

Matheus Canellas Fonseca Barbosa dos Santos

Orientadora: Rosa Maria Martins de Almeida - Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento (LPNeC)

## INTRODUÇÃO

O estresse e a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) têm sido relacionados com o aumento de comportamentos agressivos e violentos. Há um rápido aumento no nível plasmático de glicocorticoides (e.g. corticosterona) quando o animal se encontra com um potencial adversário (Kruk et al, 2004), como ocorre na provocação social, um protocolo experimental baseado na exposição do animal à presença de um oponente usado para aumentar comportamentos agressivos (Miczek et al, 2013). Diversos resultados sugerem a relação entre o aumento de corticosterona e a agressividade, como a diminuição de comportamento agressivo através da inibição da síntese de corticosterona (Mikics et al, 2004; Fish et al, 2005), e a facilitação de ataques, por exemplo, após injeção intraperitoneal de corticosterona em ratos adrenalectomizados (Kruk et al, 2004). A interação entre os mecanismos do estresse e os da agressividade, no entanto, ainda não é completamente compreendida.

## OBJETIVO

Avaliar a resposta neuroendócrina através dos níveis de corticosterona presentes no plasma em relação à provocação social e ao comportamento agressivo no paradigma residente-intruso.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Animais

Camundongos machos adultos da linhagem Swiss (N=32) foram divididos nos grupos de residentes: (1) sem provocação e sem agressividade (SPS-SA), (2) com provocação e sem agressividade (PS-SA), (3) sem provocação e com agressividade (SPS-A), e (4) com provocação e com agressividade (PS-A). Esses animais ficaram em sua caixa pareados com fêmeas (n=32). Machos da mesma linhagem foram utilizados como provocadores (n=8) ou intrusos (n=16). Todos os animais foram mantidos em ambiente climatizado (22±2°C), com umidade relativa do ar de 50% a 60%. Ciclo de luz controlado, com luzes acesas das 8h às 20h. Os animais possuíam acesso a ração e água *ad libitum*. Todos os procedimentos com os animais foram realizados na Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/HCPA). Os experimentos comportamentais foram executados entre 9h e 12h.

### Provocação Social

A provocação social consiste em duas fases, uma de exposição do residente a um instigador protegido por um anteparo na caixa do residente, permitindo contato visual, olfatório e auditivo, mas impedindo o contato físico (Figura 1). Esse teste tinha duração de cinco minutos. Após era feito um intervalo de cinco minutos em que o animal permanecia sozinho em sua caixa. A segunda fase consistia na inserção de um intruso na caixa do residente, permitindo o confronto direto. A duração desse teste era de cinco minutos a partir da primeira mordida emitida pelo residente, ou, caso não houvesse mordida, o teste era interrompido cinco minutos após seu início. Os animais foram expostos a um total de dez sessões com intervalo entre as sessões de 72h. Os animais dos grupos sem provocação (SPS-SA e SPS-A) tinham o aparato introduzido vazio em sua caixa.

Os camundongos dos grupos com agressividade (SPS-A e PS-A) foram expostos previamente a testes de linha de base do comportamento agressivo através de sucessivos confrontos com um intruso macho em sua gaiola de residência (intervalos de 48h).

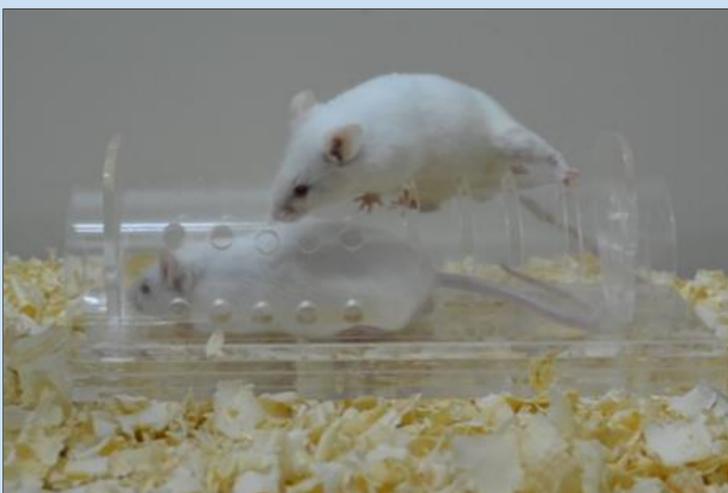


Figura 1. Residente (em cima do aparato) durante sessão de provocação social com provocador dentro do aparato protetor.

### Análise dos comportamentos

As sessões de agressividade foram filmadas e analisadas independentemente por dois juizes para análise dos comportamentos agressivos de ameaça lateral, sacudir a cauda, cheirar, morder e perseguir, assim como os comportamentos não-agressivos de caminhar, auto-limpeza e ficar em pé.

### Análise de corticosterona

Para análise dos níveis de corticosterona plasmático, foi coletado sangue dos residentes via punção submandibular nos tempos basal (t0), após a primeira sessão (t1) e após a décima sessão (t2), que foi então submetido ao método ELISA para quantificar a presença de corticosterona.

## RESULTADOS

Tabela 1. Médias e desvios-padrão dos comportamentos agressivos e não agressivos para os grupos SPS-A (n=8) e PS-A (n=8) nos tempos de linha de base (t0), durante a primeira sessão de agressividade (t1) e durante a última sessão de agressividade (t2)

	SPS-A			PS-A		
	t0	t1	t2	t0	t1	t2
Latência da primeira mordida <sup>1</sup>	15.75 ± 12.6	11.69 ± 15.65	27.16 ± 37.84	34.88 ± 34.77	16.73 ± 17.67	7.15 ± 8.64
Mordidas <sup>2</sup>	13.94 ± 8.13	17.38 ± 9.48	14.5 ± 10.18	18.06 ± 8.84	21.44 ± 7.9	16.5 ± 10.13
Perseguir <sup>2</sup>	7.47 ± 4.09	8.63 ± 6.81	8.25 ± 5.88	8.13 ± 4.44	11.69 ± 6.3	10.69 ± 5.13
Ameaça lateral <sup>2</sup>	1.31 ± 1.46	3.94 ± 4.42	3.38 ± 3.45	1.44 ± 1.12	4.31 ± 3.36	1.94 ± 0.9
Cheirar <sup>1</sup>	7.75 ± 8.96	41.75 ± 22.24	15.88 ± 10.75	10.5 ± 8.67	36.81 ± 22.1	12 ± 9.5
Sacudir a cauda <sup>2</sup>	5.81 ± 6.18	12.63 ± 9.71	9.19 ± 7.54	6.94 ± 5.53	14 ± 8.94	9.94 ± 7.49
Escore agressivo	52.03 ± 9.93	96 ± 35.39	78.35 ± 39.01	79.94 ± 31.93	104.98 ± 38.11	58.21 ± 15.18
Auto-limpeza <sup>1</sup>	8.56 ± 10.37	5.1 ± 3.61	3.65 ± 1.97	3.06 ± 2.77	5.14 ± 3.2	6.08 ± 4.11
Ficar em pé <sup>1</sup>	48.63 ± 44.55	33.13 ± 21.84	41.75 ± 22.24	58.13 ± 26.74	49.86 ± 32.09	36.81 ± 22.1
Caminhar <sup>1</sup>	17.5 ± 7.01	29.73 ± 20.91	34.94 ± 17.77	24.25 ± 5.3	35.49 ± 20.13	25.56 ± 6.52
Escore não-agressivo	74.69 ± 44.6	67.95 ± 32.3	80.34 ± 31.23	85.44 ± 27.75	90.49 ± 29.04	68.45 ± 20.5

Nota. <sup>1</sup>Dados apresentados em segundos; <sup>2</sup>Dados apresentados em frequência.

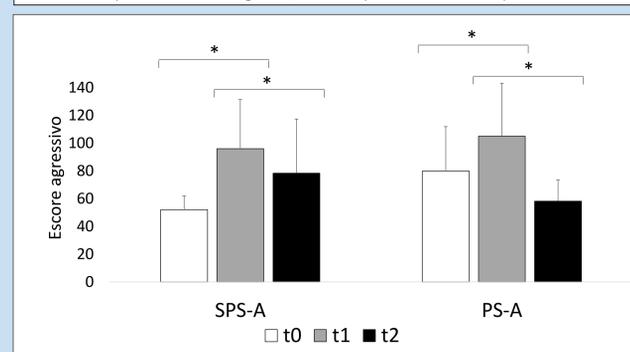


Figura 2. Escores agressivos dos grupos com agressividade, SPS-A e PS-A, nos tempos de linha de base (t0), durante a primeira sessão de agressividade (t1) e durante a última sessão de agressividade (t2). \*p<0,05.

Os dados foram analisados por ANOVA e revelaram que os grupos mudaram a agressividade ao longo do tempo,  $F(2,28) = 7.151, p<0.003$ . Entretanto não houve diferença significativa entre os grupos. A análise dos comportamentos não-agressivos também não apresentou diferenças significativas.

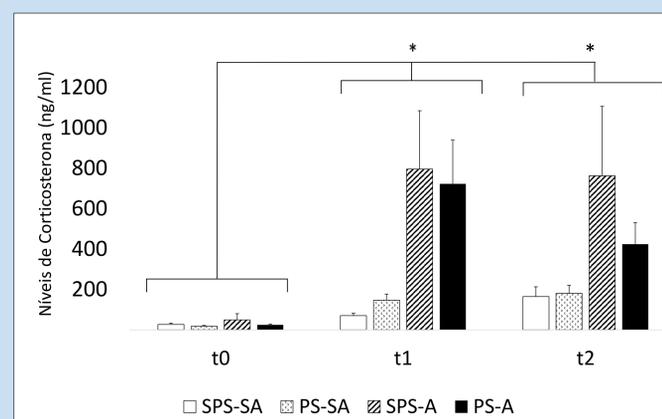


Figura 3. Níveis de corticosterona plasmática basal (t0), após primeira sessão (t1) e após a décima sessão (t2) nos grupos SPS-SA (n=7), PS-SA (n=7), SPS-A (n=6), PS-A (n=6). \*p<0,001 para comparações com t0 no mesmo grupo.

Todos animais apresentaram um aumento nos níveis séricos de corticosterona ao longo do estudo ( $F(2,44)=17,59, p<0,001$ ), com os grupos de agressividade demonstrando um aumento maior.

## CONCLUSÃO

Os dados sugerem relação entre os níveis de corticosterona plasmático e a modulação de comportamentos agressivos, não alterando comportamentos não agressivos. O aumento de comportamentos agressivos concomitante com o aumento de níveis séricos de corticosterona sugere que esta facilita a emissão daqueles.

## REFERÊNCIAS

- Fish, E., Debold, J., & Miczek, K. (2005). Escalated aggression as a reward: Corticosterone and GABA(A) receptor positive modulators in mice. *Psychopharmacology*, 182(1), 116-127.
- Kruk, Halász, Meelis, Haller, & Disterhoft, John F. (2004). Fast Positive Feedback Between the Adrenocortical Stress Response and a Brain Mechanism Involved in Aggressive Behavior. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 1062-1070.
- Miczek, K., De Boer, S., & Haller, J. (2013). Excessive aggression as model of violence: A critical evaluation of current preclinical methods. *Psychopharmacology*, 226(3), 445-458.
- Mikics, Éva, Kruk, Menno R., & Haller, József. (2004). Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids on aggressive behavior in male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 29(5), 618-635.