

# O efeito da interação entre novidade e consolidação da memória no desenvolvimento do condicionamento e sensibilização produzidos por morfina em Ratos

Gabriela Correa Leoncio<sup>1\*</sup>; Breno Garone dos Santos<sup>2</sup>; Marinete Pinheiro Carrera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda da UENF; <sup>2</sup> Bolsista da UENF; <sup>3</sup> Professora da UENF

\*e-mail: gabrielacorrea227@gmail.com

## Resumo

As substâncias psicoativas e a novidade aumentam a liberação de dopamina em estruturas do sistema de recompensa cerebral. Esse fato, no caso das substâncias psicoativas, é capaz de gerar dependência. O objetivo do trabalho foi verificar o efeito da interação entre a novidade e a administração de morfina no período de consolidação da memória no desenvolvimento e expressão de uma resposta locomotora condicionada e sensibilizada produzida por morfina. Para isso, 2 experimentos foram realizados com 3 fases cada: indução, teste de condicionamento e teste de sensibilização. Na fase de indução, ratos Wistar receberam veículo e ou morfina 10 mg/kg no período de consolidação da memória, ou seja, imediatamente após o término da sessão experimental na arena. No experimento 1, a fase de indução foi constituída de 2 dias e no experimento 2, de 4 dias. Os resultados mostram que a morfina administrada no período de consolidação da memória produziu uma resposta condicionada e sensibilizada e que o efeito da novidade agiu reforçando os efeitos da morfina. Nos animais habituados à arena, não houve o desenvolvimento do condicionamento e sensibilização. A interferência no processo consolidação pode se tornar uma aliada no desenvolvimento de terapias para o tratamento da dependência.

**Palavras-Chave:** Dependência química. Habituação. Aprendizagem. Opióide.

## Introdução

A dependência química é uma doença crônica decorrente do uso compulsivo de substâncias psicoativas, sendo caracterizada pela propensão permanente dos pacientes à recaída. A dependência é resultado de alterações nos sistemas neurais de aprendizagem produzidas pelo uso da droga, levando a formação de memórias mal adaptadas (EVERITT e ROBBINS, 2005). Devido à sua ação pró-dopamina no sistema de recompensa cerebral (WISE, 2002), as substâncias de abuso produzem condicionamento e sensibilização comportamental, que são processos de aprendizagem envolvidos na dependência (CAREY e GUI, 1998). Semelhante às substâncias psicoativas, a novidade (estímulos novos) possui ação pró-dopamina no sistema de recompensa (BARDO et al., 1990), além de influenciar diretamente os processos de aprendizagem dependentes de recompensa (HOUILLON et al., 2013).

A morfina (MOR), um agonista opioide que produz dependência (KOOB, 1992; NESTLER, 2004), quando administrada repetidamente em roedores, produz condicionamento e sensibilização (BARDO et al., 1993; VANDERSCHUREN et al.

2001; VIGANO et al. 2003). A atenuação do condicionamento e sensibilização é altamente desejável para se alcançar um sucesso terapêutico pois, as memórias associadas aos efeitos das drogas mantêm os comportamentos de procura e consumo, mesmo após um período de abstinência longo.

Diante disso, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito da interação entre a novidade e a administração de morfina no período de consolidação da memória no desenvolvimento e expressão de uma resposta locomotora condicionada e sensibilizada produzida por morfina.

### **Metodologia**

Foram utilizados ratos machos Wistar albinos provenientes do biotério central da UENF. Esse projeto foi aprovado pelo CEUA/UENF sob o protocolo 395.

Dois experimentos foram realizados, cada um com 3 fases: indução, teste de condicionamento e teste de sensibilização. No experimento 1, os ratos receberam veículo (s.c.), foram colocados em uma arena e a locomoção foi registrada por 5 min. Imediatamente após o término da sessão experimental (período de consolidação da memória), os ratos receberam veículo (VEI) ou morfina (Crisália, Brasil) 10 mg/kg. Esse protocolo durou dois dias e foi a fase de indução. No dia seguinte, foi o teste de condicionamento, no qual os ratos receberam VEI, foram colocados na arena por 5 min. e a locomoção foi registrada. No dia seguinte, foi o teste de sensibilização, onde os ratos MOR receberam morfina (grupo MOR/MOR; n=7), metade dos ratos VEI recebeu VEI (grupo VEI/VEI; n=7) e a outra metade recebeu MOR (grupo VEI/MOR; n=7), foram colocados na arena por 30 min. e a locomoção foi registrada.

No experimento 2 utilizou-se o mesmo protocolo do experimento 1 com diferenças: a) a fase de indução foi de 4 dias e, b) houve um quarto grupo que na fase de indução recebeu VEI nos dois primeiros dias e MOR nos dois últimos. Os grupos foram: VEI/VEI (n=6), VEI/MOR (n=6), MOR/MOR-TOTAL (n=6), e MOR/MOR-PARCIAL (n=6). Os resultados foram analisados através da Análise de Variância (ANOVA) seguido do teste de Duncan quando necessário.

### **Resultados e discussão**

Os resultados do experimento 1 estão apresentados na Fig. 1. Na fase de indução (Fig. 1A), os resultados mostram que uma única administração de morfina não produziu aumento da locomoção. Entretanto, no teste de condicionamento (Fig. 1B), o grupo MOR/MOR apresentou maior locomoção que os demais grupos ( $p > 0,05$ ), sugerindo a expressão de uma resposta condicionada. No teste de sensibilização (Fig. 1C), os 30 min. foram divididos em 6 intervalos de 5 min. cada e os resultados mostraram que nos dois primeiros intervalos, o grupo MOR/MOR apresentou locomoção maior que os demais grupos ( $p < 0,05$ ), sugerindo a expressão de uma resposta locomotora sensibilizada produzida por morfina. Apesar de não ter havido o aparente desenvolvimento da sensibilização, a interação entre a novidade (primeiro dia na arena) e o tratamento com morfina no período de consolidação da memória foi suficiente para produzir a expressão de uma resposta condicionada e sensibilizada, corroborando os dados de Oliveira e colaboradores (2019) com morfina e Santos e colaboradores (2015) com apomorfina.

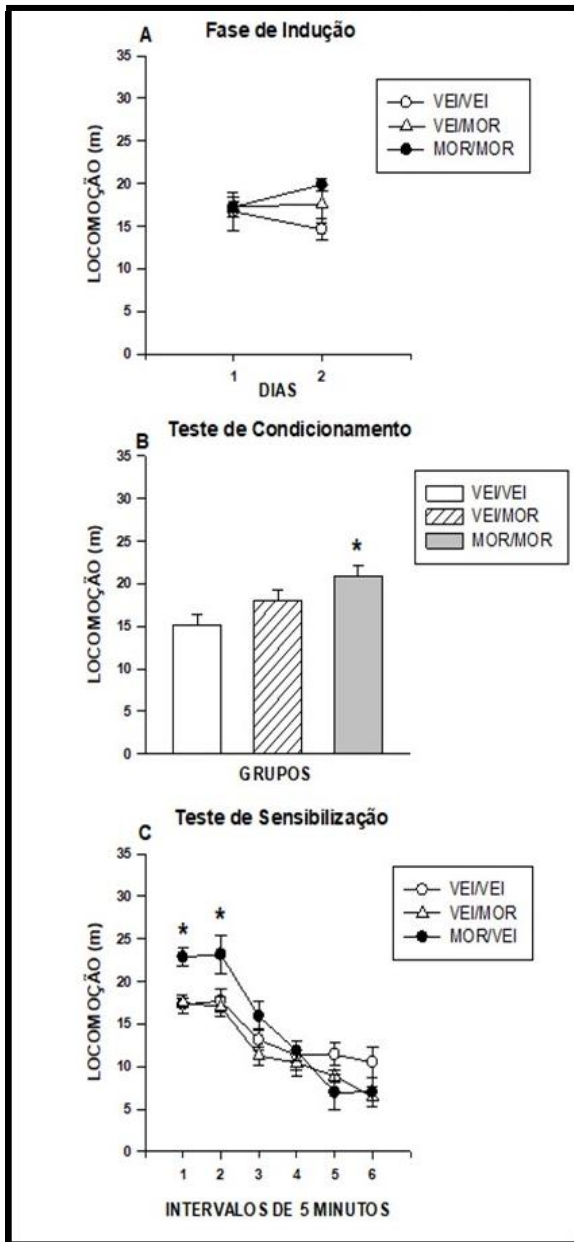


Figura 1: Média e EPM da locomoção do Experimento 1 de dois dias de indução. \* Denota maior locomoção que os demais grupos (ANOVA seguida do teste de Duncan;  $p < 0,05$ ).

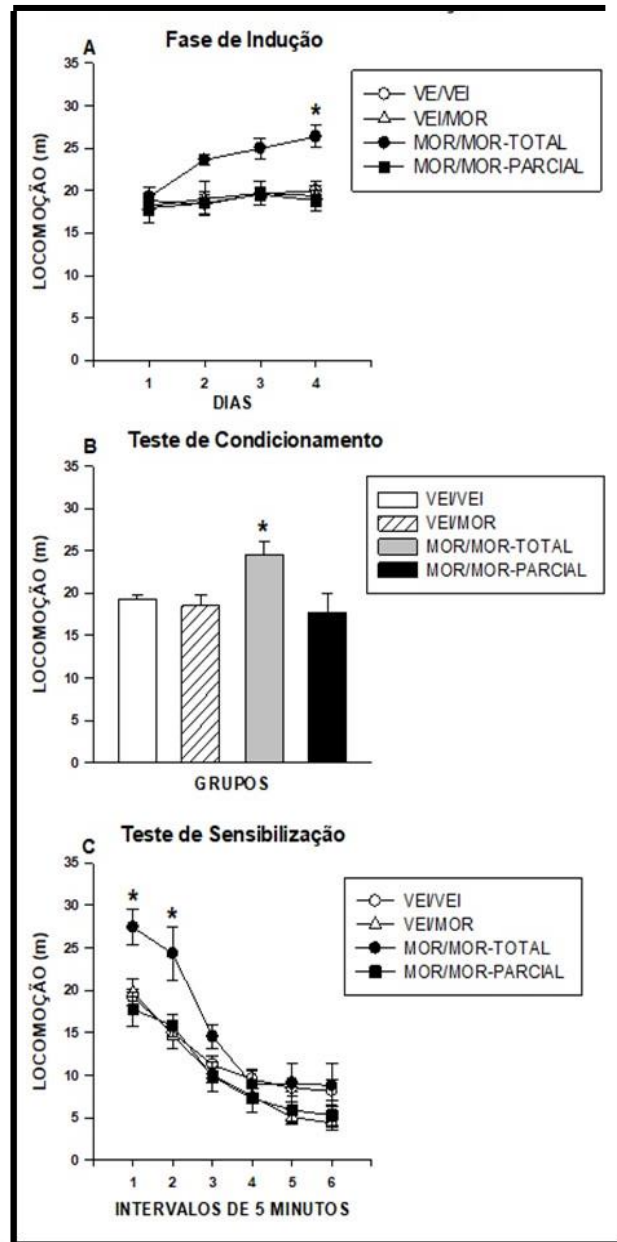


Figura 2: Média e EPM da locomoção do Experimento 2 de quatro dias de indução. \* Denota maior locomoção que os demais grupos (ANOVA seguida do teste de Duncan;  $p < 0,05$ ).

Os resultados do experimento 2 estão apresentados na Fig. 2. Na fase de indução (Fig. 2A), o grupo MOR/MOR-TOTAL apresentou locomoção maior que os demais grupos ( $p < 0,05$ ). Esses resultados mostram que a administração de morfina durante a consolidação produziu aumento da locomoção, sugestivo do desenvolvimento da locomoção sensibilizada. Esse grupo apresentou também a

expressão da locomoção condicionada ( $p>0,05$ ) (Fig. 2B) e sensibilizada ( $p>0,05$ ) (Fig. 2C).

O efeito da novidade é observado na comparação entre o grupo MOR/MOR-PARCIAL do experimento 2 com o grupo MOR/MOR do experimento 1. Esses dois grupos tiveram um número equivalente de tratamento com morfina no período de consolidação e de experiência com a morfina na arena, entretanto, apresentaram resultados diferentes. O tratamento com morfina reforçou o efeito da novidade no grupo MOR/MOR do exp. 1. O grupo MOR/MOR-PARCIAL do exp. 2 quando recebeu o tratamento com morfina no período de consolidação estava habituado à arena. A aquisição da habituação a um ambiente é um processo básico de aprendizado que envolve mecanismos de consolidação. Assim, é possível que os efeitos da morfina administrada após a sessão ocorreram simultaneamente à consolidação e foram incorporados por esse processo e foram expressos como um efeito condicionado.

### **Conclusão**

A associação entre os efeitos da novidade e o processo de consolidação da memória pode levar ao desenvolvimento do condicionamento. O uso de drogas em um novo contexto pode se associar à consolidação e fortalecer os efeitos condicionados das drogas. A habituação ao ambiente atenuou os processos de condicionamento e sensibilização. A interferência no processo de consolidação da memória mostra-se uma estratégia eficaz para o desenvolvimento de terapias de dependência química.

### **Agradecimentos**

Estudo financiado pelos órgãos de fomento CNPQ, FAPERJ, CAPES.

### **Referências**

- BARDO MT; BOWLING SL; PIERCE RC. (1990). Changes in locomotion and dopamine neurotransmission following amphetamine, haloperidol, and exposure to novel environmental stimuli. *Psychopharmacology*, 101:338-343.
- CAREY RJ; GUI J. (1998). Cocaine conditioning and cocaine sensitization: what is the relationship? *Behavioral Brain Research*, 92:67-76.
- EVERITT BJ; ROBBINS TW. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8:1481-9
- HOUILLON A; LORENZ RC; BOEHMER W; RAPP MA; HEINZ A; GALLINAT J; OBERMAYER K. (2013). The effect of novelty on reinforcement learning. *Progress in Brain Research*. 202:415-439.
- KOOB, G. F. (1992). Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654:171-191.
- NESTLER, E. J. (2004). Historical review: Molecular and cellular mechanism Proceedings of the National Academy of Sciences s of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25:210-218.
- OLIVEIRA LR; SANTOS BGD; DE MELLO BASTOS JM; SAMUELS RI; CAREY RJ; CARRERA MP. (2019). Morphine administered post-trial can induce potent conditioned morphine effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 179:134-141.
- SANTOS BG; CAREY RJ; CARRERA MP. (2015). Post-trial induction of conditioned apomorphine stimulant and inhibitory response effects: evidence for potent trace conditioning of drug effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 129:79-86.

VANDERSCHUREN LJ; DE VRIES TJ; WARDEH G; HOGENBOOM FA; SCHOFFELMEER AN. (2001). A single exposure to morphine induces long-lasting behavioural and neurochemical sensitization in rats. *European Journal of Neuroscience*, 14:1533-1538.

VIGANÒ D; RUBINO T; DI CHIARA G; ASCARI I; MASSI P; PAROLARO D. (2003). Mu opioid receptor signaling in morphine sensitization. *Neuroscience*, 117:921-929.

WISE RA (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, 36:229- 240.