



### EFEITOS DO ISOLAMENTO SOCIAL NO PERÍODO PRÉ-PÚBERE SOBRE ALTERAÇÕES NO SISTEMA MESOLÍMBICO DOPAMINÉRGICO E SENSIBILIZAÇÃO LOCOMOTORA AO METILFENIDATO EM RATAS WISTAR

Cássio A. R. Bettim<sup>a</sup>; Rosa M. M. de Almeida<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento - Instituto de Psicologia - UFRGS

#### Introdução

A infância e a adolescência são períodos sensíveis de maturação neuronal. Experiências estressantes no início da vida são capazes de produzir neuroadaptações nesses circuitos sensíveis, como o sistema dopaminérgico, tornando os indivíduos mais propensos a desordens psiquiátricas. O isolamento social (IS) tem sido correlacionado com maior consumo de drogas ao longo da vida, o que reflete uma sensibilização cruzada entre estresse e uso de drogas. Entretanto, a maioria dos estudos analisa longos períodos de isolamento social, de modo que pouco se sabe a respeito dos efeitos do isolamento social curto em um período sensível do desenvolvimento.

#### Objetivo

Avaliar os efeitos de uma exposição curta ao isolamento social durante o período pré-púbere sobre a sensibilização ao uso de psicoestimulantes e alterações no sistema mesolímbico dopaminérgico.

#### Metodologia

Neste estudo foram utilizadas 38 ratas Wistar de 21 dias, que foram divididas em grupo controle – 3-4 animais/caixa – e grupo isolamento social (IS) – 1 animal/caixa. Os animais do grupo IS foram socialmente isolados por 2 semanas (PND21-35), e então ressocializados. No PND 38 estes animais foram submetidos a um protocolo de **sensibilização ao metilfenidato (MPH)**:

1. 5 dias de administração do metilfenidato (2,5mg/kg, ip.), ou salina;
  2. 7 dias de retirada;
  3. Desafio – injeção de MPH após 7 dias de retirada, quando necessário.
- O grupo controle recebeu salina durante todos os dias de tratamento, inclusive no desafio. Enquanto o grupo IS recebeu salina durante o condicionamento e recebeu MPH apenas no dia do desafio.

Após 24h do desafio estes animais foram mortos, o núcleo accumbens (NAc) foi dissecado para posterior análise do imunocontéudo de proteínas relacionadas ao sistema dopaminérgico. A análise estatística utilizada foi ANOVA de duas vias e *pos hoc* de Tukey quando necessário.

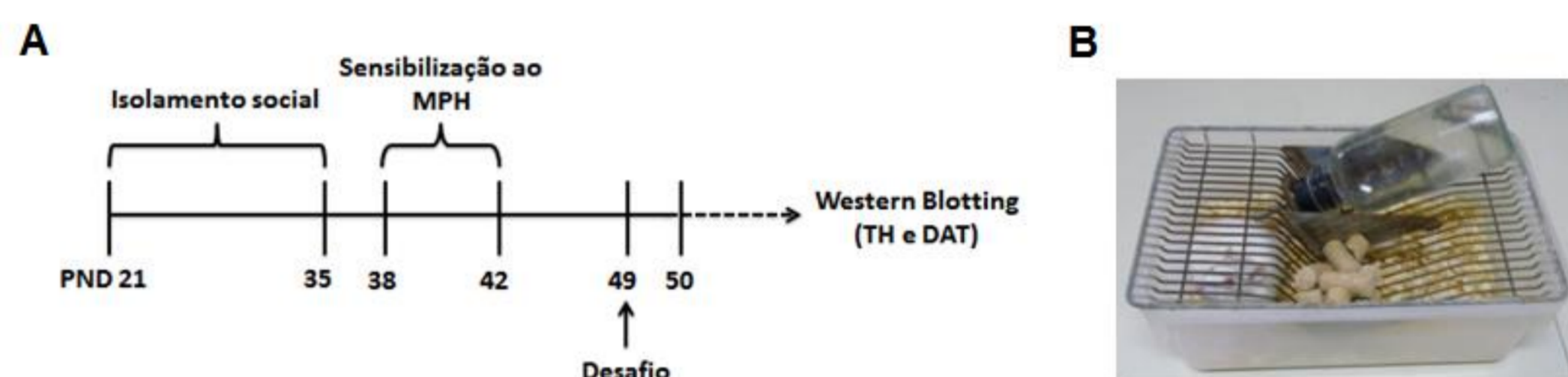


Fig. 1: A: Linha do tempo do projeto. B: Fotografia da rata em isolamento social.

#### Resultados

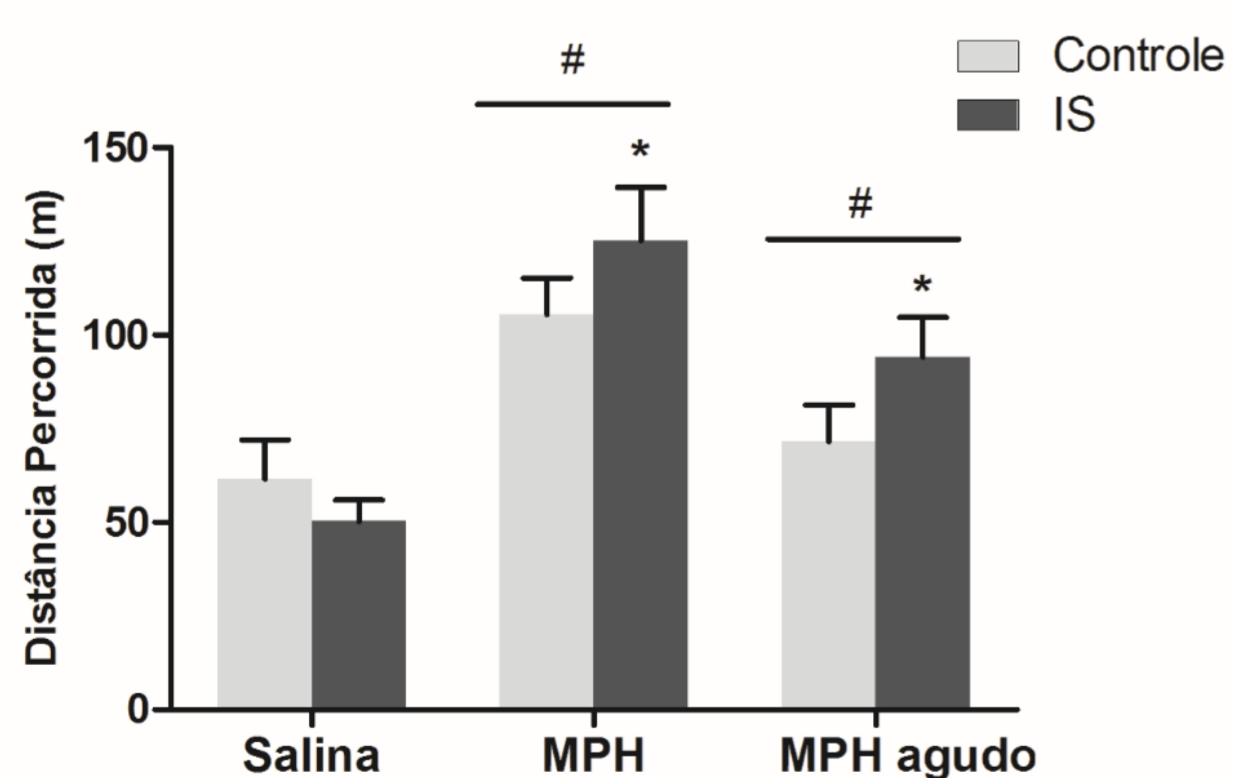


Fig. 2: Sensibilização ao MPH. Distância percorrida (m) durante o desafio. \*Efeito do IS aumentando a atividade locomotora nos grupos tratados, p<0,05. #Efeito da droga em relação ao grupo salina, p=0,001. n= 7-10/grupo.

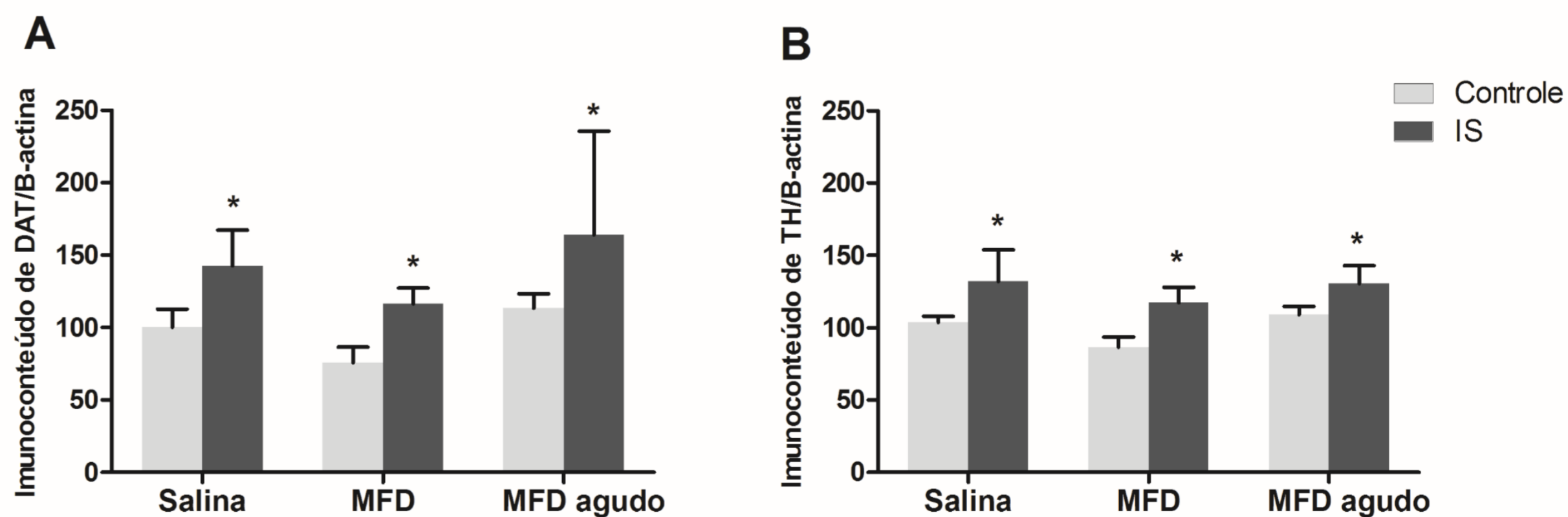


Fig. 3: Imunocontéudo de proteínas relacionadas ao sistema dopaminérgico no NAc, 24h após o desafio. A: Imunocontéudo do transportador de dopamina (DAT). B: Imunocontéudo da enzima tirosina hidroxilase (TH). \*Efeito do IS aumentando o imunocontéudo de DAT (p=0,008) e o imunocontéudo de TH (p=0,012). n= 3-5/grupo.

#### Conclusão

Estes dados preliminares indicam que o isolamento social curto, durante um período crítico do desenvolvimento é capaz de causar alterações no sistema mesolímbico dopaminérgico, tornando-o mais ativo, aumentando a resposta à psicoestimulantes. Mais experimentos estão sendo realizados a fim de estabelecer o papel do IS sobre a sensibilização comportamental ao MPH. Elucidar as vias específicas envolvidas no processo de adição induzido pelo IS durante o desenvolvimento é extremamente importante pois possibilita o desenvolvimento de estratégias de prevenção e estratégias terapêuticas precoces a fim de evitar o desenvolvimento da dependência.