

Ivete Contiéri Ferraz

**INFLUÊNCIA DA MIANSERINA NA SENSIBILIZAÇÃO POR  
ETANOL EM CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia no Programa de Pós Graduação em Farmacologia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Roseli Boerngen de Lacerda

**CURITIBA  
2007**

“Existem apenas duas maneiras de ver a vida. Uma é  
pensar que não existem milagres e a outra é ver que tudo é um  
milagre.”

(Albert Einstein)

Dedico este trabalho a todos que  
acrescentaram vida à minha existência...

A Deus, que é a minha fonte de força e inspiração, bem como, a todos aqueles que se deixaram usar pelo Criador como instrumento de amor, sendo canais importantíssimos de benção nesse período da minha vida, entre eles:

- à minha família pela paciência, amor e motivação;
- aos amigos do RACE (Lúcio, Patrícia, Yara, Haroldo e Andréia) pelo apoio, companheirismo e amor;
- à Cleuza, minha amiga e secretária, por toda dedicação, companheirismo e carinho;
- ao meu sócio e amigo André pela atenção, amizade e suporte;
- aos colegas de trabalho pelo apoio e compreensão;
- aos colegas do mestrado, por quem sempre me senti profundamente respeitada em todo período no qual caminhamos juntos;
- aos professores e funcionários do Departamento de Farmacologia que contribuíram para a minha formação;
- aos alunos de iniciação científica que além de toda dedicação e trabalho me abençoaram com sua amizade, carinho e foram fonte de grande inspiração, em especial: Bernardo, Caico, Danieli, Diego, Felipe, Gabriel, Guilherme, Juliana, Lucas, Marcelo e Mariana. Obrigada por vocês terem feito parte da minha história;
- e à Professora Roseli com quem além de todo conhecimento teórico pude aprender a preciosidade da palavra Mestre. Obrigada pela paciência, coragem, humanidade, respeito e o lindo exemplo de vida, com que me orientou nessa trajetória.

EPÍGRAFE.....	i
DEDICATÓRIA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1. NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA.....	2
1.1.2. NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA DE ETANOL.....	4
1.2. TEORIAS DA DEPENDÊNCIA.....	9
1.2.1. TEORIA DA SENSIBILIZAÇÃO.....	10
1.2.2. SENSIBILIZAÇÃO PARA O ETANOL.....	18
1.3. ANTAGONISTA DO RECEPTOR 5HT <sub>2</sub> : MIANSERINA.....	20
2.OBJETIVOS.....	
2.1. OBJETIVO GERAL.....	25
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
3.JUSTIFICATIVA.....	26
4. METODOLOGIA.....	
4.1 MATERIAL E MÉTODOS.....	27
4.1.1. SUJEITOS.....	27
4.1.2. DROGAS.....	27
4.1.3. EQUIPAMENTOS.....	27
4.2. PROCEDIMENTOS.....	28
4.2.2. EXPERIMENTO 1.....	28
4.2.3. EXPERIMENTO 2.....	30
4.2.4. EXPERIMENTO 3.....	30
6. TRABALHO ENCAMINHADO À REVISTA.....	32
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70

ADTs.....	Antidepressivos tricíclicos
CME.....	Caixa de movimentação espontânea
DA.....	Dopamina
DOI.....	2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine
MHPG.....	NA-3-metoxi-4- hidroxifenilglicol
NA.....	Noradrenalina
NAcc .....	Núcleo Acumbens
NMDA.....	N-metil-D-aspartate
ATV.....	Área Tegumentar Ventral
5-HT.....	5-hidroxitriptamina

Embora muitas substâncias que inibem a indução ou expressão da sensibilização comportamental tenham sido estudadas, os pacientes dependentes buscam tratamento quando a sensibilização já está estabelecida. Agentes serotoninérgicos, administrados repetidamente a animais sensibilizados durante o período da abstinência, revertem a sensibilização causada por cocaína. No entanto, não há relatos na literatura do envolvimento da serotonina na sensibilização pelo etanol. No presente estudo avaliamos o efeito da mianserina na reversão da sensibilização pelo etanol, no seu desenvolvimento, expressão e reversão. No experimento para avaliar o efeito da mianserina no desenvolvimento da sensibilização pelo etanol camundongos machos receberam via i.p. salina (S), mianserina 10 (M1), ou mianserina 20 mg/kg (M2), etanol 2g/kg (E) ou etanol associado a mianserina (E+M1; E+M2), tendo sido avaliados em Caixa de Movimentação Espontânea (CME) por 15 minutos no primeiro, sétimo e vigésimo primeiro dia do tratamento. No segundo experimento, cujo objetivo foi avaliar o efeito da mianserina na expressão da sensibilização ao etanol, os animais dos grupos S, E, M1 e M2 foram desafiados, após três dias de abstinência, randomicamente com S, E, M1 ou M2. Para o experimento três, cujo objetivo foi avaliar se a mianserina era capaz de reverter a sensibilização ao etanol já estabelecida, os animais dos grupos S e E, receberam tratamento diário, durante os próximos 7 dias, formando os seguintes grupos: SS, SE, SM1, SM2, EE, ES, EM1, EM2. No oitavo dia, os camundongos foram testados na CME e a co-administração da mianserina com etanol inibiu o desenvolvimento da sensibilização por etanol. O grupo salina expressou sensibilização após o desafio com etanol assim como o grupo etanol, sugerindo uma interação do estresse do manuseio crônico com a expressão da sensibilização ao etanol. O grupo tratado cronicamente com mianserina e desafiado com etanol não expressou sensibilização, sugerindo efeito protetor da mianserina contra o estresse do manuseio crônico. Mianserina não reverteu a sensibilização estabelecida por etanol, sugerindo que a indução de sensibilização por etanol envolve mecanismos diferentes da indução de sensibilização pela cocaína.

**ABSTRACT**

Several substances that would inhibit induction or expression of behavioral sensitization have been proposed, but, addicted patients search treatment when sensitized response has already been established. Serotonergic agents, given repeatedly to sensitized animals during withdrawal, reversed cocaine sensitization, but there is no evidence for ethanol, although serotonin involvement in ethanol- sensitization is reported. We aimed to evaluate mianserin effect on reversing established ethanol sensitization. Male mice received i.p. saline (S), mianserin 10 (M1) or 20 mg/kg (M2), ethanol 2g/kg (E) or ethanol plus mianserin, being evaluated in Activity Cages (AC) for 15 min in the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day-treatment. After 3 days of withdrawal, each group were randomly challenged with S, E, M1 or M2. During the next 7 days, S and E groups received daily treatment, forming the groups: SS, SE, SM1, SM2, EE, ES, EM1, EM2. In the 8<sup>th</sup> day, mice were tested in AC after ethanol challenge. Saline group expressed sensitization after ethanol challenge similarly to ethanol group. Mianserin co-administered with ethanol blocked sensitization development. Ethanol challenge to chronically mianserin group did not express sensitization, suggesting protective mianserin effect against stress. Mianserin did not reverse established ethanol sensitization, suggesting that cocaine- and ethanol-induced sensitization involved different mechanisms.