

## 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 (CZEH 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 maravilha úmida, inclinação de gaiola, privação de alimento e água, luz intermitente, contenção em tubo, exposição social indireta e luz estroboscópica (CRYAN; MOMBREAU, 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 seguiram, 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

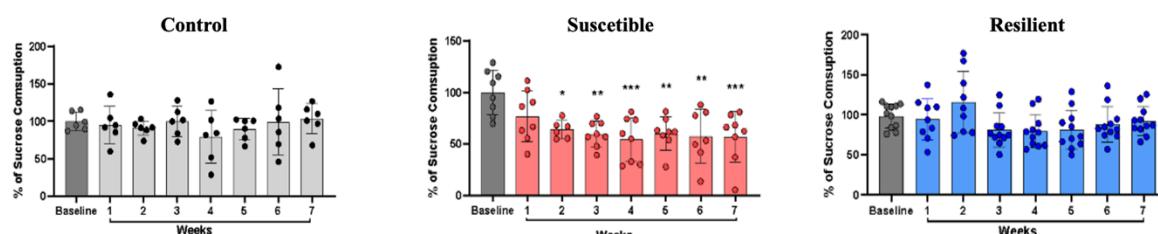
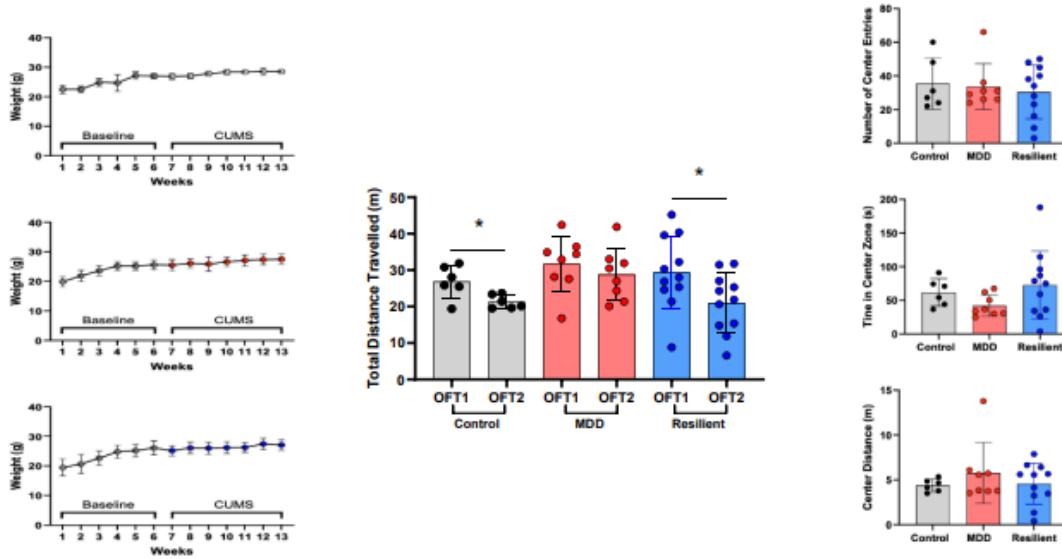


Figura 1. Avaliação do consumo de sacarose. Grupo controle( $n = 6$ ), grupo suscetível( $n = 8$ ), grupo resiliente( $n = 11$ ). Os dados foram analisados por ANOVA, Os valores estão expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; 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 ± 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.; MOMBREAU, 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.