# AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA SUSCETIBILIDADE AO ESTRESSE DE DERROTA SOCIAL (EDS) NA DOR CRÔNICA DE CAMUNDONGOS MACHOS

Paulo Guilherme Sacramento Paulena, Bruna Santana Armelin, Diego Cardozo Mascarenhas. E-mail: dcmascarenhas@uem.br.

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

**Área e subárea do conhecimento:** Ciências Biológicas / Farmacologia

**Palavras-chave:** Estresse de Derrota Social. Dor Crônica. Suscetibilidade ao Estresse.

## RESUMO

O estresse psicossocial é um importante modulador da dor, influenciando a transição da nocicepção adaptativa para a crônica. Este estudo avaliou o impacto da suscetibilidade ao EDS na cronificação da dor em camundongos *Swiss* machos. Animais foram submetidos ao EDS (10 dias) e classificados pelo Teste de Interação Social (TIS) em suscetíveis (n=17) ou resilientes (n=14). Animais naive (n=12) serviram como controle. A dor crônica foi induzida por incisão plantar (dor aguda) seguida de injeção intraplantar de prostaglandina E2 (PGE2, 100 ng) após 15 dias para avaliar o priming hiperalgésico (chapa quente, 55 ± 0,5 °C). A ANOVA apontou efeito significativo para o fenótipo no TIS [$F(8,74)=5,49$; $p<0,001$]; resilientes demonstraram maior tempo na zona de interação com o agressor ($p<0,05$) e menor na zona de afastamento ($p<0,05$) em relação aos suscetíveis. Na chapa quente, todos os grupos apresentaram hiperalgesia aguda semelhante 24h pós-cirurgia ($p<0,05$). Após a injeção de PGE2, apenas os camundongos suscetíveis desenvolveram hiperalgesia térmica significativa às 3h e 24h ($p<0,05$ em relação ao pré-PGE), caracterizando a cronificação da dor. Em contraste, os resilientes não apresentaram queda de latência pós-PGE2 ($p>0,05$). Conclui-se que o fenótipo de suscetibilidade ao estresse facilita a transição da dor aguda para a dor crônica, enquanto a resiliência atua como fator protetor contra a cronificação dolorosa.

## INTRODUÇÃO

A dor crônica representa um desafio clínico expressivo, afetando diretamente a qualidade de vida de mais de 25% da população adulta no Brasil (Carvalho et al., 2018), além de demandar abordagens terapêuticas alternativas ao manejo convencional com opioides. Enquanto a dor nociceptiva aguda atua como um mecanismo fisiológico adaptativo e protetor contra lesões, a dor crônica consiste em uma alteração mal adaptada e de difícil controle farmacológico. Evidências sugerem que fatores psicossociais, como o estresse crônico, exercem um papel crucial na modulação dos limiares álgicos, podendo atuar como facilitadores na transição da dor aguda para estados de dor crônica persistente.

Nesse contexto, o estresse de derrota social (EDS) destaca-se como um modelo etológico robusto de estressor psicossocial para roedores, capaz de mimetizar de forma fidedigna os estressores interpessoais humanos (Golden et al., 2011). Esse modelo possibilita a separação dos animais em diferentes fenótipos de enfrentamento: indivíduos resilientes, que desenvolvem respostas psicofisiológicas adaptativas, e indivíduos suscetíveis, que exibem comportamentos deletérios e mal adaptados, como evitação social e anedonia (Del Giudice; Ellis; Shirtcliff, 2011). A investigação de como essa vulnerabilidade individual ao estresse modula as vias de dor e sensibilização é fundamental para o desenvolvimento de terapias personalizadas. Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar o impacto da suscetibilidade ao EDS sobre o desenvolvimento e manutenção da dor crônica em camundongos Swiss machos por meio do modelo de hiperalgesia latente.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos (25-35 g) mantidos sob condições ambientais controladas de temperatura (23 ± 1 °C) e ciclo claro/escuro de 12h, com livre acesso a água e ração (CEUA/UEM nº 2134170325). Inicialmente, o grupo experimental (n=32) foi submetido ao protocolo de EDS por 10 dias consecutivos. Cada camundongo foi exposto diariamente à gaiola moradia de um camundongo residente agressor. A interação física ocorria até o intruso exibir a postura de submissão (levantar defensivo) (Golden et al., 2011). O grupo Naive (n=12) foi mantido sob as mesmas condições, sem sofrer o protocolo de estresse. A classificação fenotípica em resilientes ou suscetíveis foi realizada 24h após o último episódio de derrota por meio do Teste de Interação Social (TIS). A arena de teste consistia de uma caixa com uma zona de interação (ZI) ao redor de uma caixa de contenção e duas zonas de afastamento (ZA). O escore de interação social foi calculado como a razão do tempo gasto na ZI com o agressor pelo tempo na ZI sem o agressor. Animais com escore < 1 foram considerados suscetíveis e aqueles com escore ≥ 1, resilientes (Golden et al., 2011). Para avaliar a nocicepção térmica, utilizou-se o teste da chapa quente a uma temperatura constante de 55 ± 0,5 °C, com tempo de corte de 25s para evitar lesões teciduais (Deuis; Dvorakova; Vetter, 2017). A latência de retirada da pata ou lambida foi monitorada em seis tempos distintos: latência basal, pré-cirurgia (pós-EDS), 24h pós-cirurgia (incisão plantar de 11 mm realizada sob anestesia com isoflurano), pré-injeção de prostaglandina E2

(PGE2; 15 dias após a cirurgia), 3h e 24h pós-PGE2 (100 ng/25 µL, via intraplantar na mesma pata da cirurgia), caracterizando o modelo de hiperalgesia latente (Asiedu et al., 2011).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 32 animais submetidos ao estresse de derrota social, o TIS classificou 17 animais (53,1%) como suscetíveis e 15 (46,9%) como resilientes. A ANOVA apontou significância para o fenótipo comportamental nas zonas do aparato [$F(8,74)=5,49$; $p<0,001$]. O teste post-hoc confirmou que os resilientes apresentaram maior exploração da ZI com o agressor ($p<0,05$) e menor exploração da ZA em comparação com os suscetíveis ($p<0,05$), demonstrando perfis opostos de enfrentamento ao estresse social (Golden et al., 2011).
No teste da chapa quente, as latências térmicas basais foram semelhantes entre todos os grupos, confirmando a homogeneidade nociceptiva inicial. O EDS isoladamente não alterou as latências térmicas basais medidas no tempo pré-cirurgia. Após a incisão plantar, todos os grupos apresentaram redução significativa na latência nociceptiva avaliada 24h pós-cirurgia ($p<0,05$ comparada com antes da cirurgia), indicando o estabelecimento de hiperalgesia inflamatória aguda pós-operatória. Após 15 dias, na avaliação pré-PGE2, todos os animais retornaram aos seus níveis basais de latência álgica.
Após a administração local de prostaglandina E2 (PGE2), o grupo de camundongos suscetíveis apresentou uma queda significativa e sustentada na latência térmica tanto nas 3h quanto nas 24h pós-injeção em comparação com o seu nível pré-PGE2 ($p<0,05$; marcado com # no gráfico 1), indicando a persistência da sensibilização dolorosa crônica (hiperalgesia latente / *hyperalgesic priming*) (Asiedu et al., 2011). Por outro lado, o grupo resiliente não demonstrou variação estatisticamente significativa ($p>0,05$) na latência nociceptiva após a PGE2, mantendo limiares de dor próximos à linha de base. O grupo Naive (controle sem estresse) exibiu queda na latência às 3h pós-PGE2 e iniciou recuperação em 24h. Estes resultados demonstram que a suscetibilidade ao estresse psicossocial induz um *priming* hiperalgésico que facilita a transição para a dor crônica persistente, enquanto a resiliência atua como um fator protetor contra a cronificação álgica.

**Gráfico 1**

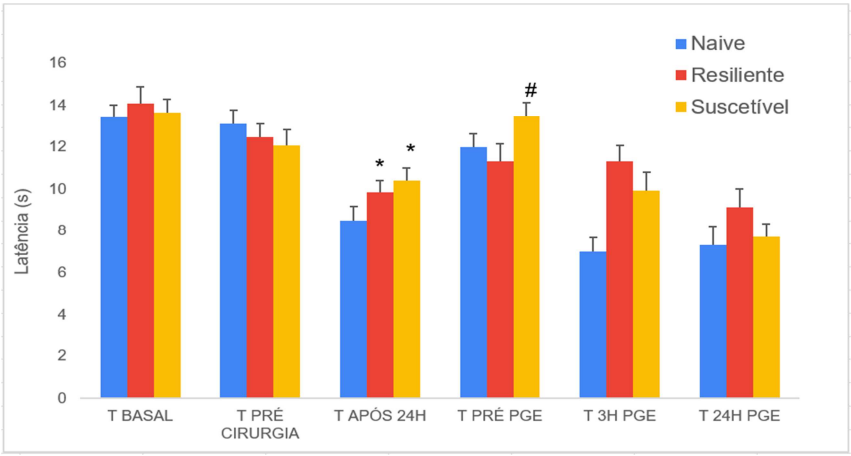



Gráfico 1 – Latência de retirada da pata (s) no teste da chapa quente (55 ± 0,5 °C) dos grupos Naive (n=12), Resiliente (n=14) e Suscetível (n=17) submetidos ao estresse de derrota social e ao modelo de hiperalgesia latente. Dados expressos como média ± EPM. *p<0,05 comparado com antes da cirurgia; #p<0,05 comparado com suscetível pré-PGE2 nos respectivos tempos de 3h e 24h pós-PGE2.

## CONCLUSÕES

A suscetibilidade ao estresse de derrota social facilita de forma proeminente a transição da dor aguda adaptativa para a dor crônica mal adaptativa. Camundongos suscetíveis desenvolvem sensibilização nociceptiva persistente (hiperalgesia latente) quando desafiados por um estímulo inflamatório secundário de prostaglandina E2, enquanto camundongos que expressam o fenótipo resiliente mantêm-se protegidos contra esse processo de cronificação dolorosa. A compreensão destes mecanismos ressalta a importância da vulnerabilidade psicossocial individual no manejo de transtornos álgicos e abre caminhos para terapias personalizadas.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Maringá (UEM), aos Laboratórios de Neuropsicofarmacologia (NEUROLab) e Laboratório de Pesquisa em Neurobiologia da Resiliência e Vulnerabilidade (BRAVELab) pelo suporte técnico e infraestrutura.

## REFERÊNCIAS

ASIEDU, M. N. et al. Spinal Protein Kinase M Underlies the Maintenance Mechanism of Persistent Nociceptive Sensitization. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 18, p. 6646-6653, May 2011.

CARVALHO, R. C. et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study. **Br J Pain**, São Paulo, v. 1, n. 4, p. 331-338, 2018.

DEL GIUDICE, M.; ELLIS, B. J.; SHIRTCLIFF, E. A. The Adaptive Calibration Model of stress responsivity. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 35, p. 1562–1592, 2011.

DEUIS, J. R.; DVORAKOVA, L. S.; VETTER, I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 10, art. 284, Sep 2017.

GOLDEN, S. A. et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. **Nature Protocols**, v. 6, n. 8, p. 1183–1191, 2011.

VALZELLI, L. **Psychobiology of aggression and violence**. New York: Raven Press, 1981.