

# INFLUÊNCIA DA INDUÇÃO DE DOR SOBRE O COMPORTAMENTO EXPLORATÓRIO DE CAMUNDONGOS ALBINOS (*Mus musculus*) NO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

Eliane Andréia dos Santos Oliveira, Instituto Federal Goiano-Campus de Rio Verde, elianeandrea5@hotmail.com.  
Claudio Herbert Nina-e-Silva, Universidade de Rio Verde.  
Lenny Francis Campos de Alvarenga, Universidade de Rio Verde.

**Recebido em: 20/05/2013 - Aprovado em: 30/07/2013 - Disponibilizado em: 15/08/2013**

**Resumo:** Há na literatura controvérsia quanto ao efeito da estimulação nociceptiva pelo ácido acético sobre o comportamento exploratório do camundongo no LCE. Desse modo, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar o efeito da indução experimental de dor pelo ácido acético sobre a expressão do comportamento exploratório de camundongos albinos submetidos ao LCE. 23 animais experimentais, *Mus musculus* albinos adultos, foram distribuídos em dois grupos: ACA (n=11) e SAL (n=12). No grupo ACA os animais foram tratados com 0,1 ml/10g de ácido acético 0,6% i.p. No grupo SAL, os animais receberam injeção i.p. de salina. Uma hora depois, os animais foram expostos, individualmente, ao LCE por cinco minutos. Registrou-se o tempo de permanência nos braços abertos e fechados do LCE. Observou-se diferença estatisticamente significativa ( $F_{1,12}=57,09$ ,  $p<0,05$ ) na duração média dos tempos de permanência nos compartimentos do LCE entre os animais dos dois grupos. Os sujeitos do grupo ACA exploraram os braços abertos por mais tempo do que os sujeitos do grupo SAL. Acredita-se que as contorções resultantes da administração do ácido acético poderiam interferir no tigmotatismo mediado pelos movimentos das vibrissas mistaciais. Concluiu-se que a indução de dor aumenta a duração do comportamento exploratório do camundongo no LCE. Sugere-se a realização de novos estudos que: 1) avaliem o efeito da exposição crônica a estímulos dolorosos na expressão da ansiedade; e 2) investiguem empiricamente a hipótese de influência das contorções resultantes da administração do ácido acético no tigmotatismo e, conseqüentemente, no comportamento exploratório de camundongos expostos ao LCE. **Palavras-chave:** dor, comportamento exploratório, motivação, psicobiologia, modelo animal de ansiedade, LCE.

**Abstract:** There is controversy in the literature regarding the effect of nociceptive stimulation by acetic acid on the exploratory behavior of mice in the elevated plus-maze (EPM). Thus, the main objective of this study was to evaluate the effect of experimentally induced pain by acetic acid on the expression of exploratory behavior of albino mice underwent LCE. Twenty-three experimental animals, adult albino *Mus musculus*, were divided into two groups: ACA (n = 11) and SAL (n = 12). ACA group animals were treated with intraperitoneal (IP) injection of 0.1 ml/10g of 0.6% acetic acid. In the SAL group, the animals were injected IP saline. One hour later, the animals were exposed individually to the ECL for five minutes. Recorded the time spent in open and closed arms of the EPM. The difference was statistically significant ( $F_{1, 12} = 57.09$ ,  $p < 0.05$ ) in the average length of time spent in the compartments of the EPM between the two groups of animals. Group subjects ACA explored open arms longer than the SAL group subjects. It is believed that the contortions resulting from the administration of the acetic acid could interfere with thigmotaxis mediated by mystacial vibrissae movements. It is concluded that the induction of pain increases the duration of exploratory behavior of mice in the CSF. It is suggested to carry out further studies to: 1) evaluate the effect of chronic exposure to painful stimuli in the expression of anxiety, and 2) investigate empirically the hypothesis of influence of contortions resulting from administration of acetic acid in thigmotaxis and hence the exploratory behavior of mice exposed to the EPM

**Keywords:** pain, exploratory behavior, motivation, psychobiology, animal model of anxiety, EPM.

## 1. Introdução

A dor é um dos sintomas mais prevalentes em inúmeras patologias (KILLIC et al., 2012). Por causa disso, o desenvolvimento de modelos animais de dor capazes de possibilitar a avaliação pré-clínica

de fármacos analgésicos é extremamente importante.

Considerando-se que o labirinto em cruz elevado (LCE) é um dos principais modelos animais de estudo experimental da ansiedade e de testagem de fármacos ansiolíticos, justifica-se a importância de se conhecer todas as possíveis variáveis que afetem a

sensibilidade do modelo animal de ansiedade do LCE (OLIVEIRA, MORAIS E NINA-E-SILVA, 2011).

No entanto, de acordo com Lamprea et al. (2008), ainda não há um completo entendimento dos mecanismos subjacentes ao efeito da estimulação aversiva sobre o comportamento exploratório de ratos expostos ao LCE. Ainda segundo esses autores, embora haja suporte empírico à hipótese de que o medo de espaços abertos pré-programado geneticamente nos ratos seja o principal desencadeador de reações ansiogênicas durante a exposição ao LCE, ainda não se sabe exatamente como os animais seriam capazes de perceber que se encontram em espaços abertos.

Uma hipótese que tem sido investigada experimentalmente é o papel das vibrissas mistaciais na capacidade de percepção de espaços abertos por meio do tigmotatismo (PARRA, 1999). De acordo com Lamprea et al. (2008), o tigmotatismo é uma tendência comportamental de os roedores buscarem se locomover próximos a superfícies verticais. As explicações etológicas para esse padrão comportamental afirmam que o tigmotatismo é um comportamento típico da espécie que minimiza a possibilidade de predação aérea (MARTINEZ & MORATO, 2004; LAMPREA et al., 2008).

Dessa maneira, o roedor seria capaz de perceber os braços abertos e fechados do LCE por meio do tigmotatismo, levando-o a evitar os primeiros e preferir se abrigar nos últimos

(PARRA, 1999; MARTINEZ & MORATO, 2004; LAMPREA et al., 2008). De acordo com Lamprea et al. (2008), além do medo de espaços abertos, outros fatores têm sido levantados para explicar a aversão dos roedores pelos braços abertos do LCE, tais como a percepção da altura e a estranheza que animal sente ao explorar um ambiente sem qualquer parede vertical, algo raro em sua história de vida.

Recentemente, tem-se investigado a relação entre a dor e o comportamento exploratório de roedores em labirinto em cruz elevado (LCE). Os resultados, contudo, são inconclusivos. Há estudos que relatam as propriedades antinociceptivas de situações ansiogênicas de confinamento de roedores em braços abertos do LCE (e.g., Gomes et al., 2005; Silva et al., 2009). Outros trabalhos, por outro lado, evidenciaram o aumento da frequência e da duração do comportamento exploratório de roedores no LCE após terem sido expostos à estimulação dolorosa (OLIVEIRA, MORAIS & NINA-E-SILVA, 2011).

Contudo, os resultados do estudo de Catani et al. (2002) apontaram para a possibilidade de insensibilidade do modelo experimental do LCE na detecção de ansiedade associada à estimulação nociceptiva. Nesse estudo, não foi observada diferença significativa na frequência e na duração do comportamento exploratório no LCE entre animais expostos à estimulação dolorosa por meio de injeção de ácido acético

e o grupo controle que recebera apenas administração de salina

Desse modo, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar o efeito da indução experimental de dor pelo ácido acético sobre a duração da expressão do comportamento exploratório de camundongos albinos submetidos ao LCE.

## 2. Materiais e Métodos

Os animais experimentais foram 23 *Mus musculus* albinos, machos, com idade de 2 meses e pesando entre 22 e 31 gramas. Os sujeitos foram distribuídos em dois grupos: ACA (n=11) e SAL (n=12). No grupo ACA os animais foram tratados com 0,1 ml/10g de ácido acético 0,6% i.p. No grupo SAL, os animais receberam injeção i.p. de salina. Uma hora depois da administração de ácido acético ou de salina, os sujeitos foram expostos, individualmente, ao LCE por cinco minutos. Registrou-se o tempo de permanência, em

segundos, de cada um dos animais nos braços abertos e fechados do LCE. Para habituação, 24 horas antes da aplicação do procedimento experimental, ambos os grupos foram expostos ao LCE (elevação de 40 cm do solo, paredes dos braços fechados de 50 cm e moldura acrílica dos braços abertos de 1 cm de altura), por 15 minutos.

## 3. Resultados e Discussão

A Figura 1 ilustra o tempo de permanência de cada sujeito experimental dos grupos ACA e SAL nos braços abertos do LCE. Os dados evidenciaram que os sujeitos do grupo ACA exploraram os braços abertos por mais tempo do que os sujeitos do grupo SAL.

Observou-se diferença estatisticamente significativa ( $F_{1,12}=57,09$ ,  $p<0,05$ ) na duração média dos tempos de permanência nos compartimentos do LCE entre os animais dos dois grupos. (Figura 2).

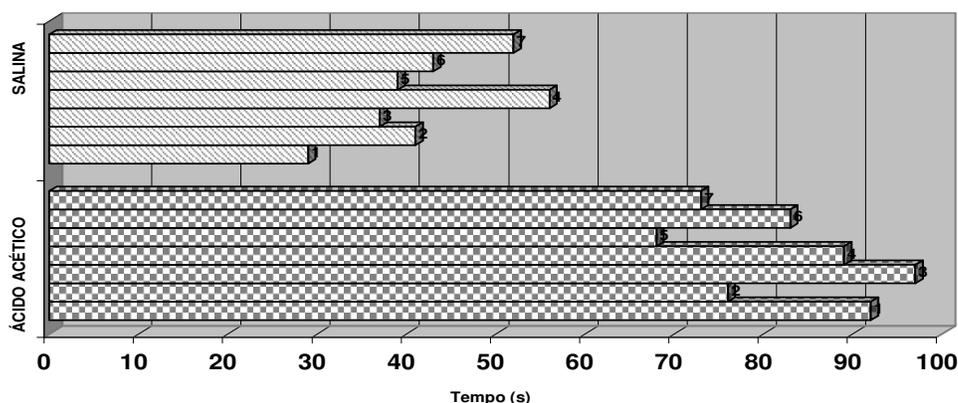


Figura 1. Tempo de permanência dos animais experimentais dos grupos ACA e SAL nos braços abertos do LCE.

Esses resultados estão em desacordo parcial com a literatura. Embora Catani et al. (2002), Gomes et al. (2005) e Silva et al. (2009) tenham descrito que camundongos submetidos a estímulos dolorosos agudos não

apresentaram diferenças significativas nas medidas de exploração do LCE em relação a animais de controle, os nossos resultados corroboraram achados anteriores do estudo de Oliveira, Morais e Nina-e-Silva (2011).

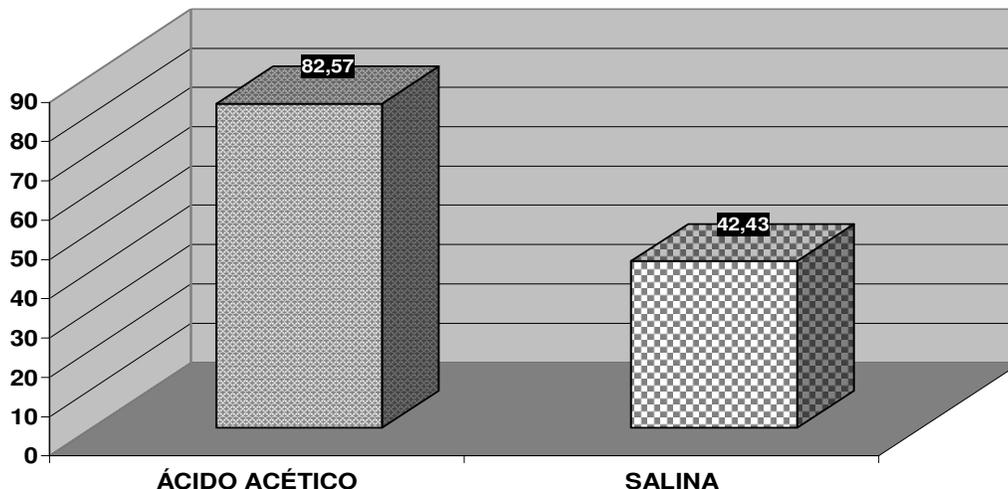


Figura 2. Tempo médio de permanência nos braços abertos para os grupos ACA (ácido acético) e SAL (salina).

O estudo de Parra (2009) demonstrou que a remoção das vibrissas mistaciais de roedores aumenta o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos. No presente trabalho, acredita-se que o ciclo de mioclonias sincrônicas e assincrônicas resultantes da administração do ácido acético tenha tido efeito semelhante ao da remoção das vibrissas, visto que as contorções poderiam interferir no tigmotatismo mediado pelos movimentos das vibrissas mistaciais.

Essa possível alteração no tigmotatismo impossibilitaria o animal de rastrear adequadamente as superfícies verticais do LCE (PARRA, 1999; MARTINEZ & MORATO, 2004; LAMPREA et al., 2008), o que poderia ser relacionado ao aumento da

exploração dos braços abertos, fato também observado no estudo de metodologia semelhante realizado por Oliveira, Morais e Nina-e-Silva (2011).

#### 4. Conclusão

Os presentes resultados evidenciaram que a indução de dor pelo ácido acético apresentou o efeito de aumentar a duração da expressão do comportamento exploratório no LCE. Sugere-se a realização de novos estudos que: 1) avaliem o efeito da exposição crônica a estímulos dolorosos na expressão da ansiedade; e 2) investiguem empiricamente a hipótese de influência das contorções resultantes da administração do ácido acético no tigmotatismo e, conseqüentemente, no

comportamento exploratório de camundongos expostos ao LCE.

## 6. Referências Bibliográficas

Catani, R.; Alvarenga, L.F.C.; Souza, B.J.; Vasconcelos-Silva, A.; Nina-e-Silva, C.H. Insensibilidade do labirinto em cruz elevada na detecção de ansiedade associada à indução de dor pelo ácido acético em camundongos albinos. *Caderno de Resumos da 54ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*. Goiânia-Go, 2002.

Gomes, K.S.; Garcia, C.A.; Planeta, C.S.; Nunes-de-Souza, R.L. Fos-like immunoreactivity in central nervous system of mice simultaneously exposed to the elevated plus-maze and nociception. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol 41, 3, jul/set. 385-391, 2005.

Kilic, F.S.; Sirmagul, B.; Yildirim, E.; Oner, S.; Erol, K. Antinociceptive effects of gabapentin and its mechanism of action in experimental animal studies. *Indian Journal of Medical Research*, 135, p.630-635.

Lamprea, M.R.; Cardenas, F.P.; Setem, J. Morato, S. Thigmotatic responses in an open-field. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41, p.135-140, 2008.

Martinez, R; Morato, S. Thigmotaxis and Exploration in Adult and Pup Rats. *Revista de Etologia*, vol 6, 1, 49-54, 2004.

Oliveira, E.A.S.; Morais, L.P.; Nina-e-Silva, C.H. Efeito da indução de dor na expressão de ansiedade por camundongos albinos (*Mus musculus*) expostos ao labirinto em cruz elevado. *Caderno de Resumos da 63ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*. Goiânia-Go, 2011.

Parra, L.F.C. **Efeito da remoção das vibrissas mistaciais sobre o comportamento exploratório do rato no labirinto em cruz elevado sob condições de claridade e obscuridade**. Dissertação de

Mestrado em Psicobiologia, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto-SP, 1994.

Silva, L.L.; Sorregotti, T.; Ebina, A.H.; Nunes-de-Souza, R.L. (2009). Avaliação da aversão condicionada por lugar provocada por estímulo nociceptivo em camundongos expostos a uma plataforma elevada. **Anais do XXI Congresso de Iniciação Científica da UNESP**. São José do Rio Preto-SP, 2009.