

INGESTÃO DE ETANOL EM RATOS COM LESÃO DO NÚCLEO MEDIANO DA RAFE. Michele Rossini Mutton, Katsumasa Hoshino, Karina Laurenti Ferreira - Sub-área: 3.19 – Psicologia - Departamento de Ciências Biológicas – Faculdade de Ciências - Campus de Bauru.

O consumo exagerado de álcool é hoje um dos problemas mais graves de saúde, tanto no Brasil, quanto no mundo. O abuso pode causar acidentes envolvendo vítimas fatais, violência doméstica, déficits ocupacionais, prejuízos no desenvolvimento cognitivo e físico, além da dependência, que gera muitos problemas com prejuízos individuais e sociais. A causa prevalente da ingestão crônica de doses elevadas de álcool é a automedicação para redução da ansiedade gerada pelo estresse do cotidiano. Este mecanismo é comprovado experimentalmente por estudos que relatam maior ingestão de solução etanólica em animais com índices mais altos de ansiedade (Knapp e cols., 2005).

Pesquisas demonstram haver um elemento em comum no sistema nervoso central relacionando o sintoma de ansiedade com a ingestão alcoólica: a serotonina, que é liberada pelo sistema nervoso central em resposta à presença de etanol. Blum & cols. (2000) e Bowirrat & Oscar-Berman (2005) mostram que os receptores dopaminérgicos D2 do núcleo *accumbens* estão envolvidos nos mecanismos centrais de recompensa (prazer). A dopamina (DA) nesses receptores D2 depende de uma cascata de “recompensa” que envolve a liberação de serotonina num primeiro momento, esta estimula a encefalina hipotalâmica, que inibe por sua vez o ácido gama-amino butírico (GABA) na substância negra que promove a modulação da liberação ajustada de DA no n. *accumbens*. Segundo dados dos autores citados, os níveis baixos de DA promovem a “síndrome de deficiência dopaminérgica”, que leva a uma busca exagerada de etanol, ou de outros agentes, como forma de aumentar a liberação deste neurotransmissor, para promover uma sensação de bem-estar.

Inúmeras pessoas bebem compulsivamente todos os dias e as compulsões são distúrbios de ansiedade. O impedimento da expressão das compulsões aumenta a ansiedade e isto gera as crises de abstinência. O núcleo mediano da rafe (NMR), através da serotonina, participa dos mecanismos da ansiedade e a lesão do mesmo em ratos induz comportamentos compulsivos (Hoshino, Uga e dePaula, 2004). O NMR tem envolvimento com o alcoolismo, pois sua lesão impede o desenvolvimento de dependência (medida pelo volume diário ingerido) (Roberts, 2003) pela falta da serotonina disparadora da ativação do sistema dopaminérgico.

A análise da possibilidade de se usar fármacos que antagonizam a liberação de serotonina pelo etanol para o tratamento do alcoolismo mostra que uma série de informações importantes precisam ser respondidas. Entre elas, se não existem mecanismos adicionais ao sistema de reforçamento responsáveis pela dependência ao álcool, visto que a intervenção terapêutica focar o indivíduo já dependente.

O presente trabalho objetiva avaliar se ratos com inativação do sistema serotoninérgico originário do núcleo mediano da rafe desenvolvem dependência quando tratados com ingestão forçada de etanol.

Foram usados quatro grupos de animais, cada um composto igualmente por cinco ratos machos, adultos, *Wistar*. O primeiro grupo, com lesão eletrolítica do NMR e hiperatividade locomotora indicadora da exatidão da lesão foi submetido por 21 dias à ingestão forçada de 1,5-2,5 ml de solução de etanol (50%). O segundo grupo, também lesado, recebeu placebo de maneira equivalente. Dois grupos controles, com lesão fictícia foram submetidos aos mesmos tratamentos de ingestão forçada. A lesão eletrolítica do NMR foi feita por cirurgia estereotáxia. A ingestão forçada foi feita por gavagem. Após o término do tratamento, promoveu-se um período de 5 dias de abstinência, após o qual a ingestão espontânea e *ad-libitum* da solução de etanol foi medida durante três dias consecutivos para avaliação da instalação ou não de dependência. A solução de etanol foi oferecida ao lado de água potável em bebedouros convencionais.

Considerando-se como referência o volume médio (\pm s.e.) de etanol ingeridos nos três dias pelos animais do grupo lesão fictícia e tratamento com placebo ($17,9 \pm 12,4$ ml), o grupo controle com lesão fictícia e tratado com etanol ingeriu espontaneamente maior volume de etanol ($31,6 \pm 14,1$ ml). Os ratos lesados com ingestão forçada prévia de etanol mostraram baixa ingestão alcoólica espontânea ($10,6 \pm 4,7$ ml), enquanto os animais lesados sem esta experiência prévia beberam maior volume de etanol

($37,0 \pm 16,5$ ml). A ingestão espontânea de solução de etanol para avaliação do desenvolvimento de dependência é mostrada na Figura 1. A análise de variância mostrou que as diferenças são significantes no limite ($p=0,057$, Anova).

A avaliação dos animais no *endless maze* mostrou hiperatividade locomotora significativamente maior nos dois grupos de animais com lesão do NMR comparativamente aos com lesão fictícia. Houve uma diminuição progressiva d hiperatividade locomotora no grupo de animais lesados com o aumento dos dias de ingestão de etanol e um aumento subsequente no período pós-tratamento.

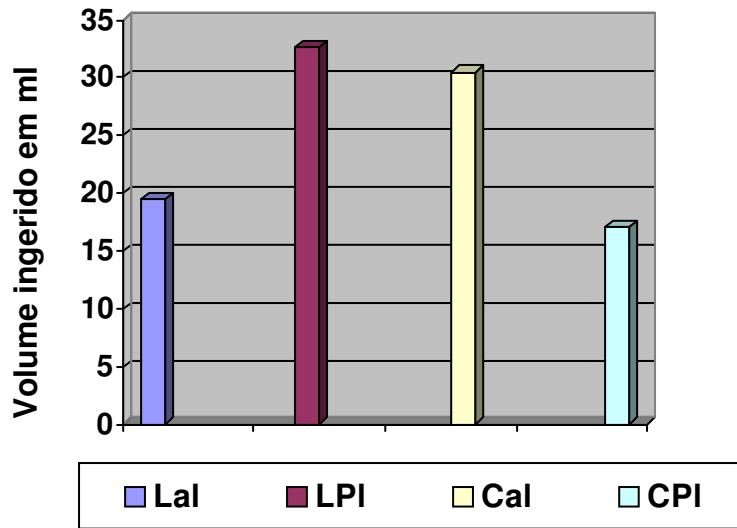


Figura 1 – Ingestão espontânea de solução de etanol após período de ingestão forçada. Volumes totais médios em mililitros/dia de ingestão avaliados em três dias consecutivos a partir do 6º. dia de término de um período prévio de 21 dias de ingestão forçada. **Lal:** grupo de animais com lesão no n. mediano da rafe com ingestão forçada de etanol; **LPI:** grupo com mesma lesão de com ingestão forçada de placebo; **Cal:** grupo com lesão fictícia e ingestão forçada de etanol; **CPI:** grupo controle com lesão fictícia e ingestão de placebo.

Os dados obtidos permitem interpretar que a lesão promoveu aumento de ansiedade visto os índices de locomoção no *endless maze* serem indicativos dos níveis desta manifestação. A ingestão de volume maior pelo grupo de animais controles com tratamento prévio de etanol, indica o desenvolvimento de dependência. A ingestão de volumes maiores de etanol no grupo de animais lesados e tratados com placebo parece se dever ao aumento de ansiedade e, possivelmente, pelo fator novidade. A ingestão de volumes baixos de etanol nos animais lesados submetidos à ingestão prévia forçada desta substância é compatível com a perda do fator novidade e extinção do comportamento pela ausência de ativação do sistema de reforçamento.

A não ocorrência de ingestão espontânea alta, como a vista nos animais controles tratados com etanol, indica que não existem mecanismos paralelos promotores de dependência, fato que ressalta a importância central da “cascata de recompensa” na hipótese da hipoatividade dopaminérgica do alcoolismo. Esta conclusão indica a importância de se ampliar o estudo para se ter um número amostral maior.

Referências Bibliográficas

BLUM K., BRAVERMAN, E.R., HOLDER, J.M., LUBAR, J.F., MONASTRA,V.J., MILLER, D., LUBAR, J.O., CHEN, T.J. & COMINGS, D.E. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. **J. Psychoactive Drugs**, 32 (suppl):1-112, 2000.

BOWIRAT, A. & OSCAR-BERMAN, M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. **Am.J. Med. Genet B – Neuropsychiatr Genet**, 132:29-37, 2005.

HOSHINO, K., UGA, D.A. & DE PAULA, HMG. The compulsive-like aspect of the head-dipping emission in rats with chronic electrolytic lesion in the área of the median raphe nucleus. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 37, 245-250, 2004.

KNAPP, D.J., OVERSTREET, D.H. & BREESE, G.R. Modulation of ethanol withdrawal-induced anxiety-like behavior during later withdrawals by treatment of early withdrawals with benzodiazepine/gama-aminobutyric acid ligands. **Alcohol Clin Exp Res.**, 29(4): 553-563, 2005.

ROBERTS, C. Ansiedade e Alcoolismo: avaliação da ingestão de álcool em ratos com comportamentos compulsivos induzidos pela lesão do Sistema Nervoso Central. **Monografia**. Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências. Universidade Estadual Paulista – Campus de Bauru, 2003.

Bolsa: FAPESP