



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANNE CAROLINE CARVALHO MATOS**

**ANSIEDADE E DOR OROFACIAL EM ROEDORES:  
EXISTE INFLUÊNCIA?**

**ARACAJU  
2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ANNE CAROLINE CARVALHO MATOS**

**ANSIEDADE E DOR OROFACIAL EM  
ROEDORES: EXISTE INFLUÊNCIA?**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Estudos Clínicos e Laboratoriais em Saúde

**Orientador: Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Flavia Teixeira Silva**

**ARACAJU  
2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M433a Matos, Anne Caroline C.  
Ansiedade e dor orofacial em roedores: existe influência?/ Anne Caroline C. Matos. – Aracaju, 2008. 51 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim.  
Co-Orientadora: Profa. Dra. Flávia Teixeira Silva.

1. Dor orofacial 2. Formalina 3. Ansiedade 4. Estudo experimental em ratos 5. Odontologia I. Título

CDU 616.314-001/-009

**ANNE CAROLINE CARVALHO MATOS**

**ANSIEDADE E DOR OROFACIAL EM  
ROEDORES: EXISTE INFLUÊNCIA?**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim

\_\_\_\_\_  
1º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior

\_\_\_\_\_  
2º Examinador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Junior

**PARECER**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

*Dedico mais essa vitória aos meus pais  
Franquolino e Jaci que com carinho e dedicação  
sempre estiveram presentes em minha vida,  
participando das minhas vitórias desde a minha  
infância até hoje. O seu amor e apoio  
incondicional me tornaram a pessoa que eu sou,  
me fortaleceram e ensinaram a lidar com  
equilíbrio nos momentos de alegria e de  
adversidade da vida.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Agradeço a Deus primeiramente a força e equilíbrio diante das adversidades enfrentadas no dia-a-dia.

Aos meus pais e as minhas irmãs Flávia e Khrisna pelo apoio incondicional naqueles momentos onde tudo estava errado.

Agradecimento especial aos orientadores do mestrado professores Leonardo e Flávia o imenso apoio, persistência e paciência para a realização deste trabalho, vocês foram dois anjos nessa jornada.

Agradecimento a Tiago a imensa ajuda no laboratório durante a realização do experimento, ao professor Lucindo por sua colaboração.

Ao meu amigo Hélio o estímulo inicial para fazer o mestrado e a todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram e torceram por mim.

A Martha Suzana por ter sido sempre tão prestativa durante a minha jornada no mestrado.

Ao professor Ângelo Roberto Antonioli o grande incentivo no início do curso.

A todos os professores que formam o corpo docente do Mestrado pelo incentivo, conhecimento e dedicação a nossa turma.

Aos meus colegas de mestrado pelos momentos maravilhosos que passamos juntos nessa jornada.

À Universidade Federal de Sergipe, ao Departamento de Fisiologia, ao Núcleo de Pós-Graduação, e ao Mestrado em Ciências da Saúde.

À CAPES, pela bolsa de incentivo à pesquisa.

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar a influência da ansiedade-traço sobre a dor orofacial e desta sobre a ansiedade-estado. **Métodos e Resultados:** Quarenta e quatro ratos foram inicialmente avaliados através do Paradigma de Exploração Livre (PEL) para verificação do perfil de ansiedade. Com base no parâmetro porcentagem de tempo no ambiente não familiar, foram considerados com alto traço de ansiedade os animais com valores inferiores ao 1º quartil, e com baixo traço ansioso os animais com valores superiores ao 3º quartil. Numa segunda etapa, após o PEL, foi administrada aos animais, formalina-1,5% na região de lábio superior. A resposta comportamental nociceptiva caracterizada pelo aumento da frequência de coçar a região orofacial (CO) foi quantificada por 30 minutos da seguinte forma: Frequência total de CO durante os 30 minutos, Frequência de CO no intervalo de 0-6 minutos (1ª fase–Dor neurogênica), Frequência de CO no intervalo de 12-30 minutos (2ª fase–Dor inflamatória). Imediatamente após o teste de dor orofacial, mas ainda sob o efeito da formalina, foi verificado o estado de ansiedade através do teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE). Os resultados mostraram que os animais com alto perfil de ansiedade apresentaram maior frequência do comportamento de CO em relação aos animais com baixa ansiedade-traço apresentando na dor total (  $U= 27$ ;  $*p= 0,028$ ), na dor inflamatória (  $U=28$ ;  $*p=0,033$ ) exceto durante o período de dor neurogênica ( $U=53$ ;  $p= 0,622$ ). No entanto, nenhuma correlação foi encontrada entre a frequência do comportamento coçar a região orofacial e o nível de ansiedade exibida no LCE, dor total (  $R= - 0,098$ ;  $p=0,663$ ), dor neurogênica (  $R=-0,069$ ;  $p=0,759$ ) e dor inflamatória (  $R=- 0,147$ ;  $p=0,514$ ) . **Conclusão:** Os animais com alto traço de ansiedade foram mais susceptíveis à dor orofacial, entretanto, a dor não influenciou a ansiedade-estado.

**Palavras-chave:** Ansiedade-Traço; Dor orofacial; Formalina; Ansiedade-Estado.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aims of the present study were to assess the influence of: a) trait anxiety on orofacial pain; and b) orofacial pain on state anxiety.

**Methods and results:** Forty-four rats were initially exposed to the Free-Exploratory Paradigm for the evaluation of their anxious profiles. In accordance to the parameter “Percentage of time in the novel side”, the animals were considered as presenting high or low levels of trait anxiety when presenting values below the 1<sup>st</sup> quartile, or above the 3<sup>rd</sup> quartile, respectively. A week later, formalin-1.5% was injected into the upper lip of each animal. The behavioural nociceptive response, characterized by increased orofacial rubbing (OR), was quantified for 30 minutes, as follows: Total time OR (0-30 minutes: total pain), 1<sup>st</sup> phase OR (0-6 minutes: neurogenic pain), and 2<sup>nd</sup> phase OR (12-30 minutes: inflammatory pain). Immediately after this test, but still under the effect of formalin, the rats were submitted to the Elevated Plus-maze test (EPM). The results showed that the high trait anxiety individuals presented higher frequency of OR than the low trait anxiety ones presented in total pain (  $U= 27$ ;  $*p= 0,028$ ) and inflammatory pain ( $U=28$ ;  $*p=0,033$ ), except during the neurogenic pain period ( $U=53$ ;  $p= 0,622$ ). However, no correlation was found between OR frequency and levels of state anxiety presented on the EPM. **Conclusion:** The animals presenting higher anxious profiles were the most susceptible to orofacial pain, nevertheless, orofacial pain did not influence state anxiety.

**KEYWORDS:** trait anxiety; Orofacial pain; Formalin; Orofacial nociception; state anxiety.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Aparato do paradigma da exploração livre.....	<b>26</b>
<b>FIGURA 2.</b> Câmara de observação utilizada no teste comportamental de dor orofacial.....	<b>28</b>
<b>FIGURA 3.</b> Administração da formalina.....	<b>29</b>
<b>FIGURA 4.</b> Aparato do labirinto em cruz elevado.....	<b>31</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1.</b> Efeito do traço de ansiedade (PEL) sobre a resposta nociceptiva caracterizada pelo comportamento de coçar a região orofacial durante os 30 minutos do teste da formalina (dor total).....	<b>33</b>
<b>GRÁFICO 2.</b> Efeito do traço de ansiedade (PEL) sobre a resposta nociceptiva caracterizada pelo comportamento de coçar a região orofacial durante a 1ª fase do teste de formalina (dor neurogênica/0-6 minutos).....	<b>34</b>
<b>GRÁFICO 3.</b> Efeito do traço de ansiedade (PEL) sobre a resposta nociceptiva caracterizada pelo comportamento de coçar a região orofacial durante a 2ª fase do teste da formalina (dor inflamatória/12-30 minutos).....	<b>35</b>
<b>GRÁFICO 4.</b> Correlação entre o comportamento nociceptivo de coçar a região orofacial durante o teste da formalina (dor total) e estado de ansiedade avaliado pelo LCE.....	<b>36</b>
<b>GRÁFICO 5.</b> Correlação entre o comportamento nociceptivo de coçar a região orofacial durante a 1ª fase da formalina (dor neurogênica) e estado de ansiedade avaliado pelo LCE.....	<b>36</b>
<b>GRÁFICO 6.</b> Correlação entre o comportamento doloroso de coçar a região orofacial durante a 2ª fase da formalina (dor inflamatória) e estado de ansiedade avaliado pelo LCE.....	<b>37</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>CEPA</b>	Comitê de Ética em Pesquisa com Animais
<b>CO</b>	Coçar a Região Orofacial
<b>IASP</b>	Associação Internacional para Estudo da Dor
<b>LCE</b>	Teste do Labirinto em Cruz Elevado
<b>NTE</b>	Núcleo do Trato Espinhal
<b>PEL</b>	Teste Paradigma de Exploração Livre
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Periférico
<b>UFS</b>	Universidade Federal de Sergipe

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1 Dor.....	13
2.2 Neurobiologia da Dor.....	14
2.3 Ansiedade.....	18
2.4 Neurobiologia da Ansiedade.....	20
2.5 Ansiedade e a dor.....	22
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
3.1 Objetivo Geral.....	24
3.2 Objetivos Específicos.....	24
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
4.1 Animais.....	25
4.2 Procedimentos Experimentais.....	25
4.2.1 Etapa 1 - Avaliação do Traço de Ansiedade nos Animais.....	25
4.2.2 Etapa 2 - Teste Comportamental de Dor.....	27
4.2.3 Etapa 3 - Labirinto em Cruz Elevado (LCE).....	30
4.3 Análise Estatística.....	31
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
5.1 Categorização dos Animais.....	32
5.2 Dor Total X Ansiedade-Traço.....	32
5.3 Dor Neurogênica X Ansiedade-Traço.....	33
5.4 Dor Inflamatória X Ansiedade Traço.....	34
5.5 Dor X Ansiedade-Estado.....	35
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>43</b>
<b>ANEXO A - DECLARAÇÃO DO CEPA</b> .....	<b>52</b>



# 1 INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial, ou descrita como se o tal dano estivesse presente (MERSKY, 1986).

Nos últimos vinte anos cresceu o número de estudos que investigaram a relação entre dor e patologias psiquiátricas. Dentre essas patologias, destaca-se a ansiedade que parece influenciar a percepção da dor tanto em estudos com humanos como com animais (ANDRE et al., 2005). Estudos têm mostrado que existe uma forte relação entre ansiedade e dor (BONJARDIM et al., 2005; GRACHEV; FREDICKSON; APKARIAN, 2001).

Além do mais, o conceito atual de dor a define como uma experiência multidimensional na qual estão envolvidos vários componentes: motivacional, emocional, sensório-discriminativo, afetivo e cognitivo (PIMENTA, 2001). Tem sido enfatizado, mesmo em quadros eminentemente orgânicos, que a influência dos aspectos psicológicos têm sido relevantes na queixa de dor. Desse modo, as síndromes dolorosas crônicas podem favorecer o aparecimento de alguns transtornos psiquiátricos, tais como ansiedade e depressão (OLIVEIRA, 2000).

Alguns autores demonstraram que pacientes com dor crônica apresentaram muita preocupação, tensão e nervosismo frente à sua doença, proporcionando níveis de ansiedade mais elevados do que na população em geral (PAGANO; MATSUTANI; FERREIRA, 2004). Tem sido verificado que os níveis de dor e ansiedade dependem de uma série de fatores, sendo extremamente subjetivos e podendo refletir na qualidade de vida do indivíduo, como nos casos de portadores de dor orofacial (LAVIGNE; LUND; DAO, 1994).

Dentre os diversos tipos de dores, a proveniente da região orofacial corresponde a mais de 25% dos casos de queixas de dor (SESSLE, 1995). Sabe-se hoje que existe uma correlação entre dor na região orofacial e estados estresse, ansiedade e depressão, esses estados talvez possam aumentar a sensação dolorosa destes pacientes (BONJARDIM et al., 2005; OKESON, 1992).

A importância do estresse e da ansiedade como fatores contribuintes à complexa etiologia das dores orofaciais está cada vez mais difundida. O interesse pela situação de vida do paciente, os conflitos atuais, saber ouvi-lo atentamente, tornaram-se aspectos importantes. O profissional deve dar a mesma importância aos dados colhidos no exame físico e ao componente emocional e psicológico do paciente (VEDOLIN, 2006).

Embora existam fortes evidências da relação entre ansiedade e dor tanto em estudos pré-clínicos quanto clínicos, ainda permanecem controversos e não esclarecidos a natureza e os mecanismos envolvidos nessa relação. Todos os modelos animais que verificaram a influência da ansiedade na percepção da dor tiveram a ansiedade induzida farmacologicamente ou por outros tipos de estímulos estressores. O nosso estudo vem a ser pioneiro por utilizar o teste do paradigma de exploração livre (PEL), que determina o traço de ansiedade dos animais espontaneamente o que poderá vir a colaborar para o entendimento da relação supracitada além de se aproximar mais do que realmente acontece em seres humanos.

Diante do exposto, o propósito do presente estudo foi verificar a influência do traço de ansiedade sobre a dor orofacial e desta sobre o estado de ansiedade utilizando-se modelos animais de ansiedade e dor orofacial.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOR

Tentar compreender a dor é uma preocupação do homem desde os primórdios da humanidade. A palavra dor origina-se do latim *dolor*, designando: dor física, sofrimento, dor moral, pena, desgosto, tormento, aflição e tristeza (MACHADO, 1990).

Referências sobre dores de cabeça podem ser encontradas desde 3.000 anos a.C.: O papiro de Ebers, no Egito, uma prescrição para aliviar enxaqueca, nevralgia e cefaléia pós trauma, data de 1.200 a.C. (DOURADO et al., 2004)

O homem primitivo associava a dor com lesão tecidual acidental, mas a interpretava como a entrada de fluídos mágicos ou de espíritos demoníacos no interior do corpo (OJUGAS, 1999).

Aristóteles interpretou a dor como uma idéia oposta ao prazer, tipicamente desagradável e sentida pelo coração, como qualidade ou paixão da alma. A idéia do coração como centro das sensações perdurou por cerca de 23 séculos e recebeu apoio de importantes pensadores. Em contrapartida estudos anatômicos e fisiológicos realizados por Descartes (1605-1660) evidenciaram a existência de nervos capazes de receber informações sensoriais desde a periferia e leva-las até o cérebro. Ele defendia que vias nervosas específicas conduziriam a dor até o cérebro (CERRANTO, 2004).

Atualmente, a dor mostra-se como um fenômeno de caráter multidimensional e subjetivo, envolvendo aspectos biológicos, emocionais, sócio-culturais e ambientais, funcionando como um sistema de alerta quanto

à ocorrência de lesões no organismo (ARAÚJO; LINHARES; COELHO, 2004).

## **2.2 NEUROBIOLOGIA DA DOR**

Na atualidade a dor não pode mais ser considerada simplesmente uma sensação que reflete os aspectos sensório-discriminativos de um estímulo nocivo, tais como a qualidade, intensidade, localização e duração de um estímulo doloroso. Portanto, a dor é conceituada como uma experiência multifatorial ou multidimensional, que pode ser modificada por influências cognitivas, emocionais e motivacionais relacionadas à vida das pessoas e às suas experiências passadas de dor (SESSLE, 1996).

Em relação à dor orofacial, quando o paciente procura o dentista com queixa de dor, este profissional não está lidando somente com um fenômeno sensorial envolvendo eventos neurais periféricos provocados por uma lesão física identificável, mas com a interação desses eventos com o sistema nervoso central do paciente. Em vista de diagnosticar e controlar a dor efetivamente, o clínico deve estar familiarizado com a complexidade do processo de transmissão e percepção da dor. A dor é uma experiência complexa que envolve não apenas a transdução de estímulo nocivo ambiental, mas também o processamento cognitivo e emocional pelo encéfalo (JÚLIUS; BASBAUM, 2001).

Uma grande parte dos episódios dolorosos é desencadeada por lesão tecidual e, a reação natural do organismo ao trauma é protegê-lo impedindo que uma destruição tecidual ainda maior ocorra através da inflamação, e ao mesmo tempo alertando o cérebro do perigo eminente através da sensação dolorosa (COOPER, 1990).

As terminações nervosas livres encontradas nos tecidos craniofaciais como pele, mucosa oral, articulação temporomandibular (ATM), polpa dental, periósteo, periodonto e músculos suprem à base periférica para a dor orofacial. Muitas terminações nervosas livres atuam como nociceptores, que são órgãos sensoriais especializados ou receptores que respondem a estímulos nocivos. A ativação destes pode resultar na excitação da fibra nervosa aferente com a qual eles estão associados, e na transmissão de informações sensoriais e discriminativas sobre a característica espacial e temporal de um estímulo nocivo ao sistema nervoso central (SNC) (SESSLE, 2000).

Duas classes de fibras nervosas transmitem sinais de dor, são as fibras mielinizadas finas **A delta** e as fibras **C não mielinizadas**. A mielinização aumenta a velocidade de condução da fibra. As fibras grossas mielinizadas do tipo A também transmitem informação para o SNC, estas carregam, principalmente impulso de tato e propriocepção e não de dor. As fibras A delta são responsáveis pela transmissão do componente rápido da dor, conduzindo o impulso a um nível de 6 a 30 metros por segundo. As fibras C são chamadas de condução lenta da dor de um nível de 1 a 2,5 metros por segundo (HERSH, 2005).

As fibras tipo **A-delta** (mielinizadas) transmitem a sensação de dor rápida, focal, bem localizada, enquanto as **fibras-C** não mielinizadas, transmitem a sensação de queimação, difusa e pobremente localizada da dor (SESSLE, 1996). Há ainda uma outra fibra de grosso calibre e alta velocidade de condução denominada **A-beta** (mielinizada), por onde são conduzidas informações táteis e que está envolvida no processo de modulação do estímulo doloroso (AGHABEIGI, 1992; LUND; LAVIGNE; SESSLE, 2002).

A maioria dos aferentes primários que inerva a região orofacial tem seus corpos celulares no gânglio trigeminal (V par de nervo craniano), e se projetam centralmente para o complexo nuclear sensorial V do tronco encefálico, de onde podem ascender ou descender no trato espinhal V.

Neste, eles dão origem a colaterais que terminam em uma ou mais subdivisões do complexo nuclear sensorial V e ativam neurônios de segunda ordem, dentro ou adjacentes a esse complexo V do tronco encefálico (LUND; LAVIGNE; SESSLE, 2002).

O complexo trigeminal do tronco encefálico pode ser subdividido em: Núcleo sensorial principal e núcleo do trato espinhal (NTE), este é formado por três subnúcleos: oral, interpolar e caudal.

O subnúcleo caudal é uma estrutura laminada semelhante ao corno dorsal da medula espinhal, que se prolonga para a coluna dorsal cervical, onde se funde com o corno dorsal espinhal. O subnúcleo caudal dentre outros subnúcleos do trato espinhal é o mais estudado, sendo considerado o ponto crucial do cérebro associado à dor orofacial. Paradoxalmente o desempenho da memória extra-celular das células isoladas do núcleo caudal foi questionada quando associaram aos componentes rostrais do complexo trigeminal como subnúcleo interpolar e oral o processo nociceptivo (SESSLE, 2000).

O componente mais rostral do NTE é o subnúcleo oral que tem sido caracterizado por vários trabalhos como sendo essencial para o processamento de impulsos dolorosos originados em tecidos periorais e intraorais (SESSLE, 1995).

A detecção e a transmissão de dor na região orofacial são transmitidas ao SNC primariamente por fibras do nervo trigêmio (V par craniano). O Nervo trigêmio tem três ramos: oftálmico, maxilar e mandibular, a divisão oftálmica é predominantemente sensorial, ela inerva a superfície das partes superiores da face e partes da mucosa nasal e paranasal. A divisão maxilar que é principalmente sensorial também inerva os dentes, a mucosa da maxila, lábio superior, área lateral do nariz, sino maxilar e nasofaringe. A divisão mandibular inerva os dentes, a mucosa da mandíbula, junção temporomandibular, a pele reveste a mandíbula e os músculos que estão envolvidos na mastigação. A maior parte dos neurônios sensoriais do

trigêmeo tem seus corpos celulares localizados no gânglio trigeminal. No ser humano o gânglio trigeminal está localizado na superfície cerebral do osso temporal, mas alguns aferentes têm seus corpos celulares localizados no núcleo trigeminal mesencefálico.

Em ratos encontram-se as mesmas ramificações observadas em seres humanos, sendo que o maior feixe derivado da divisão maxilar é o infra-orbital, composto praticamente de fibras sensoriais. Este nervo supre o conjunto das vibrissas, que é densamente innervado, cada folículo recebe cerca de 250 fibras nervosas, sendo que um terço destas não são mielinizadas (BENOLIEL; ELIAV; IADAROLA, 2001).

Os neurônios nociceptivos e neurônios mecanorreceptores de baixo limiar por todo complexo trigeminal do tronco encefálico, contribuem para as vias somatossensoriais ascendentes para os centros cerebrais como o tálamo. Há projeções diretas do complexo trigeminal do tronco encefálico para o cerebelo, colúculo superior, substância cinzenta periaquedutal, coluna espinhal, formação reticular e núcleo parabrancial pontino (SESSLE, 2000).

Do tronco encefálico a informação nociceptiva proveniente da região orofacial é conduzida ao tálamo e daí ao córtex cerebral. As regiões do tálamo que recebem e retransmitem informações somatossensoriais da região craniofacial são o complexo ventrobasal e o grupo posterior de núcleos e tálamo medial. Os neurônios ventrobasais são em geral neurônios mecanorreceptores de baixo limiar, somatotopicamente organizados. As informações táteis da face e da boca são transmitidas pelos neurônios que se concentram na porção medial do tálamo ventrobasal, a região de tronco, pescoço e membros são retransmitidas pelos neurônios que se localizam na porção lateral do tálamo ventrobasal (LUND; LAVIGNE; SESSLE, 2002).

## 2.3 ANSIEDADE

Etimologicamente a palavra ansiedade vem do termo grego “Anshein”, significando: estrangular, sufocar, oprimir. A ansiedade é um estado emocional subjetivamente vivenciado como desagradável, ameaçador, incluindo sintomas como: alteração de humor e da cognição, geralmente acompanhados por alterações comportamentais e fisiológicas como: palpitações, sudorese e hipervigilância. A ansiedade torna-se patológica quando a resposta ao estímulo recebido torna-se exagerada, irracional e disruptiva, interferindo na qualidade de vida do indivíduo e na sua capacidade de desempenhar normalmente as suas funções (PRATT, 1992). Assim, a ansiedade pode ser normal, leve ou grave, prejudicial ou benéfica, episódica ou persistente, ter causa física ou psicológica, ocorrer isolada ou associada ao outro transtorno, afetar ou não a percepção da memória (ANDRADE; GORENSTEIN, 1998).

A vontade do homem de entender a origem patológica da ansiedade vem de longa data, provavelmente desde a Grécia antiga, 5 a.C., quando Hipócrates buscou estabelecer um sistema de classificação para as doenças mentais, ao revelar que alegrias, prazeres, tristezas, desapontamentos, desesperanças e lamentação. Ele eliminou a influência dos Deuses na origem das alterações mentais, e as denominou “mania”, “melancolia” e “frenesi”. Contudo após o período greco-romano, o pensamento calcado em crenças sobrenaturais reaparece e persiste até a virada do século XVII, com a publicação do “Dictionnaire Universel”, em 1690 de Antoine Furetière. A partir desta obra a ansiedade passou a ser vista como uma reação natural ligada a uma situação de perigo. Dois séculos mais tarde começaram a surgir as primeiras classificações dos transtornos de ansiedade (GOMES DE MATOS, E.; GOMES DE MATOS, T.; GOMES DE MATOS, G., 2005).

A ansiedade patológica costuma estar presente em condições estressantes variadas, associada a doença, ao uso de medicamentos ou drogas, na abstinência do uso de depressores do SNC, ou mesmo nos transtornos ansiosos. Os transtornos ansiosos são classificados segundo o manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais como: transtorno de pânico com agorafobia, transtorno de pânico sem agorafobia, agorafobia sem história de transtorno de pânico, fobia específica, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral, transtorno de ansiedade induzido por substância, transtorno de ansiedade não especificado (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

Os transtornos de ansiedade estão entre os quadros psiquiátricos mais freqüentes na população em geral, o que mostra na literatura que o número de estudos associando transtornos de ansiedade e outras alterações fisiológicas aumentou. (ANDRADE; GORENSTEIN, 1998; ARAÚJO *et al*, 2007 ).

No estudo da ansiedade, encontram-se dois conceitos distintos: a ansiedade-estado e a ansiedade-traço. A distinção entre ansiedade traço e estado pode ser feita tanto em indivíduos quanto em pacientes (ANDRADE; GORENSTEIN, 1998).

A ansiedade-Estado pode ser conceitualizada como um estado emocional transitório que varia em intensidade e flutua com o decorrer do tempo, caracterizado por sentimentos desagradáveis de tensão e apreensão, conscientemente percebidos, ou seja, é alterado pela presença de estímulos ansiogênicos. A ansiedade-traço refere-se a diferenças individuais relativamente estáveis na propensão à ansiedade, ou seja, nas diferenças de reagir às situações ditas como ameaçadoras com intensificação do estado de ansiedade. O traço de ansiedade é constante, ele não varia de momento a momento, é um quadro persistente e durável,

refletindo a maneira como o indivíduo interage com o ambiente (ANDRADE; GORENSTEIN, 1998; LISTER, 1990).

## 2.4 NEUROBIOLOGIA DA ANSIEDADE

Entender e identificar as estruturas neurais e suas características relacionadas às emoções continua sendo motivo de interrogação e de fomento à pesquisa. Do ponto de vista histórico a partir do Renascimento, período marcado, entre outros aspectos, por um substancial progresso da anatomia humana, desenvolveu-se estudos morfológicos, os quais permitiram a descrição de diferentes estruturas orgânicas, entre as quais o cérebro e os demais constituintes do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). Tal contexto foi um dos responsáveis pelo interesse em compreender a representação dos processos cognitivos e das emoções no cérebro, temática que ganhou especial impulso a partir do século XVIII (ESPERIDIÃO et al., 2008).

Investigações em animais “inferiores” indicam que a capacidade de experimentar o medo, acompanhada de seus típicos padrões de alerta autonômico e comportamental, emerge principalmente de um circuito que se estende do lobo temporal (áreas lateral e central da amígdala), através do hipotálamo, para o tronco encefálico (através da substância cinzenta periaquedutal) e então, para componentes autonômicos e comportamentais específicos no tronco encefálico e na medula espinhal (PANKSEPP, 1998).

A maior parte dos “inputs” neurais para o córtex cerebral é recebida pelo tálamo (CALSON, 1998a). As informações sensoriais auditivas, visuais e somestésicas<sup>1</sup> contidas num estímulo de ameaça seriam então transmitidas de células receptoras periféricas para o tálamo dorsal.

---

1 As informações olfativas não passam pelo tálamo, vão diretamente ao córtex entorrinal e à amígdala.

Este as enviaria para as áreas corticais sensoriais primárias, daí para as áreas de associação e então, para outras estruturas encefálicas incluindo o córtex pré-frontal e a amígdala - o centro de registro do significado emocional dos estímulos e do desenvolvimento de memórias emocionais (CHARNEY; DEUTCH, 1996; GRAEFF, 1994; LANG; BRADLEY; CUTHBERT, 1998; NINAN, 1990; SWANSON; PETROVICH, 1998). Da amígdala, saem vias eferentes importantes como as projeções para o hipotálamo, que vão promover alterações autonômicas e endócrinas.

Como as situações de ameaça geralmente necessitam de atividade vigorosa (luta-ou-fuga), a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, bem como do ramo simpático do sistema nervoso autônomo, levam à liberação de glicocorticóides, norepinefrina e epinefrina, cujas ações nos tecidos-alvo são catabólicas, isto é, ajudam a mobilizar as fontes de energia do corpo. Os glicocorticóides promovem gliconeogênese, mobilização de proteínas e gorduras, aumento da produção de ácido gástrico, diminuição da concentração sanguínea de linfócitos, têm efeitos antiinflamatórios e ainda estimulam a responsividade comportamental, presumivelmente por afetar o cérebro. A epinefrina promove glicogenólise, lipólise e gliconeogênese no fígado e nos músculos, aumentando a glicemia, fazendo com que os nutrientes estocados se tornem disponíveis para fornecer energia para exercício estrênuo. Juntamente com a norepinefrina, esse hormônio também aumenta a força de contração e a frequência cardíaca, promove a vasodilatação nos músculos, vasoconstrição na periferia e nas vísceras, broncodilatação, diminuição da motilidade intestinal, constrição de esfíncteres, dilatação pupilar, piloereção, aumento da secreção sudorípara, aumento da viscosidade salivar e aumento da secreção de renina, o que conseqüentemente eleva a pressão arterial (CALSON, 1998b; FERREIRA, 1999; GANONG, 2000; GOLDBERG, 1997; GUYTON; HALL 1997; RANG; DALE; RITTER, 1995).

A ansiedade, então, poderia ser conceituada como uma cadeia de eventos (psicológicos e fisiológicos) com alças de retroalimentação que começariam com um estímulo externo e a avaliação da interpretação desse

estímulo. No entanto, apesar de ser mais comum que as respostas cognitivas/avaliatórias precedam o componente afetivo da emoção, o reverso também pode ocorrer (PLUTCHIK, 1985 apud EDELMANN, 1992). Assim, a percepção de alterações autonômicas e musculares esqueléticas também podem resultar em ou acentuar a sensação de ansiedade (BRANDÃO, 1995).

## **2.5 ANSIEDADE E A DOR**

Nos últimos anos pesquisadores tem demonstrado crescente interesse no estudo envolvendo a associação entre dores persistentes e patologias psiquiátricas. Estudos clínicos e pré-clínicos mostram que é comum a associação entre ansiedade e de dor. Mesmo em quadros eminentemente orgânicos, a influência dos aspectos psicológicos têm sido relevantes na queixa de dor e dentre estes aspectos psicológicos, destaca-se a ansiedade (GRACHEV; FREDICKSON; APKARIAN, 2001).

Diversos trabalhos referem-se a uma maior prevalência de sintomas de ansiedade em pacientes com dor crônica do que naqueles sem algum tipo de dor (BROWN, 1990; de LEEUW; STUJTS; CARLSON, 2005; MANFREDINI et al., 2004). Na literatura vários trabalhos citando a associação entre dor crônica e transtornos de ansiedade, entretanto falta um diagnóstico mais específico para explicar qual o transtorno de ansiedade está mais associado com a dor crônica (FISHBAIN; CUTLER; ROSOMOFF, 1998).

Considerando que os estímulos nociceptivos antes de chegarem ao córtex sensorial para serem processados, são capazes de estimular o sistema límbico, como este é o responsável por alterações comportamentais diante de quadros de dor, reafirma as conseqüências multidimensionais da dor no âmbito psicológico (CERRANTO, 2004).

A dor e a ansiedade podem iniciar um ciclo vicioso, com o aumento da ansiedade a atividade simpática é acentuada, promovendo aumento da liberação de epinefrina, a qual ativa os nociceptores aumentando a sensibilidade dolorosa (OLIVEIRA et al., 2007).

Estudos mostram que o aumento dos níveis de ansiedade prediz a severidade da dor e o comportamento em pacientes com dor aguda e crônica (KAIN et al., 2000; VAN DEN HOUT et al., 2001). Técnicas de redução da ansiedade e drogas ansiolíticas atenuam a resposta nociceptiva em procedimentos médicos (DELLEMIJN; FIELDS, 1994; SULS; WAN, 1989).

É comum também encontrarmos uma associação entre ansiedade e dor orofacial. Bonjardim et al. (2005) avaliaram em seu estudo 217 sujeitos e verificaram que a severidade da ansiedade foi maior em sujeitos com a presença de dores nos músculos mastigatórios ao grupo que tinha ausência de tal dor.

A influência da ansiedade na dor é uma experiência complexa, o foco da ansiedade interage significativamente na percepção da dor. Quando o transtorno ansioso está focado na dor, há um aumento significativo da dor subjetiva, entretanto quando a atenção é dividida com algo diferente da dor, esta é reduzida ou até inibida (JOCHUM et al., 2007).

Explorar a relação entre níveis de ansiedade e dor em modelos animais fornece informações diferentes de acordo com cada grupo, na avaliação da nocicepção. Entender a origem destas variáveis nos levará a compreender melhor as alterações clínicas observadas durante a dor e como se processa o efeito das drogas analgésicas utilizadas em humanos (HILARY; BOYETT-DAVIS; FUCHS, 2007).

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 GERAL**

- Verificar a influência da ansiedade-traço sobre a dor orofacial e da mesma sobre a ansiedade-estado em modelos experimentais pré-clínicos.

### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Determinar o grau de ansiedade-traço de ratos de acordo com o Paradigma da Exploração Livre;
- Verificar a frequência de respostas nociceptivas de ratos com diferentes níveis de ansiedade-traço após a injeção de formalina;
- Determinar o grau de ansiedade-estado de ratos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado imediatamente após o teste nociceptivo, ainda sob o efeito da formalina.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 ANIMAIS**

Foram utilizados 44 ratos Wistar, machos, adultos (entre 2 e 3 meses de idade), pesando em média  $250\text{ g} \pm 50\text{g}$ , provenientes do Biotério da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas com no máximo 5 animais, em sala climatizada ( $22\text{-}24^{\circ}\text{C}$ ), e com ciclo claro/escuro natural de 12/12h (5h30 - 17h30 claro), com alimentação e água *ad libitum*.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais (CEPA) da UFS, com o número de protocolo CEPA 48/07.

### **4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

#### **4.2.1 Etapa 1 – Avaliação do Traço de Ansiedade dos Animais**

Para a avaliação do traço de ansiedade dos animais, foi utilizado o Paradigma da Exploração Livre (PEL) que se baseia no fato de que quando roedores têm a oportunidade de moverem-se livremente entre um ambiente novo e um familiar, freqüentemente exibem forte tendência de aproximação em relação à novidade, estabelecendo um conflito entre a curiosidade e a neofobia. A ansiedade é menor, quanto maior a exploração do espaço novo (GRIEBEL et al., 1993; HUGHES, 1968).

O aparato consiste de uma caixa dividida em duas partes, sendo que cada parte se subdivide em três unidades exploratórias de 20 x 20 cm (FIGURA 1). As duas metades são separadas por uma divisória temporária. Aproximadamente 24 horas antes do teste, cada animal é colocado em uma das metades da caixa, forrada com zeólitas, com livre acesso à água e comida, a fim de se familiarizar com o ambiente. No dia do teste, a divisória temporária entre o ambiente familiar e o novo é removida, permitindo que todo o aparato seja explorado. A avaliação comportamental é realizada na fase escura do ciclo claro/escuro.

Quarenta e quatro animais foram primeiramente testados no PEL conforme descrito acima, sendo que o teste consistiu na observação da exploração de cada animal por todo o aparato durante 15 minutos, entre 19:00 e 20:00 h. O parâmetro comportamental avaliado, através de um sistema computadorizado de rastreamento de animais - Anymaze<sup>®</sup> (Stoelting Co., EUA), foi a porcentagem de tempo gasto no ambiente novo.



**Figura 1.** Aparato do paradigma da exploração livre, contendo um animal explorando o ambiente não-familiar (lado direito). O lado esquerdo representa o ambiente familiar.

De acordo com o comportamento exibido no PEL, os animais foram categorizados em alto (<1<sup>o</sup> Quartil), médio (>1<sup>o</sup> Quartil e <3<sup>o</sup> Quartil) e baixo (>3<sup>o</sup> Quartil) traço de ansiedade. Somente os animais com alto (n=11) e baixo (n=11) traço de ansiedade seguiram para as próximas etapas do estudo.

#### **4.2.2 Etapa 2 – Teste Comportamental de Dor**

Na semana seguinte ao PEL foi realizado o Teste Comportamental de Dor Orofacial. As análises comportamentais foram realizadas por um pesquisador que não tinha conhecimento do nível de ansiedade dos animais (estudo cego). O modelo utilizado foi o Teste Comportamental de Dor Orofacial (Lábio Superior), proposto por Clavelou et al. (1989).

As sessões de teste foram realizadas entre 7:00 e 12:00 horas em sala silenciosa, com temperatura ambiente mantida entre 22-24°C (ROSLAND, 1991). Durante o teste os ratos não tiveram acesso à água ou à comida. A experimentação animal seguiu as diretrizes propostas pelo Comitê para Pesquisa e Ética da Associação Internacional para o estudo da dor (ZIMMERMANN, 1983) em animais conscientes.

Para a realização das análises comportamentais foi utilizada uma câmara de observação com base e 3 laterais espelhadas e frente de vidro medindo 30 x 30 x 30 cm (FIGURA 2). Cada animal foi inicialmente colocado e mantido na câmara por 15 minutos para ambientar-se e minimizar o estresse.



**Figura 2.** Câmara de Observação utilizada no teste comportamental de dor orofacial.

Durante a ambientação foi quantificado o tempo em que o animal naturalmente coçou a região orofacial. Após esse período foi feita a administração de formalina 1,5% no lábio superior direito, e foi verificada a porcentagem de aumento do comportamento de coçar a região orofacial. A comparação entre o comportamento realizado no tempo da ambientação e no tempo do teste foi importante para minimizar as variabilidades individuais dos ratos com relação ao comportamento de coçar, por se tratar de um comportamento natural dos roedores conhecido como “grooming”. Esse comportamento pode se apresentar de forma mais ou menos intensa, de acordo com as características individuais de cada animal. Assim, foi desenvolvida uma expressão matemática para obter um resultado sem a interferência do “grooming”. A fórmula da expressão matemática utilizada foi:

**Índice Nociceptivo (%) =**

$$\frac{\text{Dor/min}^a - \text{Ambientação/min}^b}{\text{Ambientação/min}^b} \times 100$$

onde:

a= Tempo médio de coçar, por minuto de observação, durante o teste da formalina (Tempo total de observação = 30 min).

b= Tempo médio de coçar, por minuto de observação, durante a ambientação (Tempo total de observação = 15 min).

Para a administração de formalina (FIGURA 3) foi utilizada uma agulha de calibre 30G conectada a uma seringa turbeculínica (0,50 ml).



**Figura 3.** Administração da formalina

As respostas comportamentais nociceptivas caracterizadas pelo ato de coçar a região orofacial (CO), foram quantificadas em segundos utilizando-se um cronômetro. O tempo de avaliação foi de 30 minutos e foi usada: Freqüência total de CO durante os 30 minutos, Freqüência de CO no intervalo de 0-6 minutos (1ª fase–Dor neurogênica), Freqüência de CO no intervalo de 12-30 minutos (2ª fase–Dor inflamatória). A administração de formalina provoca uma resposta comportamental bifásica, cujos mecanismos fisiológicos já foram bastante investigados e descritos (TJOLSEN et al., 1992). A primeira fase, causada pela ativação direta de nociceptores periféricos (ativando fibras aferentes primárias), compreende os seis minutos iniciais após a injeção de formalina; e a segunda fase, é resultante de uma resposta inflamatória tecidual e da sensibilização central dos nociceptores, e ocorre entre 12 e 30 minutos após a injeção da formalina (HUNSKAAR; HOLE, 1987; TJOLSEN et al., 1992). O aumento do comportamento de CO foi avaliado de acordo com o índice nociceptivo.

### 4.2.3 Etapa 3 – Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

Imediatamente após a realização do teste comportamental de dor orofacial, ainda sob o efeito da formalina, foi realizado o teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE). Cada animal foi individualmente colocado no centro do labirinto para que o mesmo explorasse o aparato por cinco minutos.

O parâmetro comportamental avaliado, através de um sistema computadorizado de rastreamento de animais - Anymaze<sup>®</sup> (Stoelting Co., EUA), foi a porcentagem de tempo nos braços abertos.

O LCE consiste em um aparato de madeira com dois braços fechados (50 x 10 x 40 cm) e dois braços abertos (50 x 10 cm). Os quatro braços são arranjados em cruz, conectados por uma área central aberta (10 x 10 cm), de forma que braços do mesmo tipo se oponham. O labirinto é elevado do chão numa altura de 50 cm e mantido sob iluminação artificial da própria sala (FIGURA 4). Esse modelo é baseado na aversão natural de roedores a espaços iluminados e abertos, o que faz com que eles prefiram os braços fechados (área protegida) do labirinto. Dentre os modelos, em ratos, destaca-se o teste do LCE por ser um procedimento validado do ponto de vista comportamental, fisiológico e farmacológico, para mensurar o estado de ansiedade em ratos (PELLOW et al., 1985).



**Figura 4.** Aparato do labirinto em cruz elevado, contendo um animal explorando um dos braços abertos.

### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A influência do traço de ansiedade sobre as respostas comportamentais nociceptivas foi avaliada através da comparação dos níveis de dor no teste da formalina entre os grupos de alta e baixa ansiedade, através da prova U de Mann-Whitney.

A influência da dor orofacial sobre o estado ansioso foi avaliada através de estudo correlacional, utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman.

Todos os testes foram realizados pelo software Statistica for Windows (5.1), com nível de significância de 5%.

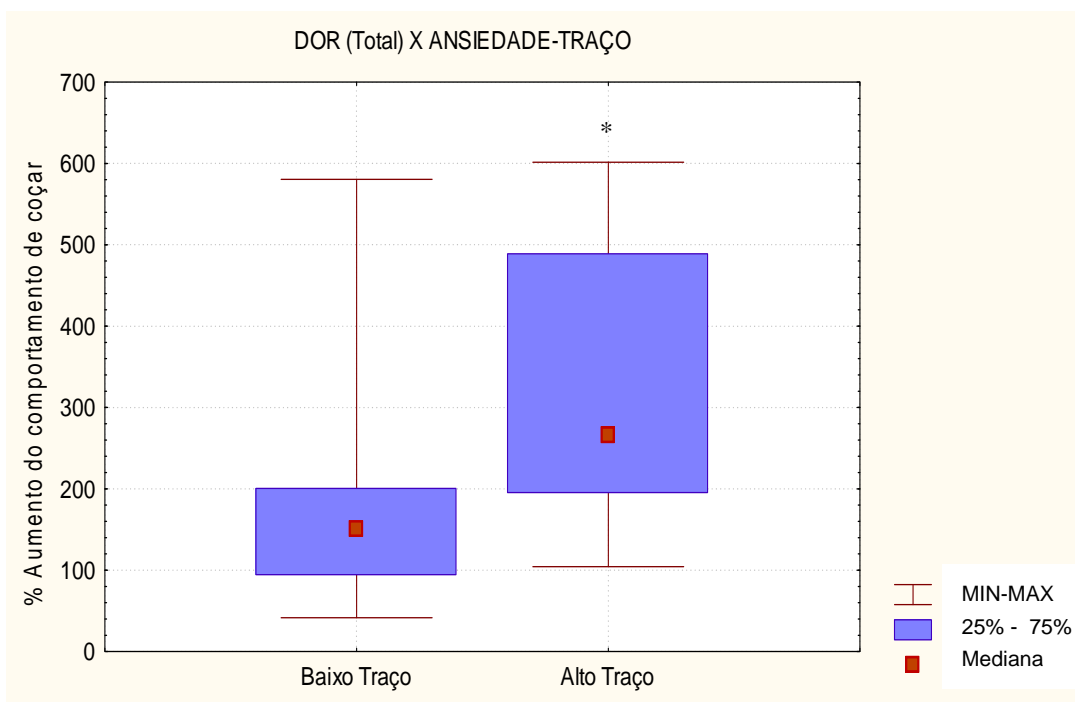
## **5 RESULTADOS**

### **5.1 CATEGORIZAÇÃO DOS ANIMAIS**

A categorização dos animais de acordo com o nível de ansiedade-traço seguiu o parâmetro porcentagem de tempo no ambiente não-familiar durante a exposição ao PEL. Os valores se apresentaram da seguinte forma: mediana = 69,83%; 1º quartil = 47,15%; 3º quartil = 81,09%. Assim, foram considerados de alto traço ansioso os animais com valores inferiores a 47,15% (n=11); de médio traço ansioso os animais com valores entre 47,15% e 81,09% (n=22); e de baixo traço ansioso, os animais com valores superiores a 81,09 % (n=11).

### **5.2 DOR TOTAL X ANSIEDADE-TRAÇO**

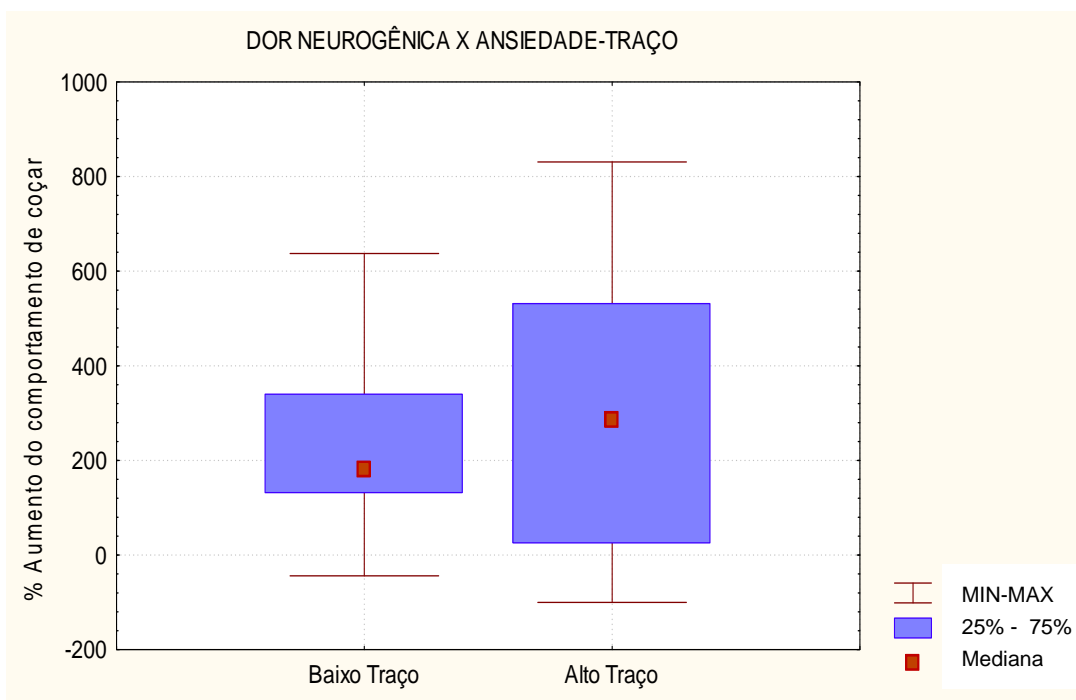
O Gráfico 1 mostra que os animais com alto perfil de ansiedade, quando comparados aos animais com baixo perfil de ansiedade, apresentaram maior aumento da frequência do comportamento de coçar a região orofacial, durante o tempo total de avaliação da dor no teste da formalina em lábio superior.



**Gráfico 1.** Efeito do traço de ansiedade (PEL) sobre a resposta nociceptiva caracterizada pelo comportamento de coçar a região orofacial durante os 30 minutos do teste da formalina (dor total). Teste de Mann-Whitney:  $U= 27$ .  $*p= 0,028$ .

### 5.3 DOR NEUROGÊNICA X ANSIEDADE-TRAÇO

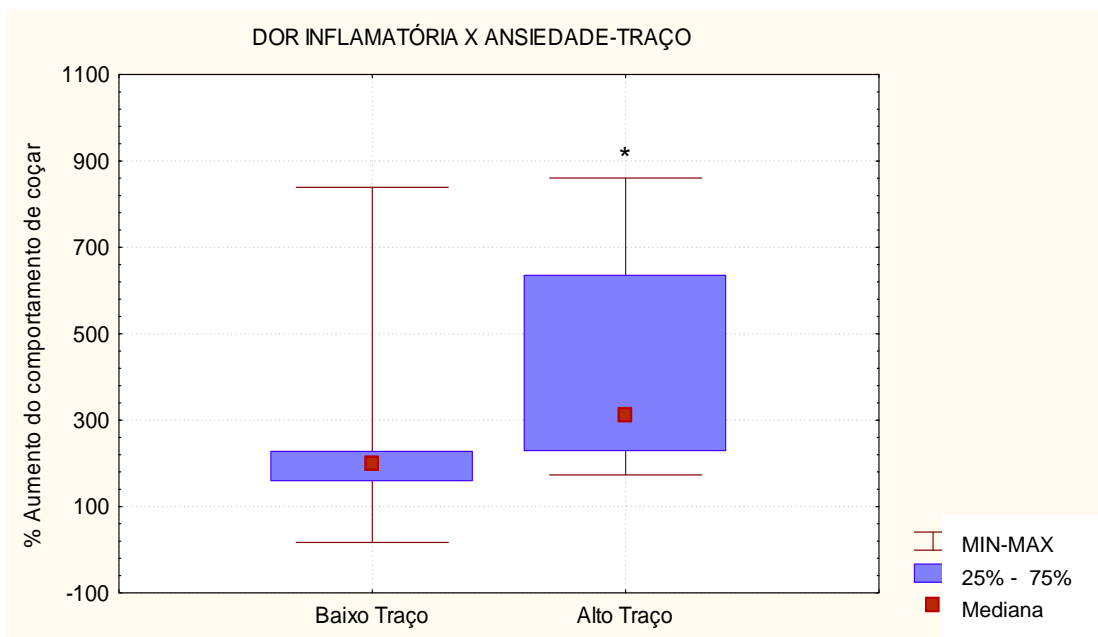
Os resultados do Gráfico 2 demonstram que o traço de ansiedade dos animais não influenciou a resposta comportamental nociceptiva da 1ª fase do teste da formalina.



**Gráfico 2.** Efeito do traço de ansiedade (PEL) sobre a resposta nociceptiva caracterizada pelo comportamento de coçar a região orofacial durante a 1ª fase do teste da formalina (dor neurogênica/0-6 minutos), teste Mann-Whitney:  $U= 53$ .  $p= 0,622$ .

## 5.4 DOR INFLAMATÓRIA X ANSIEDADE TRAÇO

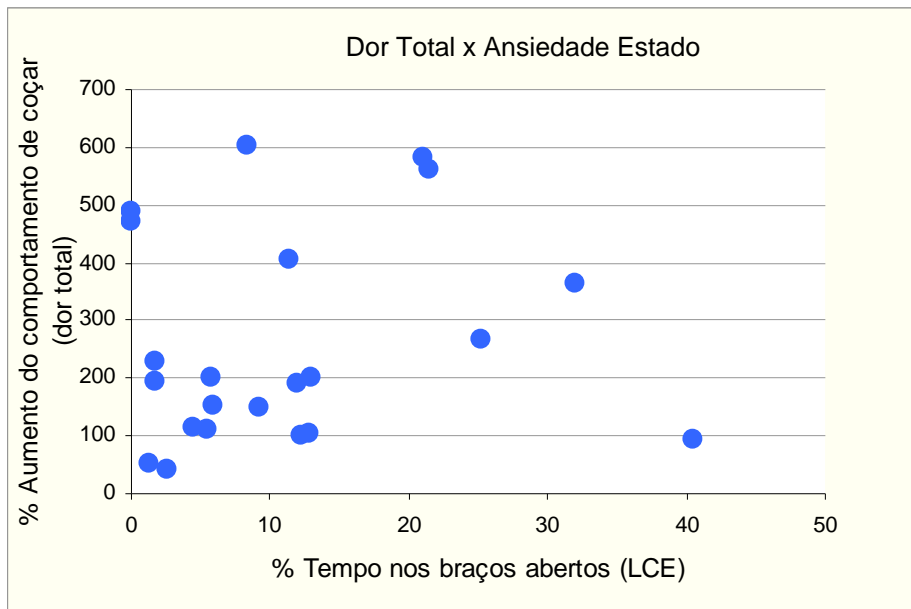
O Gráfico 3 mostra que os animais com alto perfil de ansiedade, quando comparados aos animais com baixo perfil de ansiedade, apresentaram maior aumento da frequência do comportamento de coçar a região orofacial, durante a 2ª fase do teste da formalina (dor inflamatória).



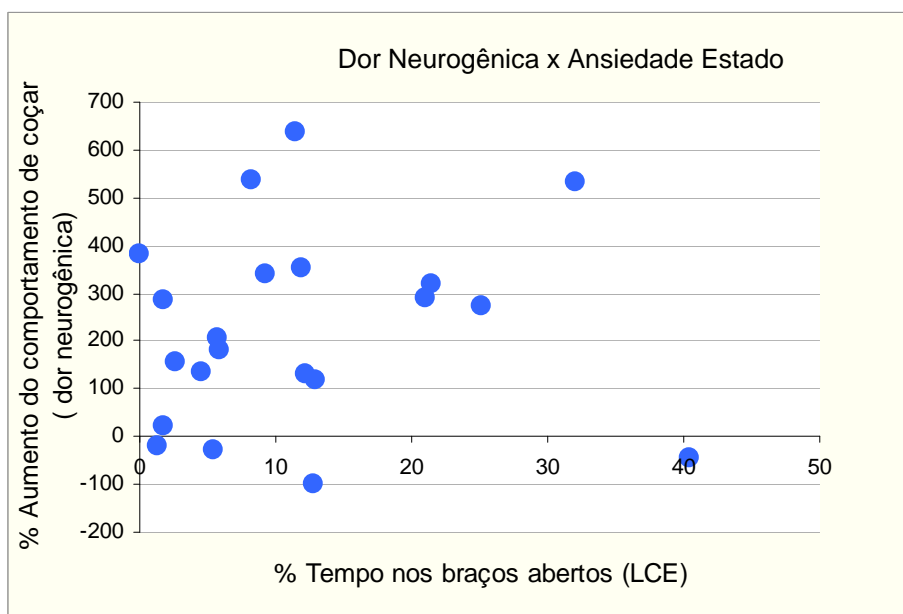
**Gráfico 3.** Efeito do traço de ansiedade (PEL) sobre a resposta nociceptiva caracterizada pelo comportamento de coçar a região orofacial durante a 2ª fase do teste da formalina (dor inflamatória/12-30 minutos). teste Mann-Whitney:  $U = 28$  \* $p = 0,033$ .

## 5.5 DOR X ANSIEDADE-ESTADO

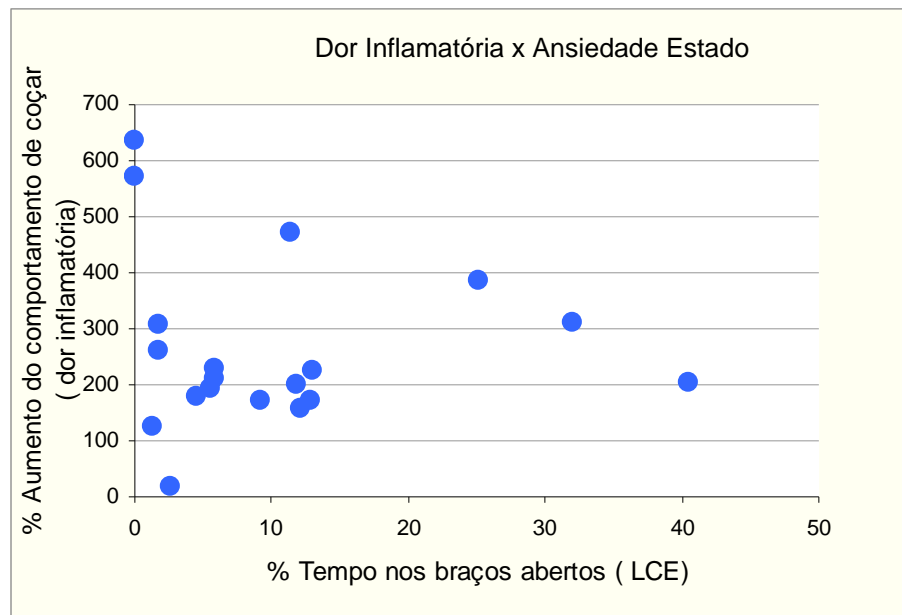
Os Gráficos 4 (dor total), 5 (dor neurogênica) e 6 (dor inflamatória) mostram que não houve correlação entre o comportamento nociceptivo de coçar a região orofacial e o estado de ansiedade avaliado pelo LCE levando em consideração os animais com alto e baixo traço de ansiedade.



**Gráfico 4.** Correlação entre o comportamento nociceptivo de coçar a região orofacial durante o teste da formalina (dor total) e estado de ansiedade avaliado pelo LCE. (Correlação de Spearman,  $R = -0,098$ ;  $p = 0,663$ )



**Gráfico 5.** Correlação entre o comportamento nociceptivo de coçar a região orofacial durante a 1ª fase da formalina (dor neurogênica) e estado de ansiedade avaliado pelo LCE. (Correlação de Spearman,  $R = -0,069$ ;  $p = 0,759$ )



**Gráfico 6.** Correlação entre o comportamento doloroso de coçar a região orofacial durante a 2ª fase da formalina (dor inflamatória) e estado de ansiedade avaliado pelo LCE. (Correlação de Spearman,  $R = -0,147$ ;  $p = 0,514$ )

## 6 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar (1) a influência do traço de ansiedade sobre as respostas comportamentais nociceptivas induzidas pela injeção de formalina na região do lábio superior direito de ratos e (2) a influência da dor orofacial sobre o estado de ansiedade.

Para a avaliação do traço de ansiedade optou-se pelo Paradigma de Exploração Livre que, até o momento, é o único modelo animal proposto como modelo de ansiedade-traço. Evidências têm mostrado que o PEL pode diferenciar entre perfis de ansiedade de animais de diferentes linhagens (GRIEBEL et al., 1993), sem induzir ansiedade durante o teste (MISSLIN et al., 1982; MISSLIN; CIGRANG, 1986), além de ser estável ao longo do tempo (SILVA et al., 2006).

Para a indução da dor orofacial foi utilizado o teste da formalina em lábio superior (CLAVELOU et al., 1989). A aplicação de formalina na pata traseira de rato (HUNSKAAR; HOLE, 1987; CODERRE; VACCARINO; MELZACK, 1990; ROSLAND, 1991) assim como na região de lábio superior (CLAVELOU *et al.*, 1989; 1995) produz uma resposta de padrão bifásico observada por métodos comportamental (CADET; AIGOUY; WODA, 1995) e eletrofisiológico (RABOISSON et al., 1995). O teste da formalina na região de lábio superior é um método de grande valia para o estudo da dor aguda de longa duração na região orofacial permitindo a quantificação de uma resposta dolorosa espontânea desencadeada por um estímulo nocivo sensível a várias classes de drogas analgésicas (DUBUISSON; DENNIS, 1977; HUNSKAAR; HOLE, 1987; ROSLAND et al., 1991; DALLEL et al., 1995; CLAVELOU et al., 1989; LE BARS; ADAM, 2001;). A administração de formalina provoca uma resposta comportamental bifásica, cujos mecanismos fisiológicos já foram bastante investigados e descritos (GAMEIRO et al., 2006; ROVERONI et al., 2001; TJOLSEN et al., 1992). A primeira fase, causada pela ativação direta de nociceptores periféricos (ativando fibras aferentes primárias), compreende os 6 minutos iniciais após

a injeção de formalina; e a segunda fase, é resultante de uma resposta inflamatória tecidual, e ocorre entre 12 e 30 minutos após a injeção da formalina (DUBUISSON; DENNIS, 1977; HUNSKAAR; HOLE, 1987; TJOLSEN et al., 1992).

O estado de ansiedade foi avaliado pelo LCE, que é o modelo animal de ansiedade mais utilizado no mundo (CAROBREZ, 2003). Ao longo de anos, os resultados obtidos em experimentos que utilizaram este modelo têm contribuído para o desenvolvimento de novos compostos ansiolíticos, para o conhecimento das bases neurobiológicas da ansiedade e, mais recentemente, na avaliação da emocionalidade de animais submetidos a técnicas de deleção gênica (LINDEN et al., 2002; RODGERS; DAVIES; SHORE, 2002).

Os resultados do presente estudo demonstraram que os animais com alto traço de ansiedade apresentaram um maior comportamento nociceptivo, quando comparados aos animais com baixo perfil ansioso, sendo que a 2ª fase do teste da formalina (fase inflamatória) foi a que mais contribuiu para este efeito.

Resultados semelhantes foram encontrados em estudos que avaliaram o papel do estresse na sensibilidade à dor. Tanto Andre et al. (2005) quanto Boccalon, Scaggiante e Perissin (2006) verificaram que a aplicação de um estímulo estressor era capaz de induzir hiperalgesia e, somente na segunda fase do teste da formalina. A principal diferença entre tais estudos e o apresentado aqui reside na presença ou ausência de estresse durante o teste da formalina.

Na literatura, a maioria dos estudos que verificam a relação entre ansiedade e dor tem utilizado diferentes modelos de indução da ansiedade através de estímulos estressores, como o modelo de estresse rotacional (BOCCALON; SCAGGIANTE; PERISSIN, 2006), estresse por nado forçado (TAKAHASHI; KANETO, 1999), estresse por contenção (GAMEIRO et al., 2006). Portanto, tem sido verificado o impacto de estressores sobre a

medida de nocicepção ou examinando alterações no processamento da ansiedade acompanhando condições dolorosas (KING et al., 2003; FERNÁNDEZ-GUASTI et al., 2005; GAMEIRO et al., 2006; ULRICH-LAI et al., 2006), havendo, no entanto, um conhecimento limitado a respeito da relação do nível basal de ansiedade (ansiedade-traço) no processamento da dor em modelos animais. Somente um estudo (WILSON; BOYETTE-DAVIS; FUCHS, 2007), além do presente, propôs-se a verificar esta relação. Contudo utilizou-se do LCE para a categorização dos animais em mais ou menos ansiosos, ou seja, baseou o perfil de ansiedade dos animais numa reação de curto prazo, já que o LCE é um modelo de ansiedade-estado, instável ao longo do tempo (ANDREATINI; BACELAR, 2000). Talvez por esta característica, o estudo de Wilson, Boyette-Davis e Fuchs (2007) não tenham observado nenhuma diferença quanto ao grau de hipersensibilidade mecânica, após administração de carragenina, entre ratos com “alto” e “baixo” níveis de ansiedade, sugerindo que níveis basais de ansiedade não influenciavam a dor. Assim sendo, pode-se dizer que o presente trabalho é o primeiro a avaliar a influência da ansiedade como traço de personalidade na sensibilidade dolorosa em roedores.

A significativa influência da ansiedade-traço sobre a dor orofacial poderia ser explicada por: 1) diferenças na atividade dos sistemas serotoninérgico e opioidérgico, entre animais com alto e baixo traços ansiosos; ou 2) diferenças nos níveis de prostaglandinas liberadas na resposta inflamatória, entre esses animais. A primeira hipótese é apoiada por estudos como o de Gameiro et al. (2006), o qual demonstrou que o aumento das respostas nociceptivas (hiperalgesia) induzido por estresse crônico era devido às alterações na atividade dos sistemas serotoninérgico e opioidérgico central. Quintero et al. (2000) também mostraram que o aumento da nocicepção química e térmica após estresse sub-crônico, por natação, poderia ser mediado por mudanças na atividade do sistema serotoninérgico central. E, finalmente, Torres et al. (2003) observaram que ratos cronicamente estressados exibiam diminuição dos efeitos da morfina na nocicepção. Por outro lado, porque esses sistemas estariam

influenciando apenas a resposta nociceptiva correspondente à fase inflamatória do teste da formalina? Não seria a atividade serotoninérgica e/ou opioidérgica suficientemente rápida para influenciar a sensibilidade à dor neurogênica (1ª fase do teste da formalina)? É possível, mas pouco provável que este seja o caso. Assim sendo, a segunda hipótese parece mais adequada, uma vez que, de acordo com estudos prévios, as prostaglandinas parecem determinar o processo inflamatório característico da 2ª fase do teste da formalina (HUNSKAAR; HOLE, 1987), além de estarem envolvidas na resposta de estresse psicológico (MORIMOTO et al., 1991). Estudos futuros no sentido de verificar esta teoria seriam de grande interesse científico.

No que diz respeito à relação entre dor orofacial e ansiedade-estado, os resultados do presente estudo não demonstraram correlação entre o comportamento nociceptivo de CO e a ansiedade avaliada pelo LCE, sugerindo que a dor orofacial aguda não apresenta um efeito ansiogênico. Corroborando tal achado, Schellinck, Stanford e Darrah (2003) demonstraram que a experiência de uma dor repetitiva, mas não um único estímulo doloroso em ratos, durante a infância, pode mais tarde em sua vida aumentar os comportamentos ansiosos, avaliados pelo LCE. Narita et al. (2006) também verificaram o efeito ansiogênico da dor crônica em ratos, e sugeriram que pudesse estar associado a mudanças na função opioidérgica na amígdala. Se esta proposição for verdadeira, um único estímulo doloroso provavelmente não seria capaz de causar mudanças na amígdala, explicando a ausência do efeito ansiogênico da dor no presente estudo. Vale destacar aqui, que a categorização dos animais, de acordo com o perfil ansioso, não foi considerada no estudo da correlação entre dor e ansiedade-estado, já que trabalho recente do Laboratório de Fisiologia do Comportamento da UFS (GOES; ANTUNES; TEIXEIRA-SILVA, 2006) demonstrou ausência de correlação entre o PEL e o LCE.

## 7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que:

- O alto traço de ansiedade aumenta a frequência das respostas nociceptivas inflamatórias induzidas por formalina na região orofacial;

- A dor orofacial aguda não altera o estado de ansiedade avaliado pelo teste do Labirinto em Cruz Elevado.

## REFERÊNCIAS

- AGHABEIGI, B. The pathophysiology of pain. **British Dental Journal**, v.17, n.3, p.91-97,1992.
- ANDRADE, L.H.S.G.; GORESTEIN, C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.25, n.6, p.285-290, 1998.
- ANDREATINI, R.; BACELLAR, L.F.S. Animal models: trait or state measure? The test-retest reliability of the elevated plus-maze and behavioral despair. *Prog. Neuropsychopharmacol.* **Biol. Psychiatry**, v.24, p.549-560, 2000.
- ANDRE, J. et al. Involvement of Cholecystokinergic Systems in Anxiety-Induced Hyperalgesia in Male Rats: Behavioral and Biochemical Studies. **Journal of Neuroscience**, v.25, n.35, p.7896-7904, 2005.
- ARAÚJO, A.; LINHARES, C.; COELHO, M. O que há de psicológico na dor crônica. Uma reflexão sobre acompanhamento psicológico a pacientes com dor crônica. **Científico**, ano IV, v.I, Salvador, jan./jun. 2004.
- ARAÚJO, S.R.C.; MELLO, M.T.; LEITE, J. R. Transtornos de ansiedade e exercício físico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v 29, n.2, p. 164-171, jun.2007.
- BENOLIEL, R.; ELIAV, E.; IADAROLA, M.J. Neuropeptide Y in trigeminal ganglion following chronic constriction injury of the rat infraorbital nerve: is there correlation to somatosensory parameters? **Pain**, v.91, p.111-121, 2001.
- BOCCALON, S.; SCAGGIANTE, B.; PERISSIN, L. Anxiety stress and nociceptive responses in mice. **Life Sciences**, v.78, p.1225 -1230, 2006.
- BONJARDIM, L.R. et al. Anxiety and depression in adolescents and their relationship with signs and symptoms of temporomandibular disorder. **International Journal of Prosthodontics**, v.18, n.4, p.347-352, 2005.
- BRANDÃO, M.L. Comportamento Emocional. In: BRANDÃO, M.L. **Psicofisiologia**. São Paulo: Atheneu, 1995. Cap.7, p.105-126.

BROWN, G.K. A causal analysis of chronic pain and depression. **Journal Abnormal Psychology**, v.99, n.2, p.127-137, 1990.

CADET, R. ; AIGOUY, L. ; WODA, A. Enhanced nociceptive behaviour following conditioning injection of formalin in the perioral area of the rat. **Brain Res**, Amsterdam, v. 676, n. 1, p. 189-195, Apr. 1995.

\_\_\_\_\_. Structure of the Nervous System. In: CALSON, N.R. **Physiology of Behavior**. Needham Heights: Allyn and Bacon, 1998a. Cap.3, p.56-85.

CALSON, N.R. Anxiety disorders, autistic disorders, and stress disorders. In: CALSON, N.R. **Physiology of Behavior**. Needham Heights: Allyn and Bacon, 1998b. Cap.18, p.537-560.

CAROBREZ, A.P. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. **Rev Bras Psiquiatr**, v.25, (Supl II), p.52-58, 2003.

CERRANTO, D.C.F.B. **Mensuração do nível de ansiedade em ratos, sob influência da nocicepção em tecidos orofaciais superficiais e profundos**. 2004. 97p. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, São Paulo.

CHARNEY, D.S.; DEUTCH, A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. **Neurobiology**, v.10, n.3-4, p.419-446, 1996.

CLAVELOU, P. et al. Application of the formalin test to the study of orofacial pain in the rat. **Neuroscience Letters-Elsevier**, v.103, p.349-353, 1989.

CODERRE, T.J., VACCARINO, A.L., MELZACK, R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. **Brain Res**, Amsterdam, v.535, n.1, p.155-158, Dec. 1990.

COOPER, S.A. Treating acute pain: do's and don't's, pros and cons. **Journal of Endodontics**, Baltimore, v.16, n.2, p.85-91, Feb. 1990.

DALLEL, R. et al. Evidence for a periferal origin of the tonic nociceptive response to subcutaneous formalin. **Pain**, Amsterdam, v.61, n.1, p.11-16, Apr. 1995.

DE LEEUW, R.; STUUDTS, J.; CARLSON, C. Fatigue and fatigue-related symptoms in an orofacial pain population. **Oral Surgery, Oral Medicine**,

**Oral Pathology, Oral Radiology, Oral Endodontology**, v.99, n.2, p.168–174, 2005.

DOURADO, E. et al. Dor e efeito Placebo. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v.4, n.3, p.197-203, jul./set., 2004.

DELLEMIJN, P.L.; FIELDS, H.L. Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? **Pain**, v.57, p.137-152, 1994.

DUBUISSON, D., DENNIS, S.G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. **Pain**, Amsterdam, v.4, n.2, p.161-174, Dec. 1977.

EDELMANN, R.J. **Anxiety**: theory, research and intervention in clinical and health psychology. West Sussex: Wiley, 1992. 349p.

ESPERIDIÃO, A.V. et al. Neurobiologia das emoções. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.35, n.2, p.55-65, 2008.

FERNÁNDEZ-GUASTI, A. et al. Influence of inflammatory nociception on the anxiolytic-like effect of diazepam and buspirone in rats. **Psychopharmacology**, v.180, p.399-407, 2005.

FERREIRA, C.P. (cord.) Hormônios. In: FERREIRA, C.P. **Bioquímica Básica**. 3 ed. São Paulo: Luana, 1999. Cap.13, p.245-261.

FISHBAIN, D.; CUTLER, R.; ROSOMOFF, H. Comorbid psychiatric disorders in chronic pain patients. **Pain**, Kaplan HI, v.11, n.66, p.79–87, 1998.

GAMEIRO, G.H. et al. Nociception and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. **Physiol Behav**, v.87, p.643–649, 2006.

GANONG, W.F. O sistema nervoso autonômico. In: **Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2000. Cap. 13, p.162-167.

GRAEFF, F.V. Neuroanatomy and neurotransmitter regulations of defensive behaviors and related emotions in mammals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.27, n.4, p.811-829, 1994.

GRAEFF, F.G.; BRANDÃO, M.L. **Neurobiologia das doenças mentais**. 5.ed. São Paulo: Lemos Editorial, 1999. p. 181.

GRACHEV, I.D.; FREDICKSON, B.E.; APKARIAN, A.V. Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. **Molecular Psychiatry**, v.6, p.256-258, 2001.

GRIEBEL, G. et al. The free-exploration paradigm: an effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potential neophobia-reducing drugs. **Behavioural Pharmacology**, v 4, p 637-644, 1993.

GOES, T.C.; ANTUNES, F.D.; TEIXEIRA-SILVA, F. Modelos animais de ansiedade-traço e-estado: Existe correlação? In: XXI REUNIÃO ANUAL DA FESBE, 2006. Águas de Lindóia. **Anais...** 2006, n. 06.006.

GOLDBERG, S. O sistema endócrino. In: GOLDBERG, S. **Descomplicando a Fisiologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, cap.11, p.122-135.

GOMES DE MATOS, E.; GOMES DE MATOS, T.M.; GOMES DE MATOS, G.M. A Importância do uso do DSM-IV na prática clínica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n.3, p.312-318, set./dez. 2005.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. O sistema nervoso autonômico; a medula supra-renal. In: GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997. Cap. 60, p. 693-703.

HUNSKAAR, S; HOLE, K. The formalin test in mice: Dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v.30, p.103-114, 1987.

HUGHES, R.N. Food deprivation and locomotor exploration in the white rat. **Animal Behaviour**, v.13, p.30-32, 1968.

HERSH, E.V. Tratamento das disfunções têmporomandibulares. In: RICHARD, A.P.; SHELDON, G.G. **Tratamento clínico das disfunções temporomandibulares e da dor orofacial**. 1.ed. São Paulo: Quintessence, 2005. p 35-44.

HILARY, D.W.; BOYETT-DAVIS, J.; FUCHS, P.N. The relationship between basal level of anxiety and the affective response to inflammation. **Psychology & Behavior**, n.90, p.506-511, 2007.

JOCHUM, T. et al. Decreased sensitivity to thermal pain in rats bred for high anxiety-related behaviour is attenuated by citalopram or diazepam treatment. **Behavioural Brain Research**, v.183, p.18-24, 2007.

JULIUS, D.; BASBAUM, A.I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v.413, p.203-210, 2001.

KAIN, Z.N. et al. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy-a repeated measures design. **Journal of Psychosomatic Research**, v.49, p.417-422, 2000.

KING, C.D. et al. Differential effects of stress on escape and reflex responses to nociceptive thermal stimuli in the rat. **Brain Res**, v.987, p.214-222, 2003.

LANG, P.J.; BRADLEY M.M.; CUTHBERT B.N. Emotion, motivation and psychophysiology. **Biol. Psychiatr**, v. 44, p.1248-1263, 1998.

LAVIGNE, G.J.; LUND, J.P.; DAO, T.T.T. Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with myofascial pain of the masticatory muscles. **Journal of Orofacial Pain**, v.8, p.350-56, 1994.

LE BARS, D.; ADAM, F. Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain. **Ann Fr Anesth Reanim**, v.21, n.4, p.315-335, 2001.

LISTER, G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacol Ther**, v 46, p.321-340, 1990.

LINDEN, A.M. et al. Increased anxiety-related behavior in mice deficient for metabotropic glutamate 8 (mGlu8) receptor. **Neuropharmacology**, v.43, n.2, p.251-259, 2002.

LUND, J.P.; LAVIGNE, G.J.; SESSLE, B.J. **Dor Orofacial: Da ciência básica à conduta clínica**. São Paulo: Quintessence, 2002.

MACHADO, J.P. **Dicionário Etimológico da Língua Portuguesa**. Lisboa: Livros Horizontes, 1990. Verbete: dor.

MANFREDINI, D. et al. Mood and anxiety psychopathology and temporomandibular disorder: a spectrum approach. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.31,n.10, p.933-940, Oct. 2004.

MERSKY, H. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. **Pain Supplement**, v.3, p.S1-S226, 1986.

MISSLIN, R. et al. Effects of isolation, handling and novelty on the pituitary-adrenal response in the mouse. **Psychoneuroendocrinology**, v.7, n.2-3, p.217-221, 1982.

MISSLIN, R.; CIGRANG, M. Does neophobia necessarily imply fear or anxiety? **Behav. Processes**, v.12, p.45-50, 1986.

MORIMOTO, A. et al. Possible involvement of prostaglandins in psychological stress-induced responses in rats. **Journal of Physiology**, v.443, p.421-429, 1991.

NARITA, M. et al. Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. **Neuropsychopharmacology**, v.31, n.4, p.739-750, 2006.

NINAN, P.T. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. **J. Clin. Psychiatr**, v.60, suppl 22, 1990.

OKESON, J.P. **Fundamentos de oclusão e distúrbios temporomandibulares**. São Paulo: Artes Médicas, 1992. p.168-169.

OLIVEIRA, J.T. Aspectos comportamentais das síndromes de dor crônica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.58, Suppl 2A, p.360-365, 2000.

OLIVEIRA, P.C. et al. Avaliação do nível de ansiedade e dor de pacientes em urgências endodônticas e sua influência sobre os parâmetros cardiovasculares. **Ciência Odontol Brasileira**, v.10, n.4, p.70-75, out./dez. 2007.

OJUGAS, A.C. **A dor através da história da Arte**. Cleveland: Atlas Medical Publishing, 1999.

PANKSSEPP, J. The sources of fear and anxiety in the brain. In: PANKSSEPP, J. **Affective Neuroscience: the foundations of human and animal emotions**. Oxford: Oxford University Press, 1998. Cap. 11, p. 206-222.

PAGANO, T.; MATSUTANI, L.A.; FERREIRA, E.A. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. **Medical Journal**, São Paulo, v.122, p.252-258, 2004.

PELLOW, S. et al. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v.14, p.149-167, 1985.

PIMENTA, C.A.M. Dor crônica, terapia cognitiva comportamental e o enfermeiro. **Revista de Psiquiatria Clinica**, v.28, p.288-294, 2001.

PRATT, J.A. The Neuroanatomical basis of anxiety. **Pharmacol Therm**, v.55, n.2, p.149-181, 1992.

QUINTERO, L. et al. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.67, p.449-458, 2000.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Chemical mediators and the autonomic nervous system. In: RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Pharmacology**. 3 ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. Cap.5, p.101-116.

RABOISSON, P. et al. Effects of subcutaneous formalin on the activity of trigeminal brain stem nociceptive neurons in the rat. **J Neurophysiol**, Bethesda, v.73, n.2, p.496-505, Feb. 1995.

RODGERS, R.J.; DAVIES, B.; SHORE, R. Absence of anxiolytic response to chlordiazepoxide in two common background strains exposed to the elevated plus-maze: importance and implications of behavioural baseline. **Genes Brain Behav**, v.1, n.4, p.242-251, 2002.

ROSLAND, J.H. The formalin test in mice: the influence of ambient temperature. **Pain**, v.45, p.211-216, 1991.

ROVERONI, R. et al. Development of behavioural model of TMJ pain in rats: The formalin test. **Pain**, v. 94, p. 185-191, 2001.

SCHELLINCK, H.M.; STANFORD, L.; DARRAH, M. Repetitive acute pain in infancy increases anxiety but does not alter spatial learning ability in juvenile mice. **Behav Brain Res.**, v.16, n.142, p.157-165, 2003.

SESSLE, B.J. Brainstem mechanisms underlying craniofacial pain and its modulation. *Adv . Pain*, v.22, p.413-421, 1995.

\_\_\_\_\_. Mechanism of trigeminal and occipital pain. *Pain*, v.3, p.91-116, 1996.

\_\_\_\_\_. Acute and Chronic craniofacial pain: Brainstein Mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Oral Biology and Medicine*, v.11, n.1, p.57-91, 2000.

SESSLE, B.J. Recent insights into brainstem mechanisms underlying craniofacial pain. *Journal of dental education*. v 66, n.1, p.108-112, 2002.

SILVA, P. R. ; DANTAS, E. C. ; SANTIAGO, M. F. ; ANDRADE, R. M. ; TEIXEIRA-SILVA, F.. The test-retest reliability of the free-exploratory paradigm. In: XXI Reunião Anual da FeSBE, 2006, Águas de Lindóia. XXI Reunião Anual da FeSBE - 2006, 2006.

SULS, J.; WAN, C.K. Effect of sensory and procedural information on coping with stressful medical procedures and pain: a meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v.57, p.372-379, 1989.

SWANSON, L.W.; PETROVICH, G.D. What is the amigdala? *Trends in Neuroscience*, v.21, p.323-331, 1998.

TAKAHASHI, M.; KANETO, H. Characterization of socio-psychological stress-induced antinociception in the formalin test in mice. *Japanese Journal of Pharmacology*, v.79, n.1, p.83-87, 1999.

TORRES, I.L.S. et al. Long-lasting delayed hyperalgesia after chronic restraint stress in rats-effect of morphine administration. *Neurosci Res*, v.45, p.277-283, 2003.

TJOLSEN, A. et al. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, v.51, p.5-17, 1992.

ULRICH-LAI, Y.M. et al. Limbic and HPA axis function in an animal model of chronic neuropathic pain. *Physiol Behav*, v.88, p.67-76, 2006.

VAN DEN HOUT, J.H. et al. The effects of failure feedback and pain-related fear on pain report, pain tolerance, and pain avoidance in chronic low back pain patients. **Pain**, v. 92, p.247-257, 2001.

VEDOLIN, G.M. **Participação do estresse e ansiedade no limiar de dor à pressão (LDP) em pacientes com DTM miogênica: um estudo comparativo.** 2006. 189f. Dissertação (Mestrado em Odontologia na área de reabilitação oral) - Faculdade de Odontologia de Bauru, USP.

ZIMMERMANN, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, v.16, p.109-110, 1983.

WILSON, H.D.; BOYETTE-DAVIS, J.; FUCHS, P.N. The relationship between basal level of anxiety and the affective response to inflammation. **Physiol Behav**, v.90, p.506-511, 2007.

**ANEXO A - DECLARAÇÃO DO CEPA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)

**DECLARAÇÃO**

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa intitulado “Influência da ansiedade sobre as respostas comportamentais nociceptivas induzidas pela administração de formalina em um modelo de dor orofacial”, sob coordenação do Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe, em reunião realizada dia 05/09/2007.

São Cristóvão, 06 de setembro de 2007

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Flavia Teixeira Silva  
Presidente do CEPA/UFS

---

Cidade Universitária “Prof. Aloísio de Campos”  
Jardim Rosa Elze – São Cristóvão – SE  
49100-000  
Fones: 3212 6661/6606

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)