

Efeitos da nicotina, cotinina e inibidores nicotínicos sobre a ansiedade e estresse induzido.

Juliana Jaboinski; Rosiane Borba de Aguiar; Gustavo Parfitt; Renan Campos; Daniela Martí Barros.

Introdução

Existem numerosos estudos demonstrando um aumento no consumo de cigarros pelos fumantes quando expostos a situações de estresse. Acredita-se que tal comportamento reduza a subjetiva sensação de tensão relacionada ao estresse (Todd, 2004).

O objetivo deste estudo foi verificar a eficácia do modelo de estresse induzido por imobilização, bem como analisar o papel da nicotina, cotinina e antagonistas nicotínicos no estresse induzido.

Metodologia

Foram utilizados machos da espécie *Rattus norvegicus*, variedade “Wistar”, de 2-3 meses de idade (n=70). Os animais foram submetidos, sob anestesia, à cirurgia estereotáxica para o implante bilateral de cânulas na região CA1 do hipocampo. Os animais foram aleatoriamente distribuídos em um dos grupos: controle (salina), nicotina (NIC6 - 6mM, NIC18 - 18mM), cotinina (COT6 - 6mM ou COT18 - 18mM) ou antagonistas nicotínicos: mecamilamida (MEC - 10mM), metilcaconitina (MLA – 15mM) e Dihidro-b-eritroidina (DHbE - 30 mM). Cada animal recebeu 1µL de solução, por cânula.

Na primeira exposição do Labirinto em Cruz Elevado (LCE) os animais foram colocados na plataforma central do labirinto (70 cm acima do chão) e

observados durante 5 min. Sete dias após a primeira etapa, os animais foram estressados por imobilização durante 60 min. e recolocados em suas gaiolas por 45 min. Após esse período, os respectivos tratamentos foram administrados e, 15 min. depois, os animais foram testados novamente no LCE.

Resultados e discussão

Durante a primeira exposição (A) ao LCE, não houve diferença significativa no tempo de permanência nos braços abertos e fechados. Sete dias depois (B), após a exposição ao estresse induzido e o segundo teste no LCE, apenas o grupo controle e o grupo MEC apresentaram aumento significativo no tempo de permanência nos braços fechados quando comparados aos valores da primeira semana. A diferença entre os dados encontrados no grupo controle na primeira e segunda semana demonstram a efetividade do modelo de estresse induzido por imobilização, evidenciado pelo aumento do estado de ansiedade. Não houve diferença significativa entre os tempos de permanência nos braços fechados na primeira e segunda semanas para os grupos MLA, DH E, NIC e COT .

A não diferenciação nos tempos encontrado na primeira e segunda semana nos grupos nicotina e cotinina, demonstrou que, apesar do estresse induzido os animais tratados com essas drogas não tiveram seus parâmetros de ansiedade aumentados significativamente. Ou seja, essas substâncias tiveram um efeito ansiolítico. Efeito parecido foi encontrado após a administração dos antagonistas MLA, DHBE e MEC (em menor intensidade).

É possível que a redução dos níveis de ansiedade verificados nesse caso esteja relacionada à diminuição da responsividade celular frente à ação de antagonistas ou a dessensibilização causada pela concentração excessiva de agonistas específicos (Narahashi et al,2000 e Riah et al., 1999). Sendo o estresse um processo complexo, não se pode excluir a possibilidade de que hajam outros neurotransmissores envolvidos, como o sistema noradrenérgico, bem como a própria nicotina estar modulando a liberação de outros neurotransmissores.

Não houve diferenças significativas nas entradas em braços abertos ou fechados na primeira e segunda semana, tampouco no número de rearings. O que demonstra que as drogas não afetaram a atividade locomotora e exploratória dos animais.

Conclusões

Concluimos que o estresse induzido é um modelo efetivo para estudos de ansiedade. Os dados encontrados no presente trabalho reforçam o já conhecido papel ansiolítico da nicotina e demonstram que seu principal metabólito pode exercer papel semelhante sobre a ansiedade.

Referências

Narahashi T.; Fenster C.P.; Quick M.W.; J. Lester R.A.; Marszalec W.; Aistrup G.L.; Sattelle D.B.; Martin B.R. e Levin E. D. 2000. Symposium Overview: Mechanism of Action of Nicotine on Neuronal Acetylcholine Receptors, from Molecule to Behavior. Toxicol. Sci. 57: 193 - 202.

Riah O; Dousset J.-C.; Courriere P.; Stigliani J.-L.; Baziard-Mouysset G.; Belahsen y. 1999. Evidence that nicotine acetylcholine receptors are not the main targets of cotinine toxicity. *Toxicology letters*, 109, (1-2): 21-30.

Todd, M. 2004. Daily process in stress and smoking: effects on negative events, nicotine dependence and gender. *Psychol. Addict. Behav.* 18: 31-39.