

## **SUSCETIBILIDADE OU RESILIÊNCIA AO ESTRESSE: EXPLORAÇÃO DE PARADIGMAS COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO PROTOCOLO ESTRESSE CRÔNICO MODERADO E IMPREVISÍVEL**

**JAQUELINE RUTZ BURKLE<sup>1</sup>; CARLA DE BORBA AMARAL, LUCAS DOS SANTOS SILVA; JEAN PIERRI OSIS<sup>3</sup>; HADASSA GABRIELA ORTIZ; VINÍCIUS FARIAS CAMPOS<sup>2</sup>; ROBERTO FARINA DE ALMEIDA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – jaquelineutz488@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – roberto.almeida@ufpel.edu.br

### **1. INTRODUÇÃO**

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das principais causas de incapacidade no mundo, afetando milhões de pessoas e acarretando prejuízos sociais, funcionais e emocionais significativos (FRIEDRICH, 2017). Apesar da crescente compreensão da neurobiologia da depressão, os mecanismos subjacentes à sua etiologia permanecem parcialmente elucidados, especialmente no que diz respeito à resposta individual frente ao estresse (KANG; CHO, 2020).

Entre os diversos modelos pré-clínicos utilizados para estudar a depressão, o modelo de Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI) destaca-se por sua capacidade de induzir comportamentos semelhantes àqueles observados em indivíduos deprimidos, como a anedonia, alterações cognitivas, comportamento de desesperança (CZECH et al., 2016; WILLNER, 2005). Nesse modelo, a exposição repetida a eventos estressores moderados e imprevisíveis leva ao desenvolvimento de um fenótipo do tipo depressivo em parte dos animais, enquanto outros demonstram resiliência ao estresse — condição que reflete a variabilidade individual na suscetibilidade à depressão (DIAS et al., 2015).

O uso de testes comportamentais, como o teste de consumo de sacarose, campo aberto e teste de reconhecimento de objetos, permite avaliar o impacto do estresse crônico sobre o comportamento dos animais, identificando assim diferentes perfis comportamentais (SANTOS et al., 2024). A identificação de animais suscetíveis e resilientes a esse tipo de estresse oferece um modelo valioso para estudar os fatores envolvidos no desenvolvimento e prevenção do TDM (SANTOS et al., 2024).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo discriminar o fenótipo comportamental de suscetibilidade ou resiliência de camundongos C57BL/6 submetidos ao modelo do Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI), por meio de testes comportamentais padronizados. A caracterização desses perfis comportamentais pode contribuir futuramente para a compreensão dos biomarcadores e mecanismos neurobiológicos associados aos efeitos deletérios do estresse, manifestado por exemplo no Transtorno Depressivo Maior.

### **2. METODOLOGIA**

O presente estudo utilizou 28 camundongos machos adultos da linhagem C57BL/6, com peso aproximado de 25g, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEl). Os animais foram mantidos em ambiente com controle de temperatura ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), ciclo claro-escuro de 12 horas e acesso ad libitum à água e à ração. Todos os procedimentos foram conduzidos conforme as diretrizes estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA (2013).

Depois do período de habituação, os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos principais: Grupo Controle (CT;  $n = 7$ ), que não foi exposto ao estresse, e Grupo ECMI ( $n = 21$ ), submetido ao modelo de Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI) por seis semanas consecutivas. O protocolo ECMI consistiu na aplicação diária de estressores físicos e ambientais de intensidade moderada, em ordem aleatória, como maravalha úmida, inclinação de gaiola, privação de alimento e água, luz intermitente, contenção em tubo, exposição social indireta e luz estroboscópica (CRYAN; MOMBÉREAU, 2004; WILLNER, 2005; PALMFELDT et al., 2016).

Ao longo do protocolo, por 11 semanas, o consumo de sacarose dos animais e peso foram semanalmente quantificados. Durante as primeiras 5 semanas (enquanto o protocolo do estresse não havia iniciado) estabeleceu-se o consumo médio de cada animal. Nas 6 semanas que se seguiu, o consumo de sacarose de cada animal foi comparado com seu baseline. Ressaltamos que o Teste de Consumo de Sacarose é utilizado para avaliar anedonia, um marcador clássico de comportamento depressivo em roedores. A solução de sacarose consiste em sacarose 1,5% disponibilizada após jejum de 12 horas, o volume ingerido foi medido em uma sessão de uma hora (BERGSTROM et al., 2008; WILLNER, 2005).

Após o período de Estresse e o teste de Consumo de Sacarose, os animais foram submetidos a duas sessões do teste do Campo Aberto (Open Field Test – OFT): utilizado para mensurar atividade locomotora, comportamento exploratório, memória de habituação e fenótipo do tipo ansioso (este último, apenas na primeira sessão). Foram registradas variáveis como distância total percorrida, e tempo e distância na área central do aparato, em sessões de 10 minutos (ALMEIDA et al., 2021).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

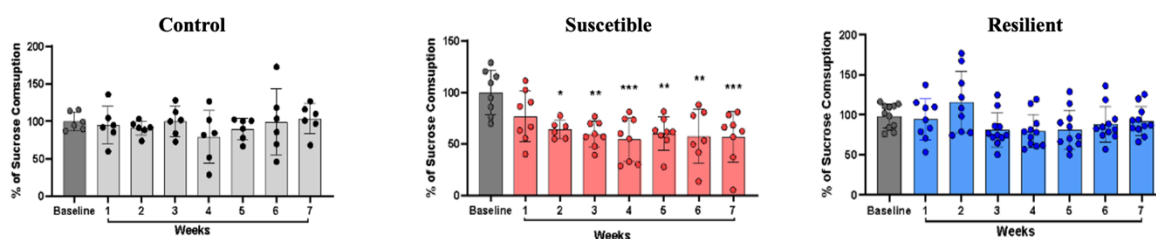


Figura 1. Avaliação do consumo de sacarose. Grupo controle( $n = 6$ ), grupo suscetível( $n = 8$ ), grupo resiliente( $n = 11$ ). Os dados foram analisados por ANOVA. Os valores estão expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; indicam diferenças estatísticas significativas em relação ao grupo controle ou entre momentos comparativos dentro do mesmo grupo.

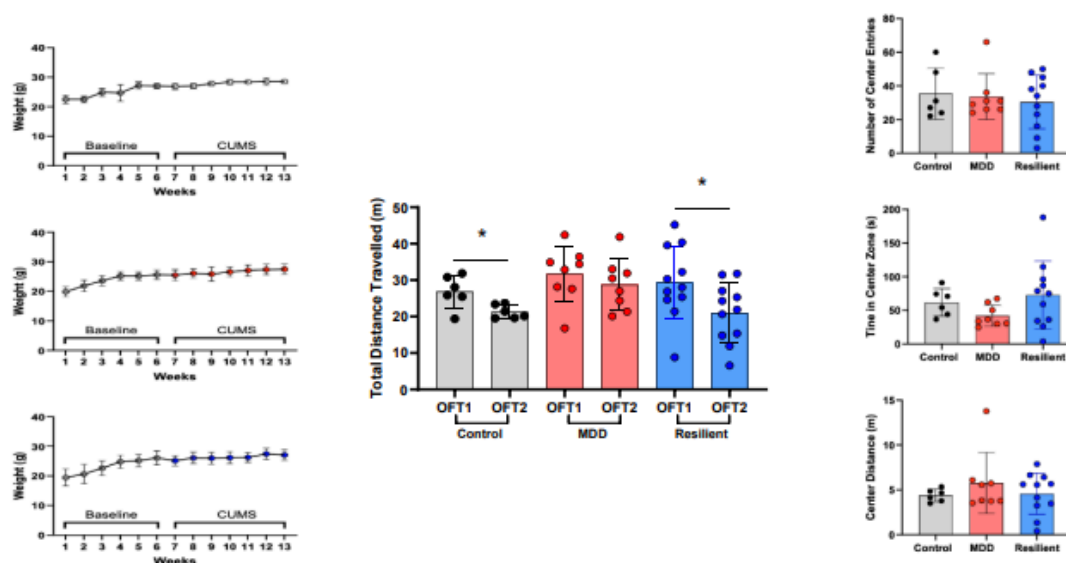


Figura 2. Média de peso ao longo do experimento, total de distância percorrida, número de entradas centrais, tempo na zona central e distância central. Grupo controle (n= 6), grupo suscetível (n= 8), grupo resiliente (n=11). Os dados foram analisados por ANOVA. Os valores estão expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; indicam diferenças estatísticas significativas em relação ao grupo controle ou entre momentos comparativos dentro do mesmo grupo.

#### 4. CONCLUSÕES

A partir da aplicação de testes comportamentais validados em modelo animal de estresse crônico moderado e imprevisível, foi possível identificar diferentes perfis comportamentais associados à depressão. Os animais classificados como suscetíveis apresentaram padrões compatíveis com sintomas depressivos, como anedonia, prejuízos cognitivos e alterações na atividade exploratória. Por outro lado, os resilientes mantiveram desempenho semelhante ao grupo controle, mesmo após a exposição ao protocolo de estresse, sugerindo mecanismos adaptativos frente à adversidade.

A inovação do trabalho está na utilização dos parâmetros comportamentais para classificar os animais em subgrupos distintos, refletindo a heterogeneidade clínica observada no Transtorno Depressivo Maior (TDM). Essa abordagem amplia as possibilidades de investigação sobre os fatores envolvidos na vulnerabilidade e proteção frente ao estresse, e pode servir como base para futuras análises integradas com marcadores moleculares.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R. F. et al. Open-field behavior and object recognition memory test as behavioral tools to characterize the depressive-like phenotype in mice. *Behavioural Brain Research*, Amsterdam, v.400, p.113034, 2021.

BERGSTROM, T.; JAYATISSA, M. N.; MORK, A.; WIBORG, O. Stress sensitivity and adaptation in a rat model of depression: behavioural and molecular parameters. ***Behavioural Brain Research***, Amsterdam, v.192, n.2, p.211–220, 2008.

CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. ***Molecular Psychiatry***, London, v.9, n.4, p.326–357, 2004.

FRIEDRICH, M. J. Depression is the leading cause of disability around the world. ***JAMA***, Chicago, v.317, n.15, p.1517, 2017.

KANG, H. J.; CHO, H. Depression: Advances in diagnostics and treatment. ***Journal of Clinical Neurology***, Seoul, v.16, n.2, p.175–183, 2020.

PALMFELDT, J.; HENNINGSON, J.; ERIKSEN, M.; MULLER, H. K.; WIBORG, O. Stress-induced changes in behavior and mitochondrial proteins in a rat chronic mild stress model of depression. ***European Neuropsychopharmacology***, Amsterdam, v.26, n.4, p.596–607, 2016.

SANTOS, P. V. S. et al. Epigenetic and behavioral outcomes in resilient and susceptible mice after unpredictable chronic mild stress exposure. ***Preprint***, 2024.

WILLNER, P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural–neurobiological concordance in the effects of CMS. ***Neuropsychobiology***, Basel, v.52, p.90–110, 2005.