

## **EFEITO ANSIOLÍTICO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM FLUOXETINA NO LABIRINTO EM T ELEVADO EM CAMUNDONGOS.**

Ana Cláudia Cipriano, Ricardo Luiz Nunes de Souza, Katia Cristina Silva Monte, Karina Santos Gomes. – Farmacologia – Farmácia-Bioquímica – Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara.

Vários estudos têm sido conduzidos na tentativa de se conhecer as bases neurobiológicas envolvidas nos transtornos de ansiedade. Uma grande parte destes estudos emprega a experimentação animal, mais especificamente o uso de modelos animais de ansiedade.

Dentro de uma perspectiva evolucionária, muitos são os fundamentos para justificar a utilização desses estudos com animais, considerando que as raízes do medo e da ansiedade humana originam-se das reações de defesa que os animais exibem frente a estímulos e situações de perigo (GRAEFF, 1990; GRAEFF & ZANGROSSI, 2002). Frente a esses estímulos ameaçadores, os animais apresentam comportamentos defensivos tais como avaliação de risco, esquiva, congelamento, fuga, ameaça defensiva ou ataque defensivo. As respostas comportamentais de defesa que os animais exibem e sua previsibilidade farmacológica são as bases dos modelos animais existentes usados atualmente como ferramentas para investigação de novos fármacos e dos mecanismos neurais subjacentes aos transtornos de ansiedade (ver BLANCHARD et al., 2001; GRAEFF & ZANGROSSI, 2002).

O labirinto em T elevado (LTE) é um modelo animal de ansiedade constituído de três braços elevados do chão: dois abertos (BA) e um fechado (BF). Duas tarefas são avaliadas durante a sessão de testes: a aquisição da esquiva inibitória dos braços abertos e a resposta de fuga. CARVALHO-NETTO & NUNES-DE-SOUZA (2004) demonstraram que diante da ameaça proximal, - exposição ao braço aberto do LTE - camundongos não apresentam como estratégia comportamental de defesa imediata a resposta de fuga, pois alguns compostos ansiolíticos e ansiogênicos facilitaram e prejudicaram, respectivamente, a fuga do braço aberto. POLTRONIERI e colaboradores (2003) sugeriram um efeito panicolítico sobre a resposta de fuga de ratos expostos ao LTE após administração crônica de fluoxetina, não relatando efeito sobre a aquisição da esquiva inibitória. Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar os efeitos do tratamento crônico com fluoxetina (FLU) sobre a aquisição da esquiva inibitória e da resposta de fuga de camundongos expostos ao modelo animal labirinto em T elevado.

Foram utilizados camundongos Suíços machos (25-35g) que receberam tratamento intraperitoneal crônico (16 dias, n = 9-14/grupo) de salina ou FLU (5, 20 ou 40 mg/kg) e foram submetidos a 5 exposições consecutivas, com intervalos de 30s, no braço fechado do LTE para o registro da latência de saída (linha de base- LB) e da aquisição da esquiva (E1, E2, E3 e E4). Trinta segundos após E4, os animais foram expostos uma única vez ao braço aberto para o registro da fuga (F1). O tempo limite para cada exposição foi de 300s. Após F1, os animais foram expostos a um LTE com os 3 braços fechados para avaliação da locomoção por 300s.

Pela análise dos resultados verificou-se que o tratamento crônico com FLU (40 mg/kg) prejudicou a esquiva inibitória [LB:  $F(3,45) = 5,86$ ,  $p < 0,05$ ; E1:  $F(3,45) = 3,38$ ,  $p < 0,05$ ] e facilitou a fuga ( $F(3,45) = 6,01$ ,  $p < 0,05$ ), conforme tabela abaixo. A locomoção não foi alterada no LTE fechado ( $F(3,45) = 2,56$ ,  $p > 0,05$ ).

Tratamento	LB	E1	E2	E3	E4	F1
Salina	38±5	50±17	108±30	115±27	164±34	31±7
FLU 5	50±12	64±18	97±26	132±28	159±32	19±4
FLU 20	58±14	96±42	118±28	191±28	230±29	22±6
FLU 40	16±3*	16±3*	44±20	96±34	138±40	5±1*

Valores: média ±EPM; \* $p \leq 0,05$  vs salina.

Concluiu-se que o tratamento crônico com o inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), fluoxetina, na dose de 40 mg/kg, prejudicou a aquisição da esquiva inibitória e facilitou a fuga, revelando

um provável efeito ansiolítico deste composto. A redução da latência de saída do braço aberto para os animais tratados com a dose de 40 mg/kg de fluoxetina indica que, diferentemente do que tem sido relatado para ratos, camundongos não apresentam a fuga como resposta imediata quando expostos a esse compartimento, tal como descrito por CARVALHO NETTO & NUNES-DE-SOUZA(2004). Os efeitos da fluoxetina se mostraram seletivos sobre a ansiedade, uma vez que este ISRS não provocou qualquer alteração na atividade locomotora avaliada no labirinto em T elevado fechado.

### **Referências Bibliográficas**

CARVALHO NETTO, E. F.; NUNES DE SOUZA, R. L. Use of the elevated T-maze to study anxiety in mice. **Behav. Brain Res.** v. 158, p. 119-132, 2004.

BLANCHARD, D. C.; GRIEBEL, G.; BLANCHARD, R. J. Mouse defense behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. **Neurosci. Biobehav. Rev.** v. 25, p. 205-218, 2001.

GRAEFF, F. G.; ZANGOSSI JR, H. Animal models of anxiety. In: D'HAENEN.; DEN BOER, J. A.; WILLER, P. Eds. **Biological Psychiatry**. John Wiley & Sons Ltd. London, 2002. p.879-893, 2002.

GRAEFF, F.G. Brain defense systems and anxiety. In: Roth, M.; Burrows, G. D.; Noyes, R. (eds.) **Handbook of anxiety**. Elsevier Science Publishers: Amsterdam, v. 3, p. 307-354, 1990.

POLTRONIERI, S.C.; ZANGROSSI Jr H.; VIANA, M. B. Antipanic-like effect of serotonin reuptake inhibitors in the elevated T-maze. **Behav Brain Res.** v. 147, p. 185-192, 2003.

**Bolsa:** CNPq/PIBIC