

F.M Fármacos e medicamentos

## Efeito da administração sistêmica do CP376395 no retrocesso de comportamentos relacionados à ansiedade, induzidos pelo estresse de derrota social crônico em camundongos machos e fêmeas

Gustavo Miranda do Carmo<sup>1</sup>, Daniel Enrique Gonzalez Escobar<sup>1</sup>, Lucas Canto de Souza<sup>1</sup>, Daniela Baptista de Souza<sup>1</sup>, Carlos Cesar Crestani<sup>1</sup> & Ricardo Luiz Nunes de Souza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.

### Introdução

Ansiedade compreende um conjunto de mecanismos para evitar situações ameaçantes, por meio de respostas comportamentais como a fuga. O padecimento patológico da ansiedade tornou-se de alta prevalência na população global, sendo causada por diversos fatores sociais e fisiológicos, existindo diferenças sexuais neste fenômeno. O protocolo de estresse de derrota social crônico (EDSC) permite estudar o comportamento de estresse de modelos animais, incluindo a sua possível influência na aparição da ansiedade. Porém, ainda não é conhecido o efeito o fator liberador de Corticotrofina (CRF, do inglês *corticotropin release factor*) e do antagonismo sistêmico de seus receptores CRF1 na elaboração dos comportamentos relacionados à ansiedade em animais machos e fêmeas.

### Objetivo

Investigar o efeito do bloqueio dos receptores tipo 1 do fator liberador de corticotrofina (CRF) na ansiedade de camundongos machos e fêmeas submetidos ao EDSC.

### Metodologia

Foram utilizados 33 camundongos Swiss Webster machos e 25 fêmeas adultos, que foram submetidos ao EDSC por 10 dias (CEUA FCF/CAR. 6923361128). Após o último dia de derrota, foram testados no labirinto em cruz elevado (LCE) por 5 minutos, avaliando comportamentos relacionados à atividade locomotora, por meio do número de entradas dos braços fechados e relacionados à ansiedade, como a porcentagem de entradas e tempo nos braços abertos. Uma hora antes do LCE, os indivíduos receberam administração intraperitoneal (i.p) do CP376395 na dose de 30 mg/kg ou salina (NaCl 0,9%). Os resultados obtidos do LCE partiram para análise de variância (ANOVA) bifatorial (fator 1: Condição INA ou EDSC; fator 2: Tratamento salina ou CP376395). Os resultados significativos entraram em seguida pelo teste de comparações múltiplas de Duncan. O valor de p menor a 0,05 foi considerado como significativo.

### Resultados

A ANOVA mostrou que não houve efeito significativo no EBF dos machos e fêmeas. Houve efeito da condição no %EBA dos machos ( $F_{(1,29)} = 5,716$ ;  $p = 0,02$ ); o *post hoc* revelou diminuição da exploração dos braços abertos do grupo EDSC ( $n=17$ ) em comparação com os INA ( $n= 16$ ). Da condição e do tratamento no %TBA (Condição:  $F_{(1,29)} = 4,960$ ;  $p = 0,03$ ; Tratamento:  $F_{(1,29)} = 12,324$ ;  $p = 0,001$ ); o *post hoc* revelou redução do tempo de exploração do grupo EDSC ( $n=17$ ) em comparação com os INA ( $n= 16$ ); e aumento da exploração dos tratados com CP376395 ( $n=12$ ) em comparação ao grupo salina ( $n= 21$ ). Houve efeito da interação entre os fatores na %EBA das fêmeas ( $F_{(1,21)} = 8,823$ ;  $p = 0,007$ ); tendo diminuição da exploração das fêmeas expostas ao EDSC e tratadas com salina ( $n=7$ ) quando comparadas às INA salina ( $n=6$ ); efeito revertido pelo CP376395 ( $n=6$ ). Houve interação também na %TBA ( $F_{(1,29)} = 4,002$ ;  $p = 0,05$ ); o *post hoc* revelou aumento no tempo de exploração das fêmeas EDSC tratadas com CP376395 ( $n= 6$ ) em comparação às EDSC tratadas com salina ( $n= 7$ ).

### Discussão e Conclusão

O atual estudo sugere que a administração sistêmica do CP376395 reverte os efeitos do EDSC, de forma mais robustas nas fêmeas do que para os machos, devido à reversão dos comportamentos de tipo ansioso que o fármaco gerou unicamente nas fêmeas previamente estressadas e testadas no LCE. Os resultados atestam estudos prévios que analisaram o efeito do estresse e da administração intracerebral do CP376395 em áreas como o córtex pré-frontal medial (CPFm) e o BNST (núcleo do leito da estria terminal) sobre o comportamento no LCE. A próxima etapa do estudo será averiguar a matriz de ativação dos neurônios do CPFm e BNST, após a submissão ao EDSC e administração sistêmica do CP376395, com o objetivo de investigar a fundo o papel do CRF nos mecanismos comportamentais e fisiológicos da ansiedade.

### Palavras-chave

CP376395, Ansiedade, Camundongos, CRF