AVALIAÇÃO DO PAPEL DA SUSCETIBILIDADE NA NOCICEPÇÃO AGUDA EM CAMUNDONGOS MACHOS

Gabriella Lima Poloni (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Diego Cardozo Mascarenhas (Orientador). E-mail: dcmascarenhas@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Ciências biológicas/neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: Estresse por derrota social; Nocicepção aguda; Formalina;

RESUMO

A exposição a estressores pode modular a nocicepção, induzindo hiper ou hiponocicepção, porém a influência do fenótipo comportamental individual (suscetibilidade vs. resiliência) permanece pouco explorada neste contexto. Objetivou-se investigar o impacto da suscetibilidade ao Estresse por Derrota Social (EDS) sobre a nocicepção aguda inflamatória em camundongos. Camundongos Swiss machos foram submetidos ao EDS por 10 dias, classificados como resilientes ou suscetíveis pelo Teste de Interação Social (TIS), e subsequentemente avaliados no teste da formalina (0-5 e 20-30 minutos após a injeção). Foram adicionados ao protocolo os controles *naive* e interação social não agressiva. A ANOVA unifatorial confirmou a eficácia do protocolo TIS, sendo que os resilientes apresentaram maior tempo na zona de interação ($F(3,55)=2,93$; $p<0,05$). Na fase inflamatória do teste de formalina, embora a ANOVA não tenha sido significativa, o teste *post-hoc* de Duncan revelou uma tendência de hiponocicepção no grupo suscetível comparado ao *naive* ($p=0,06$). Os dados sugerem que a suscetibilidade ao estresse tende a atenuar a dor inflamatória, afetando preferencialmente mecanismos centrais de amplificação dolorosa em vez da transmissão nociceptiva primária.

INTRODUÇÃO

A dor, experiência dual, integra o perceptivo-discriminativo e o aversivo cognitivo-motivacional, que contempla respostas defensivas que vão desde a retirada de um membro até as respostas emocionais complexas. Neste contexto, a nocicepção induzida pela dor pode ser influenciada por fatores desencadeantes de estresse, que são comumente vistos como a resposta do cérebro a uma demanda e/ou desafios. Em um âmbito de exposição a estressores, os indivíduos podem apresentar respostas divergentes, explicadas pela existência de diferentes graus de suscetibilidade. Os indivíduos mais vulneráveis a eventos estressores se adaptam mal ou deixam de se adaptar ao estressor e expressam respostas inapropriadas, enquanto indivíduos resilientes desenvolvem respostas psicofisiológicas adaptativas (DEL GIUDICE M, ELLIS BJ, SHIRTCLIFF, 2011; RUSSO et al., 2012). Nos achados prévios, estudos demonstram que os estressores podem influenciar a magnitude da resposta do indivíduo a estímulos nociceptivos, acarretando em hiper ou hiponocicepção (LESTER, FANSELOW, 1985; CORNÉLIO; NUNES-DESOUZA,

2009; MASCARENHAS et al., 2015). Contudo, estes resultados não levaram em consideração o fenótipo induzido pelo estresse. Tomando-se os dados em conjunto, a preocupação primária desta pesquisa é identificar o impacto da suscetibilidade ao Estresse por Derrota Social (EDS), um estressor com características etológicas, que pode influenciar a nocicepção aguda.

MATERIAS E MÉTODOS

Utilizaram-se 59 camundongos Swiss machos (20-35 g), do biotério central da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM nº 2134170325). Dividiram-se os animais em três grupos: estresse (subdividido em suscetível/resiliente), controle social e controle *naive*. Para avaliar a latência basal nociceptiva e vieses, empregou-se o teste da placa quente. Camundongos, individualmente sobre placa a 50-55°C, tiveram a latência (s) registrada entre o posicionamento e a primeira resposta nociceptiva.

Como forma de expor os animais a eventos estressores, utilizou-se o EDS em que o grupo exposto ao estresse foi introduzido individualmente em moradia de camundongo residente agressor durante 10 dias consecutivos. A interação agressiva ocorreu até o animal intruso exibir a postura de submissão, elevação do corpo sobre as patas traseiras, patas dianteiras estendidas em direção ao agressor, cabeça retraída e orelhas arqueadas (MICZEK et al., 1982) – ou até completar 10 minutos sem a posição de submissão. Em seguida, o animal intruso permaneceu 5 minutos isolado em um recipiente de acrílico perfurado que lhe permitiu ter contato olfatório, auditivo e visual com o agressor. Vinte e quatro horas após o último episódio de derrota, intrusos foram submetidos ao Teste de Interação Social (TIS) para classificação fenotípica (resiliente/suscetível). A arena era uma caixa de acrílico com cilindro perfurado centralizado em uma parede. O campo dividia-se em zona de interação (adjacente ao cilindro) e duas zonas de afastamento (cantos opostos). Primeiro, cada intruso foi colocado no centro da arena por 150 s para exploração basal. Depois, retirou-se o intruso, alojou-se um residente não agressor (não usado na derrota) no cilindro, e recolocou-se o intruso por mais 150 s para avaliação da interação social. Todas as sessões foram filmadas para análise. O escore de interação social foi a razão entre o tempo na zona de interação com o residente e sem ele. Classificaram-se como resilientes os com escore ≥1 e suscetíveis os com escore <1.

Por fim, os animais foram submetidos ao teste da formalina, que consistiu na injeção subcutânea de 50 µL de solução de formalina a 2,5% na face dorsal da pata posterior esquerda. A escolha da droga se baseou em fornecer um perfil bifásico na resposta nociceptiva: uma fase inicial, observada nos primeiros 5 minutos após a injeção, e uma fase inflamatória tardia, mensurada entre 20 e 30 minutos. Em ambas as fases, registrou-se o tempo total em segundos despendido em comportamentos indicativos de nocicepção, como lambidas da pata. As sessões da segunda fase nociceptiva foram filmadas para posterior análise, permitindo a quantificação precisa da duração das respostas nociceptivas exibidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ANOVA unifatorial dos dados do TIS revelou diferença significativa entre os grupos no tempo despendido na zona de interação na presença do agressor ($F(3,55)=2,93$; $p<0,05$). O teste post-hoc de Duncan indicou que os animais resilientes ao estresse passaram mais tempo na zona de interação com o agressor comparados com todos os grupos ($p<0,05$) (Figura 1). Esse achado sugere que os animais resilientes demonstraram uma característica exploratória-social com o residente agressor, enquanto os demais, ainda que não distinguíveis estaticamente entre eles, exibiram esquiva social.

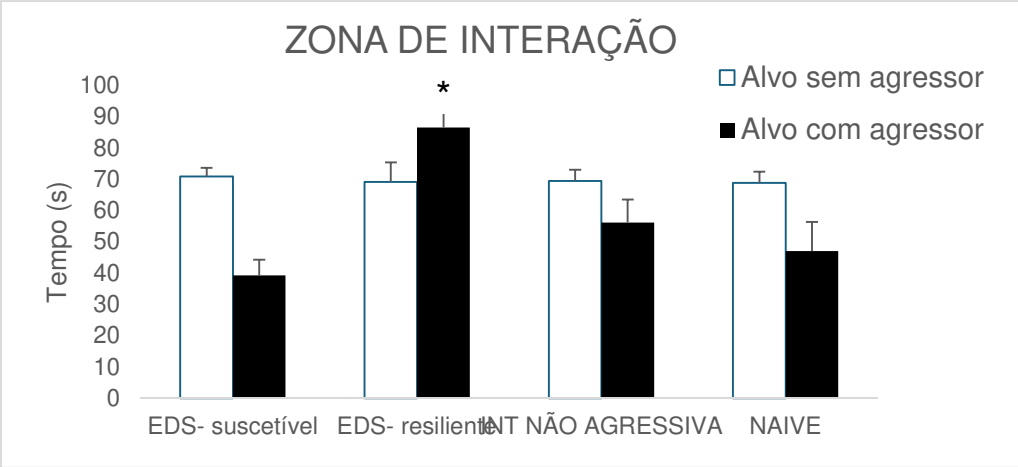


Figura 1: Tempo gasto pelos animais na zona de interação. *Diferença significativa ($p<0,05$) do grupo resiliente comparado com todos os grupos na zona de interação com o agressor.

A análise de variância entre os grupos para o teste da formalina na fase inflamatória tardia (20-30 minutos) não apontou significância ($p>0,05$). Não obstante, o teste *post hoc* de Duncan revelou uma tendência de diferença entre o grupo suscetível e o grupo *naive* ($p=0,06$) (dados não mostrados). Esses resultados mostram uma tendência de hiponocicepção dos animais suscetíveis ao estresse, quando comparados ao grupo *naive*, o qual não teve nenhuma interação social durante o protocolo. Os dados desta pesquisa sugerem uma tendência de influência do fenótipo suscetível em relação ao grupo controle de manifestar hiponocicepção, enquanto os animais do grupo *naive* possuíram tendência de apresentar dor nociceptiva mais acentuada. A ausência de efeito sobre a fase inicial do teste de formalina (0-5 minutos) indica que a suscetibilidade tende a afetar preferencialmente processos inflamatórios e/ou centrais da dor, e não a nocicepção primária.

CONCLUSÕES

Conclui-se que o protocolo de estresse por derrota social foi eficaz para distinguir o fenótipo resiliente, evidenciado por sua maior interação social. Em relação à nocicepção, há uma tendência observada que sugere uma possível hiponocicepção no grupo suscetível em comparação ao *naive* durante a fase inflamatória tardia do teste de formalina. A ausência de alterações na fase inicial do teste de dor indica que

essa modulação fenotípica tende a afetar preferencialmente os processos inflamatórios ou a amplificação central da dor, e não a transmissão nociceptiva primária.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação Araucária - Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Paraná e da Universidade Estadual de Maringá (UEM), por meio da concessão de bolsa acadêmica de Iniciação Científica (PIBIC).

REFERÊNCIAS

CORNÉLIO AM, NUNES-DE-SOUZA RL. Open elevated plus maze-induced antinociception in rats: a non-opioid type of pain inhibition? Physiol Behav, Oxford, v.96, n.3, p.440-447, 2009.

DEL GIUDICE M, ELLIS BJ, SHIRTCLIFF EA. The Adaptive Calibration Model of stress responsivity. Neurosci. Biobehav. Rev. v.35, p.1562–1592, 2011.

LESTER LS, FANSELOW MS. Exposure to a cat produces opioid antinociception in rats. Behav Neurosci, Washingtin DC, v.99, n.4, p.756-759, 1985.

MASCARENHAS DC, GOMES KS, NUNES-DE-SOUZA RL. Role of TRPV1 channels of the dorsal periaqueductal gray in the modulation of nociception and open elevated plus maze-induced antinociception in mice. Behavioural brain research. v.292, p.547-54, 2015.

MICZEK KA, THOMPSON ML, SHUSTER L. Opioid-like analgesia in defeated mice. Science. New York, v.215, n.4539, p.1520-1522, 1982.

RUSSO SJ, MURROUGH JW, HAN MH, et al. Neurobiology of resilience. Nat Neurosci. 2012 Nov;15(11):1475-84.