

MORFINA REVERTE PARCIALMENTE A ALTERAÇÃO INDUZIDA PELO ESTRESSE DA INJEÇÃO SOB MECANISMOS EPIGENÉTICOS EM MEDULA ESPINHAL DE RATOS

Roberta Ströher^{1,3,4}, Carla de Oliveira^{1,2,4}, Vanessa Leal Scarabelot^{1,4}, Natália de Paula Silveira^{1,4}, Roberta Passos Palazzo³, Laura Reck Cechinel³, Ionara Rodrigues Siqueira³, Rafael Vercelino¹, Gabriela Gregory Regner^{1,3}, Lisiane Santos da Silva^{1,2,4}, Wolnei Caumo², Iraci LS Torres^{1,2,3,4}

¹Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clínicas, ICBS/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica – ICBS/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴Unidade de Experimentação Animal. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: No período neonatal a exposição ao estresse e a fármacos podem modificar o sistema nervoso central em desenvolvimento induzindo alterações comportamentais até a idade adulta. Mecanismos epigenéticos são estimulados por gatilhos ambientais alterando expressão gênica sem modificar a sequência de DNA. Objetivo deste estudo foi investigar o efeito da exposição repetida à morfina no período neonatal em ratos sob mecanismos epigenéticos em curto (P16) e em longo prazo (P60).

Métodos: 21 ratos Wistar foram divididos em 3 grupos: controle total (C) não manipulado, salina (S) e morfina (M). Os grupos S e M receberam, de P8 a P14, injeções subcutâneas de salina e morfina (5 µg/dia), respectivamente, na região mid-escapular. Em P16 e P60, níveis de atividade HDAC2 e acetilação global da histona H3 em medula espinhal foram avaliados por meio de método enzimático colorimétrico. Análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via, seguido pelo teste LSD, sendo considerado significativo um $P < 0,05$. Este estudo foi aprovado pela CEUA/HCPA (2015-0614).

Resultados: o grupo S apresentou níveis aumentados na atividade da HDAC2 em P16 e P60 em relação ao grupo C (ANOVA de uma via/LSD, $F_{(2,20)}=4,38$ e $F_{(2,20)}=4,03$, respectivamente; $P < 0,05$), o grupo M não foi diferente dos demais grupos ($P > 0,05$). Quanto à acetilação global da histona H3, não houve diferenças entre os grupos em P16 (ANOVA de uma via/LSD, $F_{(2,20)}=0,90$; $P > 0,05$). No entanto, em P60 houve aumento da acetilação global da histona H3 nos grupos S e M em relação ao grupo C (ANOVA de uma via/LSD, $F_{(2,20)}=9,77$; $P < 0,05$).

Conclusão: Os resultados sugerem que o estresse provocado pela injeção (grupo salina) promove alterações em mecanismos epigenéticos que podem se estender até a idade adulta. Em contrapartida, o fármaco (morfina) reverte parcialmente os efeitos da injeção sob a atividade da HDAC2 em curto e longo prazo. Novos estudos precisam ser conduzidos para uma melhor compreensão das alterações induzidas por eventos estressantes e exposição à fármacos, especialmente morfina, no período neonatal.

Apoio financeiro: FIPE/GPPG-HCPA, PROBIC FAPERGS-UFRGS, CAPES