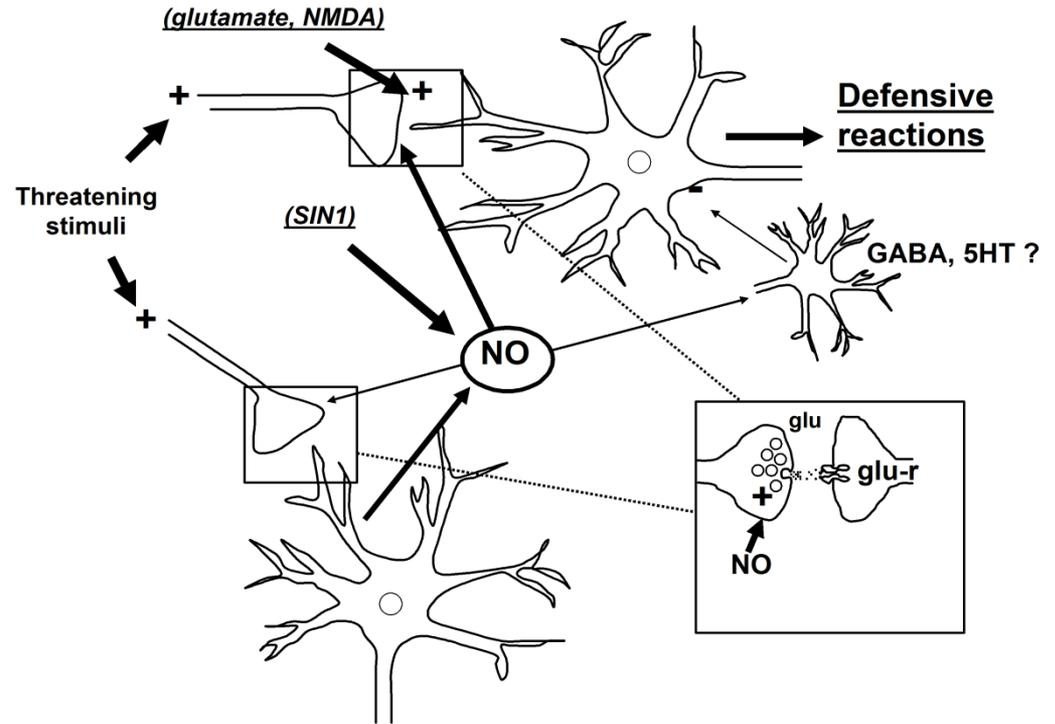


Modelos animais de ansiedade

Funções dos modelos em Ciência:

- Analítica: representar e explicar a natureza
- Heurística: estimular a investigação e a criatividade



Modelos experimentais:
reconstruções da
natureza com o objetivo
de permitir o estudo de
um dado fenômeno

Modelos animais em psiquiatria: porquê?

1. Predições sobre efeitos terapêuticos
2. Investigação sobre a neurobiologia dos transtornos mentais

Modelos animais de psicopatologia: grande impulso com a descoberta dos psicofármacos modernos

Limitações de modelos animais em psiquiatria:

1. Usualmente limitados a observações comportamentais
2. Diferente dos transtornos mentais, envolvem situações restritas e simplificadas em populações geneticamente uniformes

Critérios de
validade de
modelos animais

Validade preditiva - Diferenciar falsos positivos e negativos
- Manter relação de potência e características temporais

Validade de face ou
semelhança (analogia) - múltiplas manifestações de transtornos
- topografia do comportamento pode variar com a espécie

Validade de construto teórico (homologia) - Mais importante e difícil de avaliar

Classificação dos modelos animais de ansiedade (modificado de Handley, 1991)

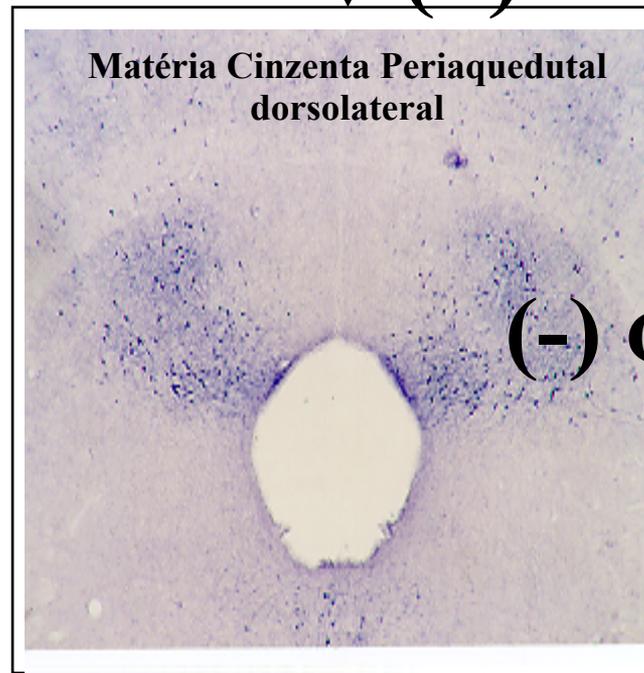
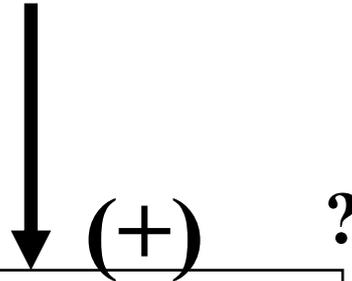
	<u>Emissão de resposta</u>	<u>Supressão de resposta</u>
<u>Estímulos aversivos secundários</u>	Susto (startle) potencializado Comportamento condicionado de enterrar	Teste de conflito punição (Geller-Seifter, Vogel), resposta emocional condicionada
<u>Estímulos inatos de medo</u>	Reações a predadores, Ultrasons por separação, Marble burying, Estimulação cerebral aversiva, Labirinto em T elevado	<u>Labirinto em cruz elevado</u> , Interação social, Neofobia, Labirinto em T elevado, Claro/escuro

Aula Prática: Efeito do AP7
(antagonista de receptores de
glutamato de tipo NMDA)
microinjetado na substância
cinzenta periaquedutal dorsal
de ratos submetidos ao
labirinto em cruz elevado

1. Identificação do problema



Estudos nos anos 80



(-) GABA, 5HT

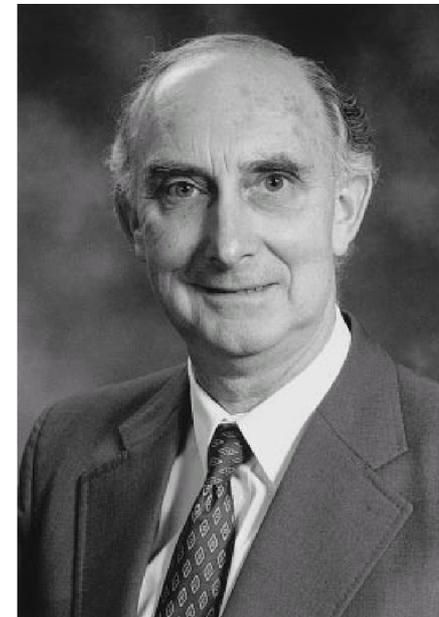
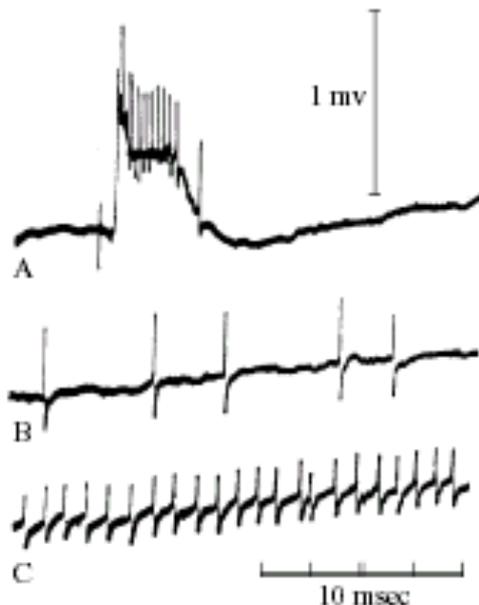
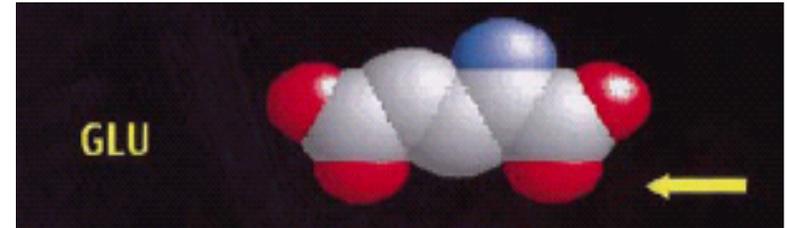
Luta e/ou Fuga
(relacionado ao pânico?)

1. Identificação do problema

Glutamato: principal neurotransmissor excitatório

1952- Hayashi, Glutamato i.c.v.
convulsões em cachorros
e macacos

1959- Curtis, Phillis e Watkins
Glutamato despolarizava neurônios



JEFF WATKINS

1. Identificação do problema

Agonistas glutamatérgicos injetados na SCPd produzem reações de fuga

Injection site			
Inside the dorsal PAG		Outside the dorsal PAG	
Δ BP mmHg	Defensive behavior	Δ BP mmHg	Defensive behavior
56	Flight	10	Absent
52	Flight	8	Absent
35	Flight	8	Absent
27	Freezing	7	Absent
22	Freezing	7	Absent
22	Freezing	5	Absent
21	Flight	5	Absent
19	Flight	3	Absent
17	Freezing	1	Absent

Glutamato



Ácido Caínico injetado na substância cinzenta periaquedutal dorsal

Pergunta (1988): Seria o glutamato endógeno importante na mediação de reações defensivas na SCPdI

O labirinto em X elevado (Handley e Mitani, 1984)



Comportamento no LCE



Sem ansiolítico



Com ansiolítico



2. Hipótese a ser testada

O estudo irá testar a hipótese de que o glutamato é liberado na SCPD em situações de perigo e favorece reações de medo e ansiedade

Predições sobre o que irá ocorrer: se a hipótese for correta, ao injetarmos um antagonista superável de receptores NMDA de glutamato na SCPD e submetermos os animais a um modelo no qual eles podem optar por uma local mais seguro ou exposto, os animais tratados irão explorar mais o lado exposto comparados com o controle

Anxiolytic effect in the elevated plus-maze of the NMDA receptor antagonist AP7 microinjected into the dorsal periaqueductal grey

F.S. Guimarães¹, A.P. Carobrez², J.C. De Aguiar¹, and F.G. Graeff³

Psychopharmacology 1991

3. Coleta de dados

Métodos



Ratos Wistar 250 g



Cirurgia estereotáxica (SCPD)



Microinjeção (animal acordado)



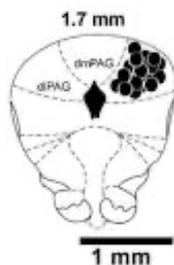
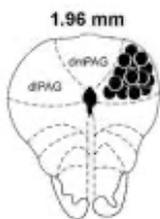
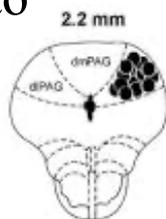
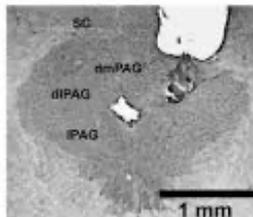
Teste no labirinto em cruz elevado



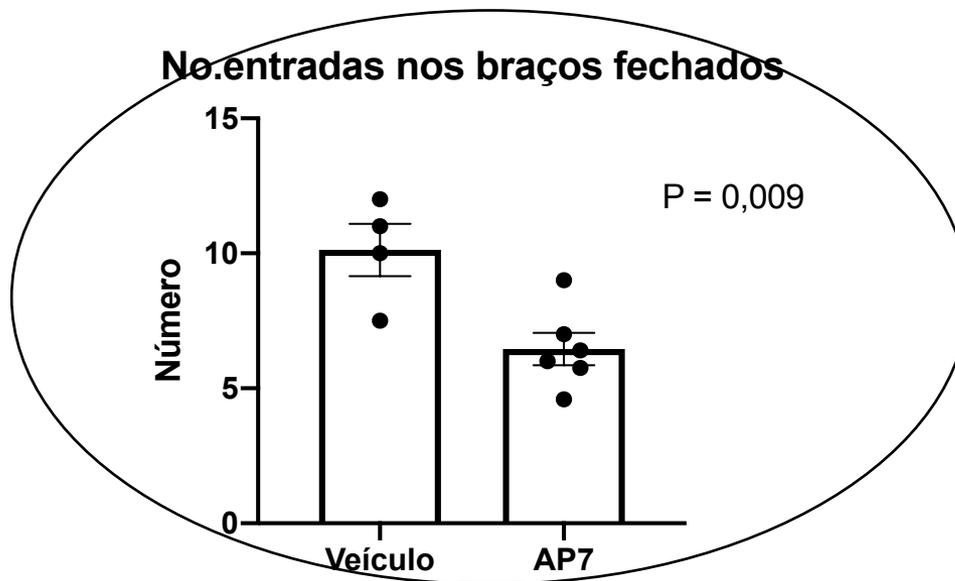
Sacrifício e localização histológica dos sítios de injeção



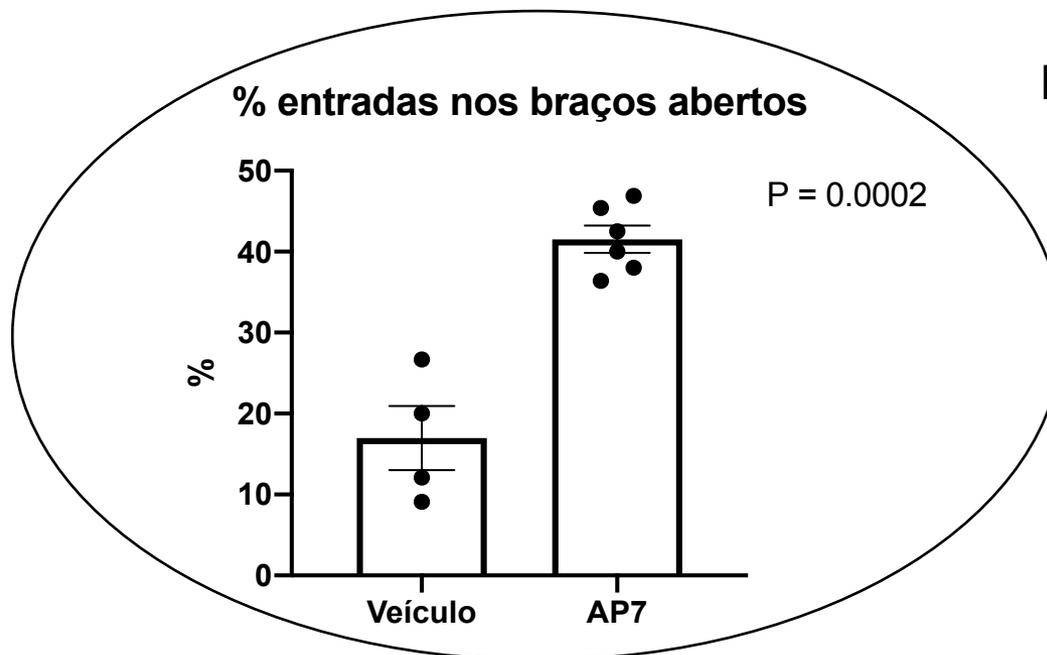
Criostato



Resultados da prática

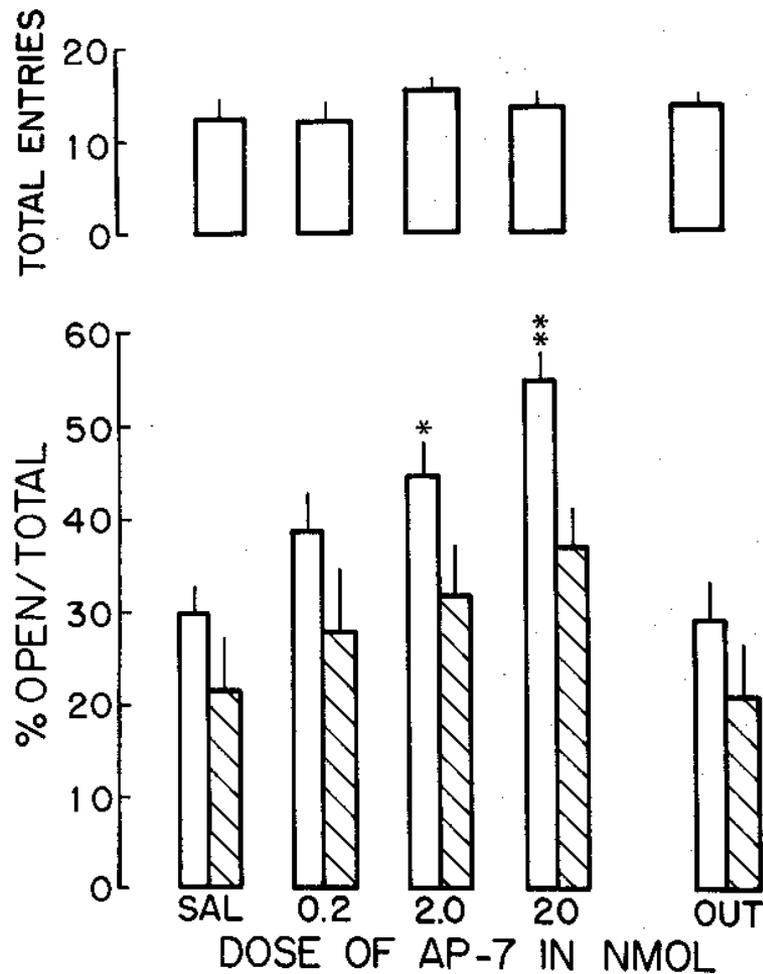


Interferência locomotora?



Efeito “tipo-ansiolítico” (anxiolytic-like effect)

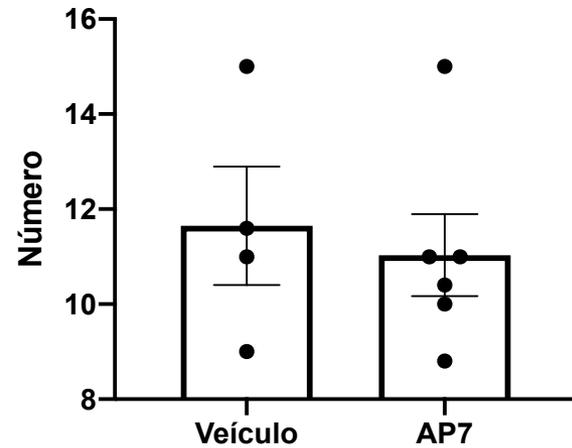
Resultados do trabalho original



Anxiolytic effect in the elevated plus-maze of the NMDA receptor antagonist AP7 microinjected into the dorsal periaqueductal grey

No. total de entradas

and F.G. Graeff³
Psychopharmacology 1991



A 350 μ



A 160 μ



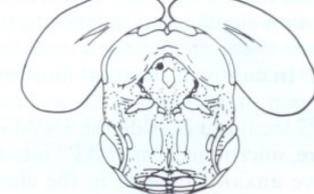
P 100 μ



P 290 μ



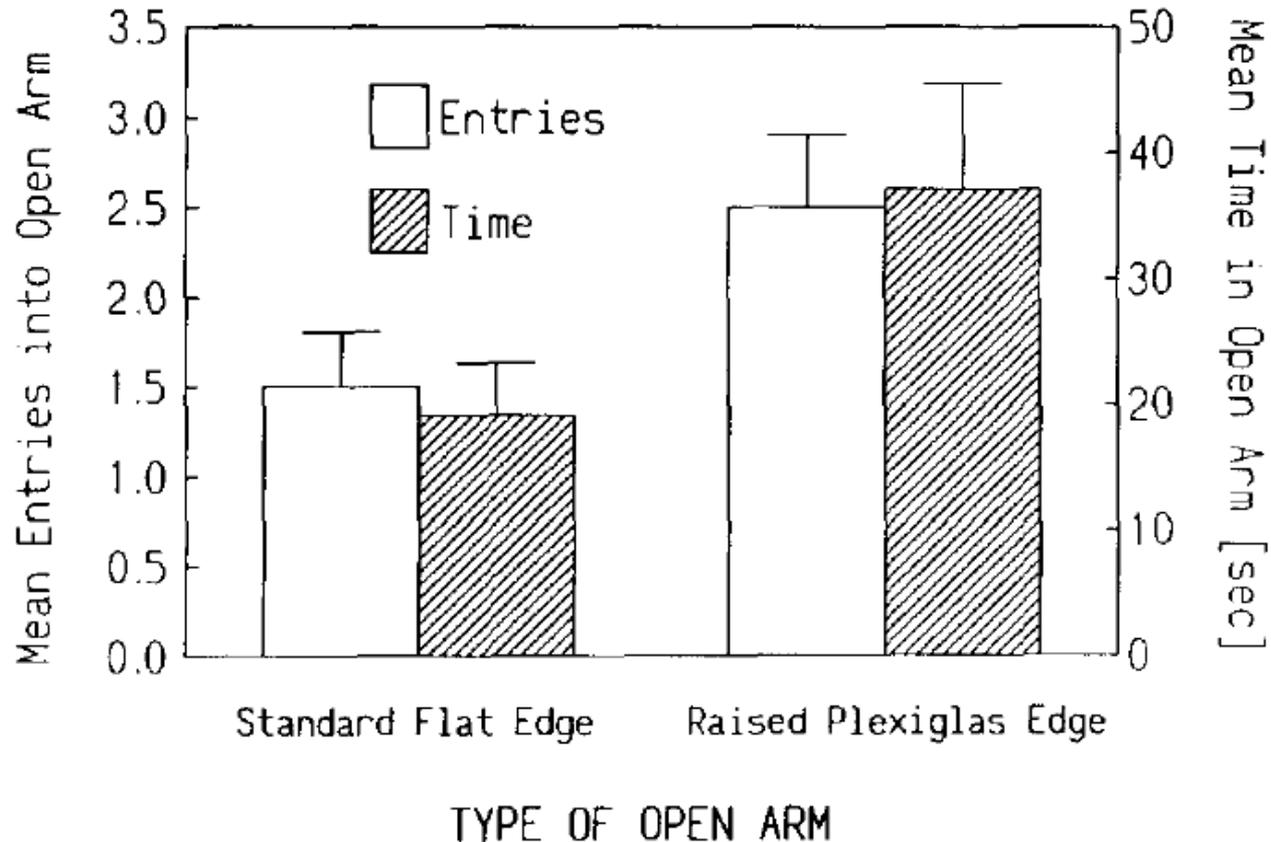
P 480 μ



4. Formular conclusões e aplicá-las
às hipóteses originais

**Conclusões: os resultados
são compatíveis com a
hipótese de que glutamato
é liberado na SCPD em
situações de perigo e
favorece reações de medo
e ansiedade**

Porquê os roedores evitam os braços abertos do LCE?



Treit et al. 1993: anteparo de plexiglass aumenta exploração dos braços abertos

Porquê as entradas no braço fechado e a percentagem de entradas e tempo nos braços abertos são utilizados no LCE?

Table 3.3 Factor loadings from the elevated plus-maze test (loadings of <0.3 have not been included)

	Factor 1	Factor 2
No. open arm	0.93	—
Time open arm	0.96	—
No. closed arm	—	0.94
Time closed arm	-0.91	—
Total entries	0.50	0.84
Total time	—	0.84
% No. open arms	0.86	—
% Time open arms	0.97	—

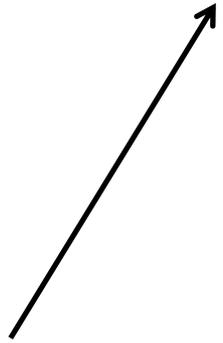
No. = number of arm entries.

Time = time spent in arms.

Total time = time in open arms + time in closed arms (i.e. duration of test minus time spent in central square).

File (1992): análise fatorial do comportamento de 100 ratos no EPM

Visão sobre os
modelos animais
de psicopatologia?



Representações de
transtornos
psiquiátricos?

Modelos animais de transtornos de ansiedade

Modelo (Transtorno de ansiedade associado?)

Labirinto em cruz elevado (TAG)

Lamber punido (Vogel) (TAG)

Medo condicionado (TAG/PTSD)

Labirinto em T elevado (TAG)

Efeito ansiogênico de exposição a predador (modelo de PTSD?)

Comportamento de enterrar esferas (modelo de OCD?)

Estimulação da SCPD ou hipotálamo medial (Pânico)

Claro/escuro (TAG)

Supressão de alimentação por novidade (TAG)

Visão sobre os
modelos animais
de psicopatologia?

Representações de
transtornos
psiquiátricos?

Representações de
processos
psicobiológicos
fundamentais?

