



Administração Crônica de Fluoxetina Aumenta a Janela Temporal da Consolidação Sistêmica de Memórias Aversivas



Nunes-Souza W*¹ e de Oliveira Álvares L¹

¹Laboratório de Neurobiologia da Memória UFRGS, Departamento de Biofísica, Porto Alegre, Brasil

*Autor Correspondente: walquiria.s.nunes@gmail.com

Introdução

A formação de uma memória de medo não é um evento instantâneo¹ e a consolidação sistêmica refere-se na reorganização mnemônica, onde informações inicialmente dependentes de hipocampo para evocação se tornam dependentes de estruturas corticais², sendo os espinhos dendríticos os possíveis mediadores desse processo³. Em decorrência da consolidação sistêmica ocorre a generalização da memória, onde detalhes contextuais são perdidos⁴. A generalização excessiva é uma importante característica no Transtorno de Estresse Pós Traumático e a fluoxetina (FLX) é uma das principais ferramentas farmacológicas utilizadas no tratamento⁵.

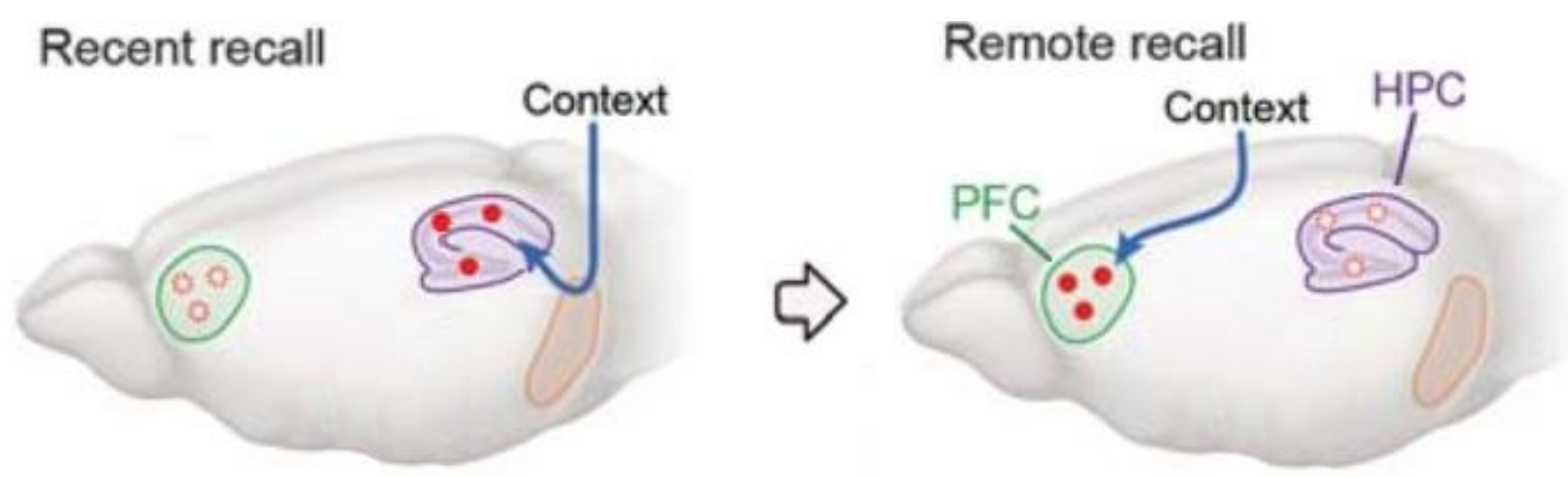


Figura 1 – Representação Esquemática da Consolidação Sistêmica de uma Memória Aversiva (Adaptado de Kitamura *et al.*, 2017)

Objetivo

Embora seja conhecida a ação farmacológica da FLX, o mecanismo subjacente à melhora clínica em transtornos relacionados à trauma ainda permanece incerto. Então, buscamos avaliar os efeitos da administração crônica de FLX na consolidação de uma memória de medo, bem como sua possível repercussão na plasticidade hipocampal.

Materiais e Métodos

Cirurgia: No teste de Dependência Hipocampal (Figura 3), ratos *Wistar* machos foram submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de cânulas na região hipocampal CA1 para infusão de muscimol 15 minutos antes do teste comportamental.

Condicionamento Aversivo ao Contexto: Durante o treino, os animais foram colocados em uma câmara (contexto A) e receberam 8 choques nas patas (0,7mA/1seg). No experimento de Precisão da Memória (Figura 2), o contexto B tinha o chão liso e foi acrescido de essência de baunilha.

Fármacos: **Muscimol:** agonista GABA_A, usado pra promover a inativação temporária do hipocampo (0,5µL/lado). **Fluoxetina:** inibidor da recaptação de serotonina, foi administrado por via intraperitoneal por 24 dias para indução de tratamento crônico (10mg/kg). **Salina:** veículo utilizado nas administrações intraperitoneais por 24 dias.

Resultados

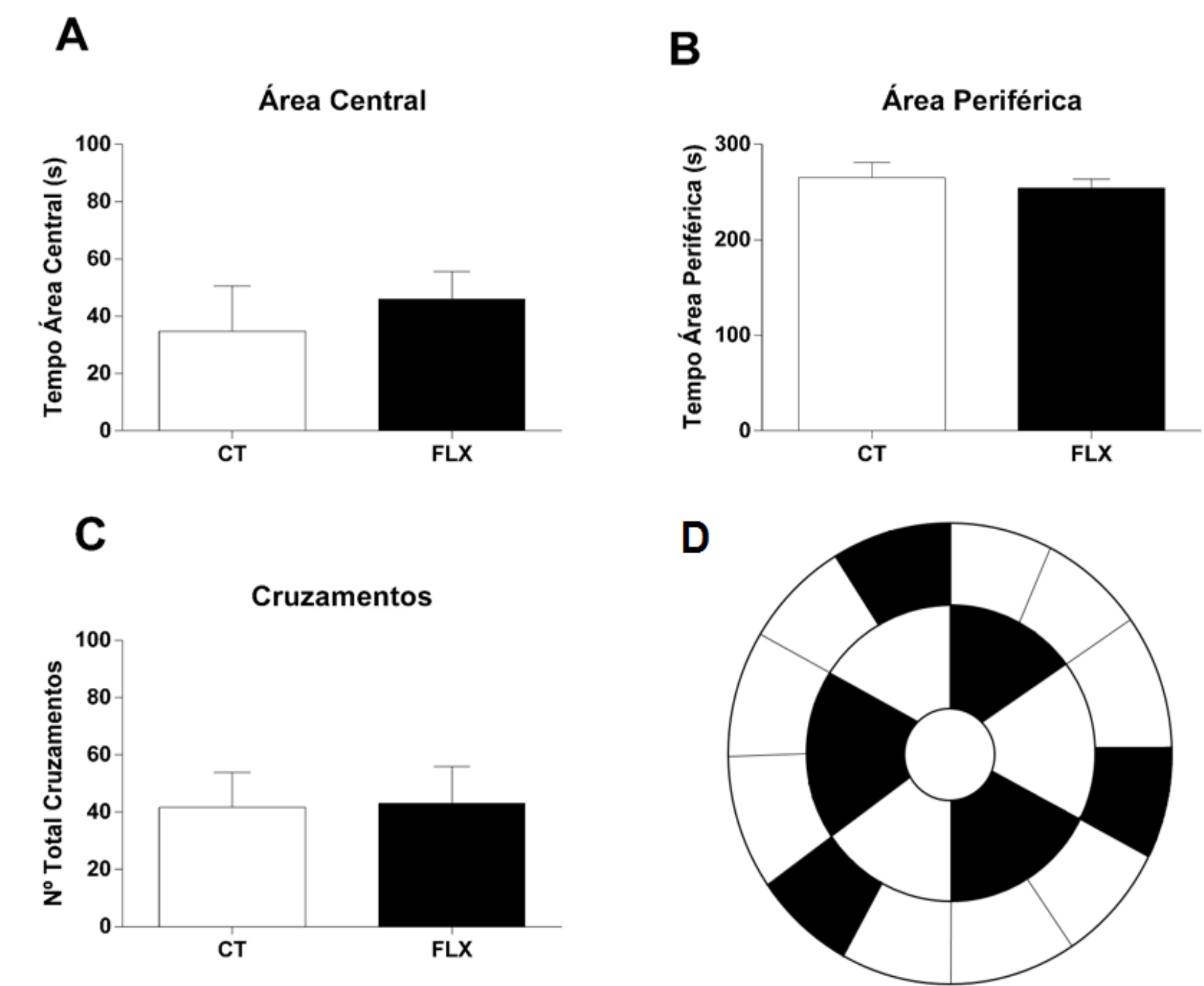
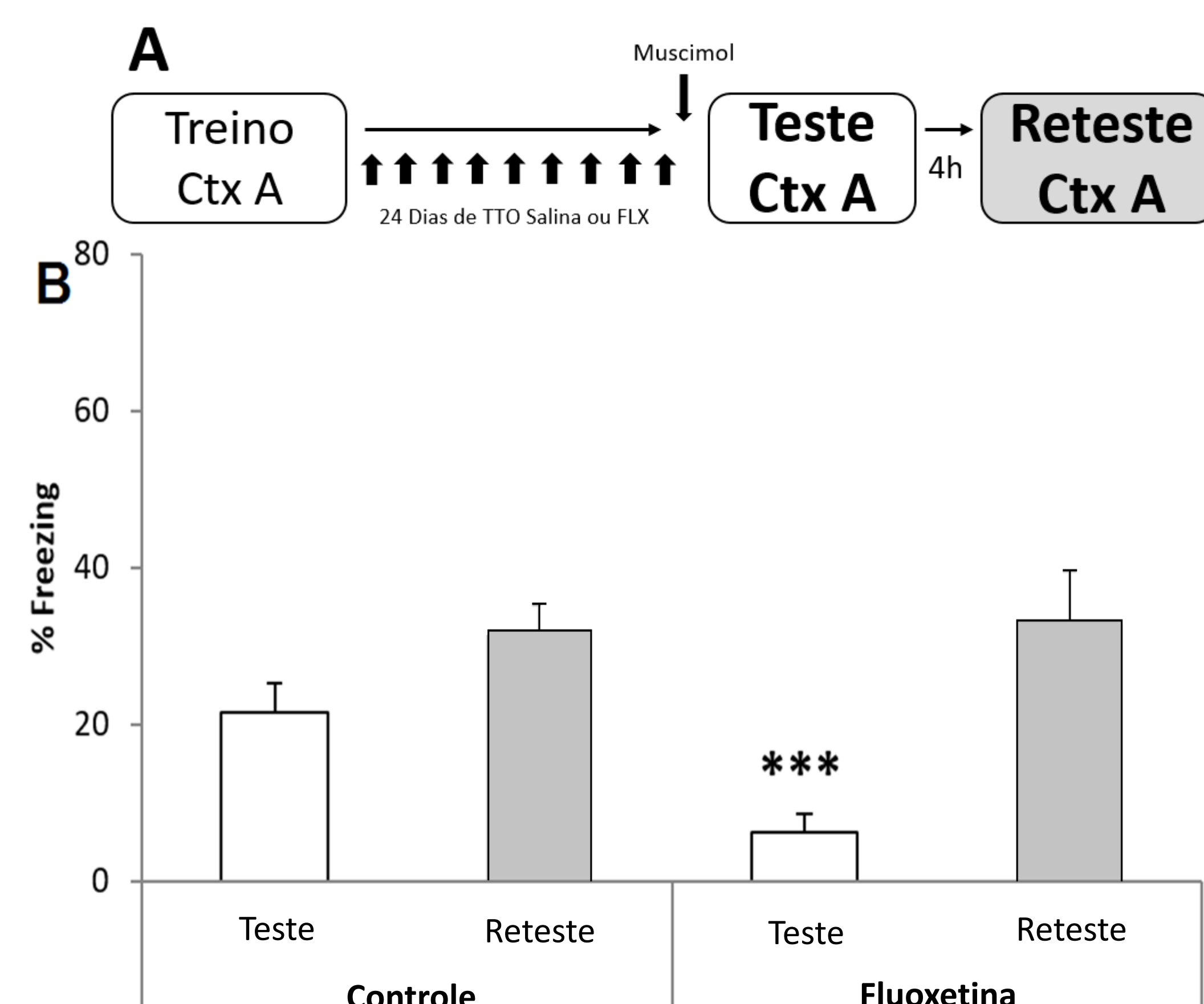
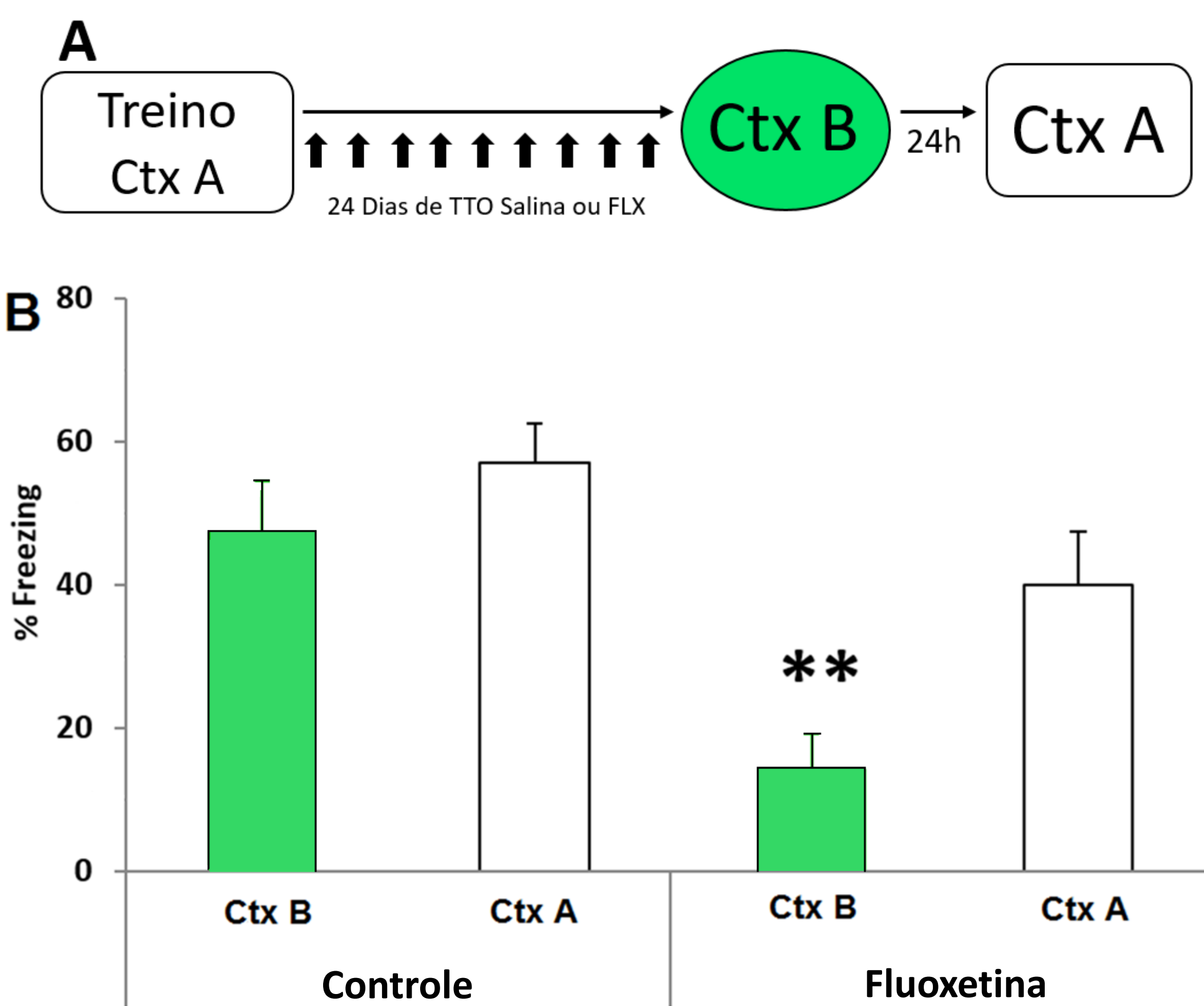


Figura 2 – Administração Crônica de Fluoxetina Previne a Generalização da Memória Aversiva. (A) Representação Esquemática do Desenho Experimental do Teste de Precisão da Memória. (B) % de freezing gastos nos contextos novo e treino pelos grupos controle e fluoxetina. ANOVA para medidas repetidas, post hoc Tukey. Dados representam à média ± erro padrão da média. ** representa $p < 0,01$. $n_{controle} = 13$; $n_{fluoxetina} = 13$.

Figura 3 – Tratamento Crônico de Fluoxetina Aumenta a Janela Temporal de Dependência do Hipocampo. (A) Representação esquemática do desenho experimental do teste de dependência hipocampal (B) % de freezing gasto no contexto treino com e sem a inativação hipocampal pelos grupos controle e fluoxetina. ANOVA para medidas repetidas, post hoc Tukey. Dados representam à média ± erro padrão da média. *** representa $p < 0,001$. $n_{controle} = 11$; $n_{fluoxetina} = 8$.

Figura 4 – Tratamento Crônico de Fluoxetina *per se* Não Causa Alterações Comportamentais nos Animais. Quantidade de tempo gasto (segundos) explorando a região central (A) e região periférica (B) do aparato pelos animais controle e fluoxetina. (C) Quantidade de cruzamentos entre as subdivisões do aparato realizados pelos animais controle e fluoxetina (D) Representação esquemática do assoalho do aparato do teste de campo aberto. Teste t não-pareado $n_{controle} = 5$; $n_{fluoxetina} = 5$.

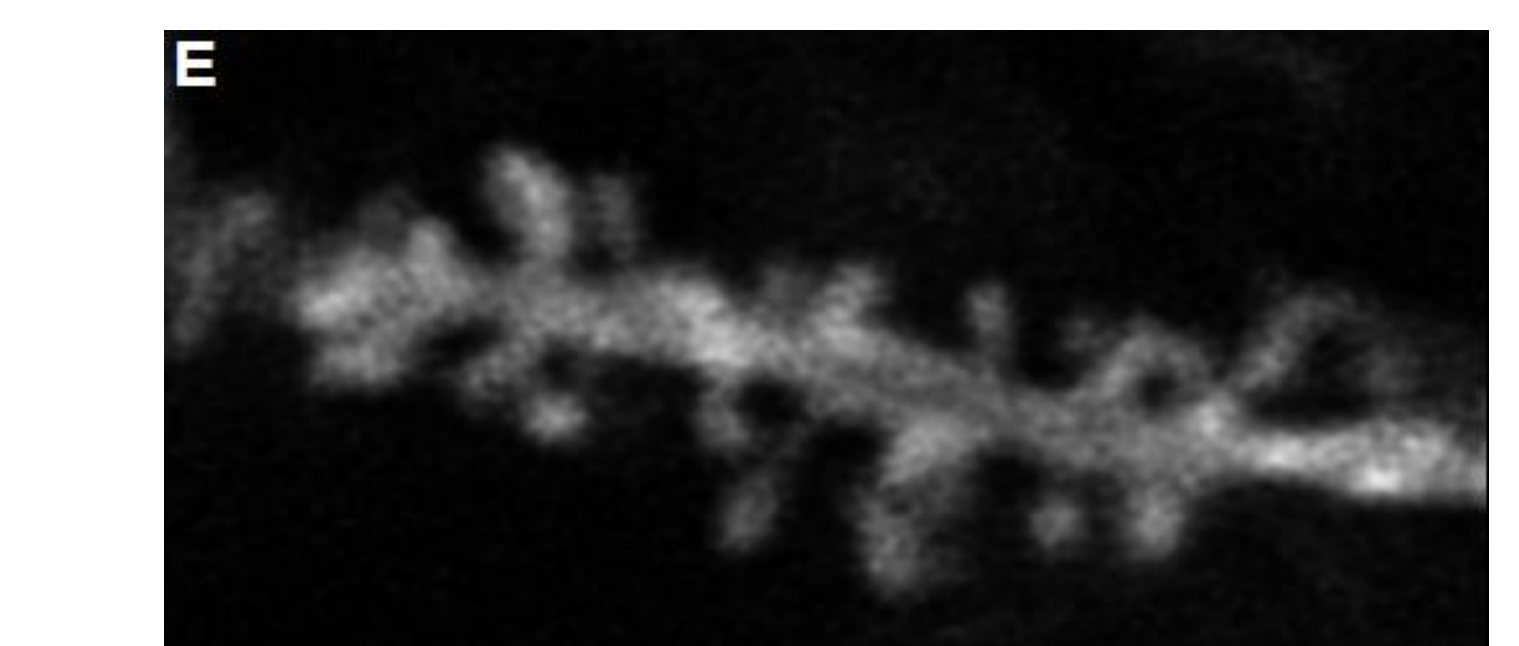
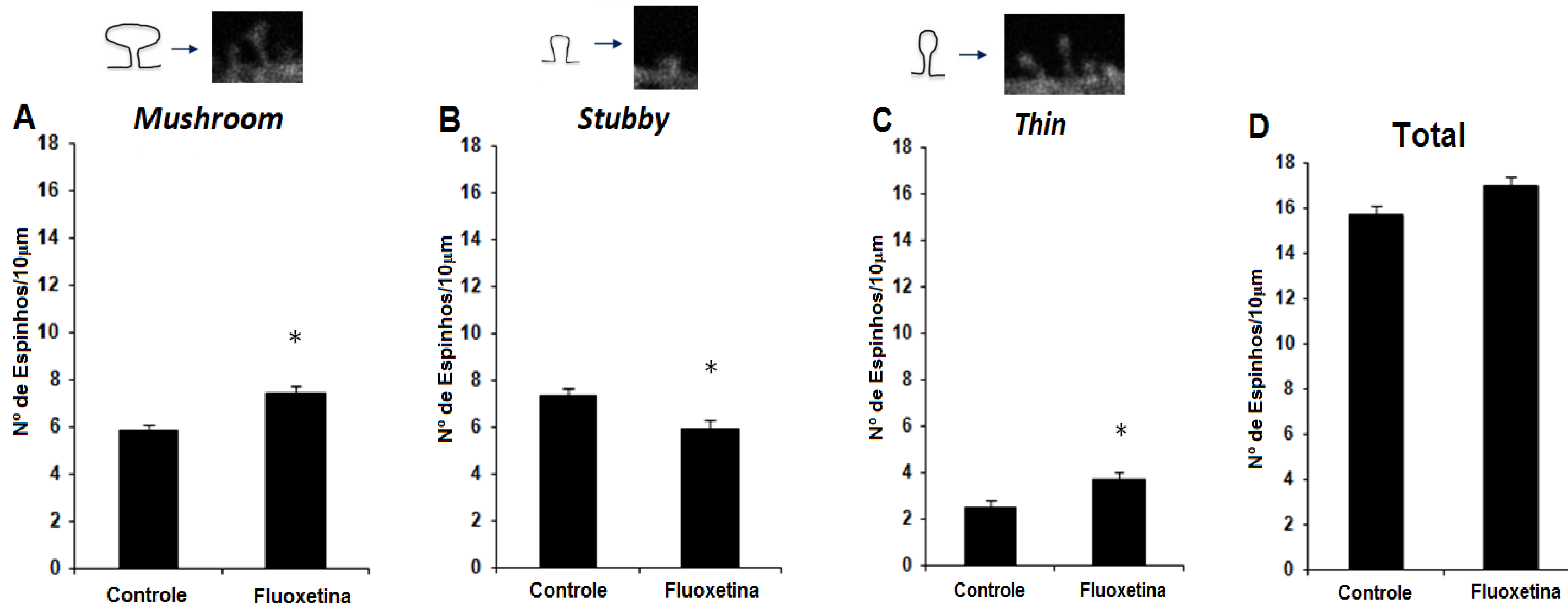


Figura 5 – Administração Crônica de Fluoxetina Induz Alterações em Espinhos Dendríticos. Foi analisado a quantidade dos espinhos dendríticos do tipo (A) *mushroom*, (B) *stubby* e (C) *thin*, bem como a (D) densidade total de espinhos dendríticos. (E) Exemplo representativo do segmento dendrítico dos neurônios piramidais da região CA1 do hipocampo dorsal utilizados para análise quantitativa dos espinhos dendríticos. Teste Kruskal-Wallis *representa $p < 0,05$.

Discussão

Avaliamos a influência do tratamento crônico de fluoxetina na consolidação sistêmica e na generalização de uma memória aversiva, bem como o correlato que suportaria essa memória, os espinhos dendríticos. A generalização excessiva da memória de medo é uma das principais características associadas ao Transtorno do Estresse Pós-Traumático e os nossos resultados mostram que o tratamento crônico de fluoxetina foi capaz de prevenir esse processo (Figura 2). Estudos anteriores comprovam que a evocação de memórias contextuais ricas em detalhes é dependente do hipocampo, sendo esse achado corroborado pelos nossos resultados (Figura 3). Considerando que o tratamento crônico de fluoxetina *per se* não causa alterações comportamentais nos animais (Figura 4), acreditamos que a administração crônica de fluoxetina pode estender a janela temporal de consolidação sistêmica. Ademais, foi encontrado uma tendência de aumento da quantidade de espinhos do tipo *mushroom* (Figura 5), bem como alterações na quantidade de todos os tipos analisados, mostrando que o tratamento crônico de FLX afeta profundamente a dinâmica morfológica dos espinhos dendríticos sendo esses diretamente correlacionados com a memória.

Referências

- 1 IZQUIERDO *et al.*, 2016
- 2 FRANKLAND; BONTEMPI 2005
- 3 RESTIVO *et al.*, 2009
- 4 WINOCUR *et al.*, 2007
- 5 HOSKINS *et al.*, 2010

Agradecimentos

