

ALTERAÇÃO NEUROCOMPORTAMENTAL EM RATOS ADULTOS EXPOSTOS À MORFINA NO PERÍODO INTRAUTERINO E LACTAÇÃO

Paula Cardoso Ribera¹; Izabelle Camões de Souza²; Nair Correa de Freitas Castro³; Mayara Arouck Barros¹; Cristiane do Socorro Ferraz Maia⁴

¹Acadêmico de Farmácia; ²Mestre em Ciências Farmacêuticas; ³Mestrando de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas; ⁴Doutorado em Ciências da Saúde

paularibera17@gmail.com

Universidade Federal do Pará (UFPA)

Introdução: O uso de substâncias psicoativas é considerado um dos grandes problemas da sociedade, causando na vida do usuário e de seus familiares tanto transtorno social como econômico. A ilegalidade no uso de drogas de abuso como anfetaminas, cocaína, maconha e opióides impossibilita a exata estimativa de consumo ao uso de drogas ilícitas. A adição a drogas é definida como uma doença crônica primária, com fatores neurobiológicos, genéticos, psicossociais e ambientais influenciando no seu desenvolvimento e manifestações e é caracterizada por um padrão mal-adaptativo de uso de substâncias, no qual o indivíduo apresenta compulsão pelo uso da droga, perda do controle sobre o seu consumo e surgimento de um estado emocional negativo, evidenciado por sintomas como disforia, irritabilidade e ansiedade, quando o acesso à droga é impedido, além do abandono ou redução de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em virtude do uso da substância. O uso da morfina como droga ilícita durante a gravidez e a lactação representa grande preocupação na sociedade, uma vez que os efeitos ocasionados no desenvolvimento do feto ainda não estão bem descritos. Sabe-se que o abuso de morfina promove alterações no parto e aumenta a probabilidade de abortos, podendo ocorrer prematuridade, além de ansiedade, sentimentos de rejeição, desatenção e atraso na função cognitiva do neonato. Devido à capacidade em atravessar a barreira placentária e barreira hematoencefálica, além de ser excretada no leite materno, a exposição pré-natal proporciona o acúmulo de níveis significativos de morfina no tecido nervoso do feto, ocasionando retardo no desenvolvimento do SNC. Após o nascimento, o bebê pode adquirir a síndrome de abstinência à morfina, que ocorre devido ao uso de opióides durante a gravidez e se manifesta nos primeiros dias após o parto. **Objetivos:** Diante deste cenário, este estudo objetivou avaliar possível alteração neurocomportamental relacionadas a componente da depressão, de ratos adultos após exposição à morfina, durante o período intrauterino e na lactação. **Métodos:** Foram utilizados Ratos Wistar, fêmeas nulíparas (n=5) e machos (n=2) proveniente do biotério da universidade Federal do Pará (UFPA). Machos e fêmeas foram colocados em casais para copular no período da manhã, após a cúpula as fêmeas prenhas foram isoladas em caixas devidamente identificadas com a possível data de nascimento da prole. Ratas grávidas receberam durante 42 dias, via subcutânea, morfina 10 mg/kg/dia. Os ensaios comportamentais foram realizados com a prole aos 2,5 meses de idade, os quais consistiram no modelo do nado forçado. O nado forçado é um modelo experimental de “desespero comportamental”, onde os animais são forçados a nadar em um recipiente com água de onde é impossível escapar. Os ratos geralmente exibem quatro tipos de comportamentos em um tempo de 5 minutos: a) fuga, que geralmente observada nos primeiros dois minutos. Nos três últimos serão mensurados: b) a imobilidade contínua (permanecer flutuando, mantendo somente os movimentos mínimos necessários para manter a cabeça fora da água); c) o nado (circulação em todo cilindro, nadando de um quadrante para o outro); e d) o climbing (“subida”, que é definido como movimentos ascendentes ao longo dos lados do cilindro). A imobilidade pode representar apatia, na suposição de que os animais tenham desistido de tentar escapar, o que caracteriza o estado da depressão. Os animais são colocados em um

cilindro Plexiglass (30 cm de diâmetro e 50 cm de altura), contendo 40 cm volume de água a uma temperatura de 23 ± 1 °C por 5 min. Todos os dados do teste comportamental foram avaliados pela Análise de Variância (ANOVA) e a probabilidade aceita como indicativa da existência de diferenças significantes é de $p < 0,05$.

Resultados/Discussão: Foi verificado o parâmetro do tempo de imobilidade dos animais, período em que o rato mantém apenas os movimentos necessários para manter a cabeça para fora d'água. Neste parâmetro, os machos e fêmeas expostos à morfina durante a gravidez e lactação (MM e MF) apresentaram aumento significativo do tempo de imobilidade, ($p < 0,05$), quando comparados aos seus respectivos controles salinos (CM e CF), indicando possível comportamento do tipo depressivo. De acordo com Porsolt et al. (1978), Kirby e Lucki (1998) e Cryan et al. (2002), o aumento no tempo de imobilidade é indicativo de comportamentos relacionados à depressão. Os resultados dos estudos de Klausz et al. (2011), indicam que a exposição à morfina promove aumento do comportamento do tipo depressivo na prole, porém há contradição com relação aos níveis de corticosteroides, os quais apresentam-se reduzidos na prole e são importantes hormônios associados à depressão. A depressão está relacionada à redução da atividade de opióides endógenos, devido à elevada quantidade de receptores localizados no sistema límbico e hipotálamo os quais interagem com os sistemas noradrenérgico e dopaminérgico. A exposição à morfina induz a redução da produção destes receptores endógenos, contribuindo também para o quadro patológico da depressão. O transtorno depressivo maior tem sido associado a níveis mais elevados do hormônio liberador de corticotrofina (CRF) no líquido cefalorraquidiano, sendo elevado também em pacientes com perturbação de estresse pós-traumático (PTSD). Desordens emocionais decorrentes de tensões no ambiente familiar ou local de trabalho durante a gravidez têm sido relacionadas a um aumento da incidência de distúrbios comportamentais em crianças, incluindo redução da atividade intelectual e desenvolvimento da linguagem, bem como autismo, déficit de atenção, esquizofrenia, ansiedade e depressão. Estudos de Burton et al. (2006) indicam que altos níveis plasmáticos de ACTH e cortisol no plasma, observados durante o período de 20 a 30 semanas de gestação foram associados com nascimentos prematuros e baixo peso ao nascer, os quais podem desencadear problemas relacionados à disfunção cognitiva e déficits de atenção. Desta forma, estudos demonstram que a exposição à morfina intrauterina interfere no desenvolvimento cognitivo, causando dificuldades de aprendizagem, desatenção, problemas comportamentais e hiperatividade em crianças na fase escolar.

Conclusão: A intoxicação com morfina em ratos, no período do neurodesenvolvimento, causou prejuízos nas análises comportamentais, pois a prole apresentou comportamento do tipo depressivo, tanto em machos quanto em fêmeas. Estudos complementares são necessários para avaliar as vias de sinalização que possam estar alteradas e que possam explicar essa resposta comportamental encontrada, assim como a identificação dos possíveis mecanismos de ação toxicológicos, investigando também se há perdas neuronais e se fatores apoptóticos e/ou necróticos estão presentes e que justifiquem o resultado observado neste estudo.

Palavras-chave: Morfina, comportamento, drogas.

Referências:

BURTON, C.; LOVIC, V.; FLEMING, A. S. **Early adversity alters attention and locomotion in adult Sprague-dawley rats.** Behaviour Neuroscience, 120, p. 665-675, 2006.

CRYAN, J. F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Pharmacological Sciences**, n.23, p.238-245, 2002.

KLAUSZ, B.; PINTÉR, O.; SOBOR, M.; GYARMATI, Z.; FÜRST, Z.; TÍMÁR, J.; ZELENA, D. **Changes in adaptability following perinatal morphine exposure in juvenile and adult rats**. *European Journal of Pharmacology*, 654, p. 166–172, 2011.

KIRBY, L.G.; LUCKI, I. **The effect of repeated exposure to forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the rat**. *Stress*, 2, p. 251-263, 1998.

PORSOLT, R. D.; ANTON, G.; BLAVET, N.; JALFRE, M. **Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments**. *European Journal of Pharmacology*, n.47, p. 379-391, 1978.