, no entanto, os mecanismos pelo quais o NPS atua na esquizofrenia não são completamente compreendidos (HALLAK et al., 2013).

O NO liberado pela administração de NPS parece agir através da vasodilatação aumentando a perfusão cerebral para regiões com fluxo sanguíneo diminuído em pacientes com esquizofrenia, talvez exercendo um efeito antipsicótico

(BROWN et al., 2019; PINKHAM et al., 2011). Nas células vasculares, o NPS atua reagindo com grupos sulfidrila em eritrócitos, albumina e outras proteínas. A rápida degradação do NPS libera o NO, que funciona como um potente vasodilatador, e cianeto que, quando acumulado, pode desencadear efeitos tóxicos (IVANKOVICH et al., 1978; HOTTINGER et al., 2014; RINDONE; SLOANE, 1992).

No estriado, o NPS estimula a liberação de L-DOPA de uma forma dependente da sua concentração e do tempo por um mecanismo independente de Ca^{2+} . Um estudo demonstrou que a infusão intraestriatal de NPS em ratos através de microdiálise aumentou muito a concentração de dopamina e diminuiu a concentração de L-DOPA. Além disso, é sugerido que a ação do NO na liberação de L-DOPA é mediada por GMPc e também pelo mecanismo de formação de peroxinitrito (SANCHEZ; ABREU; GONZALEZ, 2002).

Nossa hipótese de trabalho é que o uso de inibidores e doadores de NO são capazes de reduzir a atividade exagerada da via córtico-estriatal e dessa maneira equilibrar a atividade das vias de saída do estriado atenuando as LIDs.

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGIA

4. RESULTADOS

5. DISCUSSÃO

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que o tratamento com NPS associado a L-DOPA é capaz de causar uma hiperatividade da via córtico-estriatal e como consequência o aumento das LIDs. O uso de inibidores ODQ e 7-NI não mostraram efeitos anti-discinéticos, no entanto, sua eficácia foi anteriormente descrita na literatura.

O envolvimento do sistema nitrérgico nas LIDs é complexo, diversos mecanismos ainda pouco conhecidos estão envolvidos na modulação das vias do controle motor no parkinsonismo e durante as LIDs. É possível que o NPS esteja aumentando a atividade do sistema nitrérgico e como consequência aumentando a excitabilidade dos MSNs e das LIDs.

O aumento nos escores das LIDs evidenciados pelos testes comportamentais e o aumento da excitabilidade na via córtico-estriatal nos animais tratados com NPS e L-DOPA parecem estar relacionados ao aumento da disponibilidade de NO no estriado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOT, R. D.; ROSS, G. W.; WHITE, L. R.; SANDERSON, W. T.; BURCHFIEL, C. M.; KASHON, M.; SHARP, D. S.; MASAKI, K. H.; CURB, J. D.; PETROVITCH, H. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *Journal of neurology*, 250 Suppl 3, III30–III39. 2003.

ALBIN, R. L.; YOUNG, A. B.; PENNEY, J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12(10), 366–375, 1989.

ALDERTON, W. K., COOPER, C. E, KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *The Biochemical journal*, 357(Pt3), 593–615, 2001.

BARIOTTO-DOS-SANTOS, K.; PADOVAN-NETO, F. E.; BORTOLANZA, M.; DOS-SANTOS-PEREIRA, M.; RAISMAN-VOZARI, R., TUMAS, V.; DEL-BEL, E. Repurposing an established drug: an emerging role for methylene blue in L-DOPA-induced dyskinesia. *The European journal of neuroscience*, 49(6), 869–882, 2019.

BASTIDE, M. F.; MEISSNER, W. G.; PICCONI, B.; FASANO, S.; FERNAGUT, P. O.; FEYDER, M.; FRANCARDO, V.; ALCACER, C.; DING, Y.; BRAMBILLA, R.; FISONE, G.; JON STOESSL, A.; BOURDENX, M.; ENGELN, M.; NAVAILLES, S.; DE DEURWAERDÈRE, P.; Ko, W. K.; SIMOLA, N.; MORELLI, M.; Groc, L.; BÉZARD, E. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 132, 96–168. 2015.

BENDER, A. T.; BEAVO, J. A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacological reviews*, 58(3), 488–520. 2006

BERNSTEIN, A. I.; GARRISON, S. P.; ZAMBETTI, G. P.; O'MALLEY, K. L. 6-OHDA generated ROS induces DNA damage and p53- and PUMA-dependent cell death. *Molecular neurodegeneration*, 6(1), 2. 2011.

BLAND-WARD, P. A.; Moore, P. K. 7-Nitro indazole derivatives are potent inhibitors of brain, endothelium and inducible isoforms of nitric oxide synthase. *Life sciences*, 57(11), PL131–PL135, 1995.

BLAUSEN.COM STAFF. "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *Wikijournal of Medicine* 1 (2).. ISSN 2002-4436. 2014.

BORTOLANZA, M.; CAVALCANTI-KIWIATKOSKI, R.; PADOVAN-NETO, F. E.; DA-SILVA, C.; MITKOVSKI, M.; RAISMAN-VOZARI, R.; DEL-BEL, E. Glial activation is associated with L-DOPA induced dyskinesia and blocked by a nitric oxide synthase inhibitor in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 73, 377–387, 2015.

BORTOLANZA, M.; BARIOTTO-DOS-SANTOS, K. D.; DOS-SANTOS-PEREIRA, M.; DA-SILVA, C. A.; DEL-BEL, E. Antidyskinetic Effect of 7-Nitroindazole and Sodium Nitroprusside Associated with Amantadine in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurotoxicity research*, 30(1), 88–100. 2016.

BROWN, H. E; FREUDENREICH, O; FAN, X; HEARD, S. O; GOFF, D; PETRIDES, G; HARRINGTON, A. L; KANE, J. M; JUDGE, H; HOEPPNE, B; FAVA, M; PERLIS, R. H. Efficacy and Tolerability of Adjunctive Intravenous Sodium Nitroprusside Treatment for Outpatients with Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 76(7), 691–699. 2019.

- BÜYÜKUYSAL, R. L. Effect of nitric oxide donors on endogenous dopamine release from rat striatal slices. I: Requirement to antioxidants in the medium. *Fundamental & clinical pharmacology*, 11(6), 519–527. 1997.
- CACABELOS, R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 551. 2017.
- CALABRESI, P., PISANI, A., MERCURI, N. B., BERNARDI, G. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 19(1), 19–24. 1996.
- CALABRESI, P.; CENTONZE, D.; BERNARDI, G. Cellular factors controlling neuronal vulnerability in the brain: a lesson from the striatum. *Neurology*, 55(9), 1249–1255. 2000.
- CALABRESI, P; PICCONI, B; TOZZI, A; DI FILLIPPO, M Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in neurosciences*, 30(5), 211–219. 2007.
- CALABRESI, P.; DI FILIPPO, M.; GALLINA, A.; WANG, Y.; STANKOWSKI, J. N.; PICCONI, ; DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M. New synaptic and molecular targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(1), 51–60. 2013.
- CARLSSON, M.; CARLSSON, A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 13(7), 272–276. 1990.
- CENCI, M. A., LEE, C. S., Björklund, A. L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *Eur J Neurosci.* (8):2694-706, 1998.
- CENCI, M. A. Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Frontiers in neurology*, 5, 242. 2014.
- COSKRAN, T. M., MORTON, D., MENNITI, F. S., ADAMOWICZ, W. O., KLEIMAN, R. J., RYAN, A. M., STRICK, C. A., SCHMIDT, C. J., STEPHENSON, D. T. Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 54(11), 1205–1213. 2006.
- DAUER W., PRZEDBORDK S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 39(6):889-909. 2003
- DEL-BEL, E.; PADOVAN-NETO, F. E.; RAISMAN-VOZARI, R.; LAZZARINI, M. Role of nitric oxide in motor control: implications for Parkinson's disease pathophysiology and treatment. *Current pharmaceutical design*, 17(5), 471–488, 2011.
- DELONG, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281–285. 1990
- DELONG, M. R., WICHMANN, T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of neurology*, 64(1), 20–24. 2007.
- DOMEK-TOPACINSKA, K.; STROSZNAJDER, J. B. The effect of selective inhibition of cyclic GMP hydrolyzing phosphodiesterases 2 and 5 on learning and memory processes and nitric oxide synthase activity in brain during aging. *Brain research*, 1216, 68–77. 2008.

- DUTY, S.; JENNER, P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1357–1391. 2011.
- FABBRINI, G.; BROTCHE, J. M.; GRANDAS, F.; NOMOTO, M.; GOETZ, C. G. Levodopa-induced dyskinesias. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(10), 1379–1523. 2007.
- FEDELE E., JIM Y, VARNIER G, RAITERli M. In vivo microdialysis study of a specific inhibitor of soluble guanylyl cyclase on the glutamate receptor/nitric oxide/cyclic GMP pathway. *Br J Pharmacol*.119(3):590-4, 1996.
- FERNANDEZ, R. et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 127:2747–2754, 2004.
- FEYDER, M., BONITO-OLIVA, A., FISONE, G. L-DOPA-Induced Dyskinesia and Abnormal Signaling in Striatal Medium Spiny Neurons: Focus on Dopamine D1 Receptor-Mediated Transmission. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 71. 2011.
- FERRAZ, H. B. Agonistas Dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinsons. *Revista Neurociências*, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 192–197, 2004.
- GARTHWAITE, J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *The European journal of neuroscience*, 27(11), 2783–2802. 2008.
- GERDEMAN, G. L; ROSENI, J; LOVINGER, D. M. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. *Nature neuroscience*, 5(5), 446–451. 2002.
- GHIGLIERI, V.; BAGUETTA, V.; PENDOLINO, V.; PICCONI, B.; CALABRESI, P. Corticostriatal Plastic Changes in Experimental L-DOPA-Induced Dyskinesia, *Parkinson's Disease*, vol. 2012, Article ID 358176, 10 pages, 2012.
- GIORGI, M., D'ANGELO, V., ESPOSITO, Z., NUCCETELLI, V., SORGE, R., MARTORANA, A., STEFANI, A., BERNARDI, G., & SANCESARIO, G. Lowered cAMP and cGMP signaling in the brain during levodopa-induced dyskinesias in hemiparkinsonian rats: new aspects in the pathogenetic mechanisms. *The European journal of neuroscience*, 28(5), 941–950. 2008.
- GIOVINAZZO, D.; DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M. Nitric Oxide. In *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (pp. 597-600). Elsevier Inc. 2014.
- GOLDMAN, S. M., MAREK, K., OTTMAN, R., MENG, C., COMYNS, K., CHAN, P., ... TANNER, C. M. Concordance for Parkinson's Disease in Twins: a 20-Year Update. *Annals of Neurology*. 2019.
- GOMES, M. Z.; RAISMAN-VOZARI, R.; DEL BEL, E. A. A nitric oxide synthase inhibitor decreases 6-hydroxydopamine effects on tyrosine hydroxylase and neuronal nitric oxide synthase in the rat nigrostriatal pathway. *Brain research*, 1203, 160–169, 2008.
- FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções*. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online], v. 46, n. 3, pp. 265-271. 2000.
- HALLAK, J. E., MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P., ABRAO, J., EVORA, P. R., ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., BELMONTE-DE-ABREU, P., BAKER, G. B., DURSUN, S. M. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry*, 70(7), 668–676. 2013.

- HAMMOND, C.; BERGMAN, H.; BROWN, P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in neurosciences*, 30(7), 357–364, 2007.
- HARRIS, J.P.; BURRELL, J.C.; STRUZYNA, L.A. et al. Emerging regenerative medicine and tissue engineering strategies for Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis.* 6, 4. 2020.
- HARTELL, N. Inhibition of cGMP Breakdown Promotes the Induction of Cerebellar Long-Term Depression. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 16. 2881-90.1996.
- HAYES M. T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802–807. 2019.
- HOTTINGER, D. G.; BEEPE, D. S.; KOZHIMANNIL, T.; PRIELIPP, R. C.; BELANI, K. G. Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review. *Journal of anesthesiology, clinical pharmacology*, 30(4), 462–471. 2014.
- ITOKAWA, K., OHKUMA, A., ARAKI, N., TAMURA, N., & SHIMAZU, K. Effect of L-dopa on nitric oxide production in striatum of freely mobile mice. *Neuroscience Letters*, 402(1-2), 142–144. 2006.
- IVANKOVICH, A. D.; MILETICH, D. J.; TINKER, J. H. Sodium nitroprusside: metabolism and general considerations. *International anesthesiology clinics*, 16(2), 1–29. 1978.
- JANKOVIC, J., STACY, M. Medical Management of Levodopa-Associated Motor Complications in Patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 21, 677-692. 2007
- JAYASINGUE, V. R. et al. Frequency-Dependent Corticostriatal Disinhibition Resulting from Chronic Dopamine Depletion: Role of Local Striatal cGMP and GABAAR Signaling. 2017.
- KALIA, L. V., LANG, A. E. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. 2015.
- KUHN, W., WINKEL, R., WOITALLA, D., MEVES, S., PRZUNTEK, H., MÜLLER, T. High prevalence of parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries. *Neurology*, 50(6), 1885–1886. 1998.
- LANCIEGO, J. L.; LUQUIN, N.; OBESO, J. A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a009621. 2012.
- LUNDBLAD, M; ANDERSSON, M; WINKLER, C; KIRIK, D; WIERUP, N; CENCI, M. A. Pharmacological validation of behavioral measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience*, 15(1), 120–132. 2002.
- MALLET N., BALLION B., LE MOINE C., GONON F. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *Journal of Neuroscience* ;26(14):3875–84, 2006.
- MARTINEZ-MARTIN, P., RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C., KURTIS, M. M., CHAUDHURI, K. R., NMSS VALIDATION GROUP. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 26(3), 399–406. 2011.
- MCFARLAND N. R. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(4 Movement Disorders), 1117–1142. 2016.

- MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), S193–S201. 2006.
- OLSSON, M., NIKKHAH, G., BENTAGLE, C., BJÖRKLUND, A. Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine agonists and nigral transplants as assessed by a new stepping test. *J Neurosci*. 15(5 Pt 2):3863-75, 1995.
- PADOVAN-NETO, F.E., ECHEVERRY, M.B., TUMAS, V., DEL-BEL, E.A. Nitric oxide synthase inhibition attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in a rodent model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 159, 927–935, 2009.
- PADOVAN-NETO, F.E., CAVALCANTI-KIWIATKOVISKI R, CAROLINO, R.O, et al. Effects of prolonged neuronal nitric oxide synthase inhibition on the development and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuropharmacology*; 89:87-99, 2014.
- PADOVAN-NETO, F. E. et al. Effects of prolonged neuronal nitric oxide synthase inhibition on the development and expression of L-dopa-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuropharmacology*, v. 89, p. 87–99, 2015a.
- PADOVAN-NETO, F.E., et al. Facilitation of corticostriatal transmission following pharmacological inhibition of striatal phosphodiesterase 10A: role of nitric oxide-soluble guanylyl cyclase-cGMP signaling pathways. *J Neurosci*. 35, 5781-91, 2015b.
- PAGE IH, CORCORAN AC, DUSTAN HP, KOPPANYI T. Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients. *Circulation*. Feb;11(2):188-98. 1955.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. [s.l.] Elsevier, 2007.
- PICCONI, B; CENTONZE, D; HAKANSSON, K; BERNARDI, G; GREENGARD, P; FISONE, G; CENCI, M. A; CALABRESI, P. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature neuroscience*, 6(5), 501–506. 2003.
- PICCONI, B; BAGETTA, V; GHIGLIERI, V. et al. Inhibition of phosphodiesterases rescues striatal long-term depression and reduces levodopa-induced dyskinesia. *Brain*; 134: 375–87, 2011.
- PINKHAM, A; LOUGHEAD, J; RUPAREL, K; WU, W. C; OVERTON, E; GUR, R. Resting quantitative cerebral blood flow in schizophrenia measured by pulsed arterial spin labeling perfusion MRI. *Psychiatry research*, 194(1), 64–72. 2011.
- PORRINI, C.; RAMARAO, N.; TRAN, S. Dr. NO and Mr. Toxic – the versatile role of nitric oxide. *Biological Chemistry*, 401, 547 - 572. 2019.
- QUEIROZ, SALETE LINHARES; BATISTA, ALZIR AZEVEDO. Funções biológicas do óxido nítrico. *Quím. Nova, São Paulo*, v. 22, n. 4, p. 584-590. 1999.
- RINDONE, J. P.; SLOANE, E. P. Cyanide toxicity from sodium nitroprusside: risks and management. *The Annals of pharmacotherapy*, 26(4), 515–519. 1992.
- SANCHEZ, J. J.; ABREU, P.; GONZALEZ, M. C. Sodium nitroprusside stimulates L-dopa release from striatal tissue through nitric oxide and cGMP. *European Journal of Pharmacology*, 438(1-2), 79–83. 2002.
- SENATORE, ROSA. The role of Basal Ganglia and Cerebellum in motor learning: A computational model. 2012.
- SHERGILL, J. K., CAMMACK, R., COOPER, C. E., COOPER, J. M., MANN, V. M., & SCHAPIRA, A. H. V. Detection of Nitrosyl Complexes in Human Substantia Nigra, in Relation to Parkinson's Disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 228(2), 298–305. 1996.

- SIMOLA, N.; MORELLI, M.; CARTA, A. R. The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research*, 11(3-4), 151–167. 2007.
- SOLÍS, O., ESPADAS, I., DEL-BEL, E. A., MORATALLA, R. Nitric oxide synthase inhibition decreases L-dopa-induced-dyskinesia-and the expression of striatal molecular markers in Pitx3(-/-) aphakia mice. *Neurobiol Dis*, 73, 49-59. 2015.
- STOCCO, A.; LEBIERE, C.; ANDERSON, J. R. Conditional routing of information to the cortex: A model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. *Psychological Review*, 117(2), 541–574. 2010.
- TAKUMA, K.; TANAKA, T; TAKAHASHI, T; HIRAMATSU, N; OTA, Y; AGO, Y; MATSUDA, T. Neuronal nitric oxide synthase inhibition attenuates the development of L-DOPA-induced dyskinesia in hemi-Parkinsonian rats. *European journal of pharmacology*, 683(1-3), 166–173. 2012.
- THRELFELL, S. et al. Inhibition of Phosphodiesterase 10A Increases the Responsiveness of Striatal Projection Neurons to Cortical Stimulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 328, n. 3, p. 785–795, 2009.
- THRELFELL, S.; WEST, A. R. Review: Modulation of striatal neuron activity by cyclic nucleotide signaling and phosphodiesterase inhibition. *Basal ganglia*, 3(3), 137–146. 2013.
- TIEU K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1): a009316. doi: 10.1101/cshperspect. a009316. PMID: 22229125; PMCID: PMC3234449.
- TSENG, K.Y., CABALLERO, A., DEC, A., CASS, D. K., SIMAK, N., SUNU, E. et al. Inhibition of Striatal Soluble Guanylyl Cyclase-cGMP Signaling Reverses Basal Ganglia Dysfunction and Akinesia in Experimental Parkinsonism. *PLoS ONE* 6(11): e27187. 2011.
- TSOU, K., SNYDER, G., GREENGARD, P. Nitric oxide/cGMP pathway stimulates phosphorylation of DARPP-32, a dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein in the substantia nigra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3462–3465, 1993.
- WANG, J.; WANG, F.; MAI, D.; QU, S. Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 14, 585584, 2020.
- WEST, A. R.; GALLOWAY, M. P. Nitric oxide and potassium chloride-facilitated striatal dopamine efflux in vivo: role of calcium-dependent release mechanisms. *Neurochemistry international*, 33(6), 493–501, 1998.
- WEST, A. R.; GRACE, A. A. Striatal nitric oxide signaling regulates the neuronal activity of the midbrain dopamine neurons in vivo. *Journal of Neurophysiology*, v.83, n.4, p. 1796-1808. 2000.
- WEST, A. R.; GRACE, A. A. Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), 294–304, 2002.
- WEST, A.R; GRACE, A. A. The nitric oxide-guanylyl cyclase signaling pathway modulates membrane activity States and electrophysiological properties of striatal medium spiny neurons recorded in vivo. *J Neurosci* 24:1924–1935, 2004.
- WINKLER, C.; Kirik, D.; BJÖRKLUND, A.; CENCI, M. A. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiology of disease*, 10(2), 165–186. 2002.

WIRDEFELT, K., ADAMI, H. O., COLE, P., TRICHOPOULOS, D., MANDEL, J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*, 26 Suppl 1, S1–S58. 2011.