



A ATIVAÇÃO DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL INFRALÍMBICO E PRÉ-LÍMBICO É NECESSÁRIA PARA MELHORIA DA EXTINÇÃO DA MEMÓRIA AVERSIVA PROMOVIDA PELA REATIVAÇÃO

Ana Carolina de Souza da Rosa, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Karine Ramires Lima, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Ben-Hur Souto das Neves, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Liane da Silva de Vargas, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Pâmela Billig Mello Carpes, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

e-mail: anacdsdr2.aluno@unipampa.edu.br

A aprendizagem da extinção é a base da terapia de exposição, amplamente utilizada na clínica para tratar condições patológicas relacionadas às memórias de medo, como o transtorno de estresse pós-traumático. No entanto, a redução das respostas aversivas relacionadas ao trauma não é permanente, e a reativação é uma estratégia que vem sendo utilizada para melhorar esse aprendizado. O córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm) participa da extinção da memória, mas o envolvimento das regiões infralímbica (IL) e pré-límbica (PL) do CPFvm não está claro. Neste estudo investigamos o papel das regiões IL e PL do CPFvm na modulação da extinção pela reativação da memória. Este projeto foi aprovado pelo CEUA/UNIPAMPA (protocolo 027/2013) e para o seu desenvolvimento foram utilizados 49 ratos Wistar machos adultos, os quais foram subdivididos de acordo com as duas etapas dos experimentos. Na etapa (i), para avaliar o efeito da reativação da memória na extinção da memória aversiva, 16 animais foram treinados na tarefa de Esquiva Inibitória (EI); 24h após os animais foram submetidos às sessões de extinção; parte dos animais foi submetida a uma reativação da memória 10 min antes do protocolo de extinção. No dia 3 foi realizado o teste de retenção de EI. Na etapa (ii), para investigar a participação de diferentes regiões do CPFvm no efeito modulador da reativação na extinção da memória, 44 animais foram submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de cânulas no CPFvm IL ou PL e, após um período de recuperação, foram submetidos ao mesmo protocolo descrito anteriormente; entretanto, os animais dos grupos experimentais receberam infusão de muscimol (0,01 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) (um agonista GABA que leva à inibição da estrutura cerebral) na região IL ou PL imediatamente após a reativação, enquanto os animais dos grupos controle receberam infusão de solução salina (veículo). No dia seguinte, todos os ratos foram submetidos ao teste de retenção. Após avaliação histológica *pós-mortem*, 33 animais foram incluídos na análise dos dados, considerando o correto posicionamento das cânulas. A tarefa de EI foi utilizada para avaliação da memória aversiva nas duas etapas; seu treino consistiu em colocar os animais na plataforma da EI e, quando desceram e colocaram as quatro patas nas grades eletrificáveis, um estímulo elétrico de 0,5mA por 2s foi desferido e os animais foram retirados do aparato e devolvidos à gaiola. O treinamento da extinção na EI começou 24h após o treino, realizado em 3 sessões, com intervalo de 90min entre elas; na extinção, os ratos foram novamente colocados na plataforma, e após descida da plataforma não receberam nenhum estímulo elétrico e exploraram o aparato por mais 30s. 48h após o treino, o teste de retenção foi realizado e a latência de descida da plataforma foi registrada. Alguns animais foram submetidos

a sessão de reativação da memória 10 min antes das sessões de extinção, quando os ratos foram colocados na EI com as quatro patas nas grades eletrificáveis e receberam um estímulo de 0,5mA por 2s. O teste de Wilcoxon foi usado para comparar os resultados intragrupo (treino x teste na EI). O teste de Kruskal-Wallis seguido pelo post-hoc de Dunn foi usado para a comparação dos resultados entre os grupos. O teste de medidas repetidas de Friedman foi usado para comparar os resultados ao longo das sessões de extinção. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$. Na etapa (i) deste estudo, verificamos que a reativação da memória antes do treino de extinção facilita a extinção da memória. No dia do treino na EI, não houve diferença entre os grupos ($P = 0,55$). Nas sessões de extinção, ambos os grupos apresentaram latência de descida alta na primeira sessão, comparada ao dia do treino ($P = 0,007$ para o grupo controle; $P = 0,007$ para o grupo reativação), demonstrando que todos animais aprenderam a tarefa; não foram encontradas diferenças entre os grupos nas sessões de extinção 2 e 3. No dia do teste na EI, o grupo reativação apresentou latência menor que o grupo controle ($P = 0,02$), demonstrando que a reativação facilitou a extinção da memória aversiva. Na etapa (ii), verificamos que a ativação do CPFvm IL e PL é necessária para a facilitação da extinção do medo por reativação. Os resultados do treino e sessões de extinção são semelhantes à etapa (i). No teste na EI, os grupos submetidos à reativação que receberam a infusão de muscimol, quando comparados aos grupos que receberam veículo, perderam o efeito facilitador da reativação na extinção ($P = 0,03$ para PL+veículo x PL+muscimol; $P = 0,01$ para IL+veículo x IL+muscimol). Portanto, demonstramos que a facilitação da extinção promovida pela reativação requer a ativação do CPFvm IL e PL, e pode ser uma estratégia comportamental utilizada na terapêutica de transtornos do medo.

Agradecimentos: Agradeço às agências de fomento: CAPES, CNPq, FAPERGS e PROPPI/Unipampa.

Palavras-chave: Memória aversiva; Extinção da memória; Reativação; Córtex Pré-frontal Infralímbico; Córtex Pré-frontal Pré-límbico.