

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Larissa Gardiano Lima

**EFEITO DA TEMPERATURA NO ESTADO DE ANSIEDADE E
COMPORTAMENTO SOCIAL EM RATOS WISTAR**

São Paulo

2018

Larissa Gardiano Lima

**EFEITO DA TEMPERATURA NO ESTADO DE ANSIEDADE E
COMPORTAMENTO SOCIAL EM RATOS WISTAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pela
Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras,
como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Lima, Larissa Gardiano

Efeito da temperatura no estado de ansiedade e comportamento social em ratos Wistar / Larissa Gardiano Lima. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.
56 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2018.

1. Ansiedade 2. Comportamento 3. Ratos Wistar 4. Regulação da temperatura corporal I. Xylaras, Beatriz Duarte Palma II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.85223

Larissa Gardiano Lima

**EFEITO DA TEMPERATURA NO ESTADO DE ANSIEDADE E
COMPORTAMENTO SOCIAL EM RATOS WISTAR**

São Paulo, 24 de maio de 2018

Professor Orientador – Prof^a Dr^a Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professor Examinador Interno – Prof^a Dr^a Maria Anete Lallo

Professor Examinador Externo – Prof^a Dr^a. Maria Camila Almeida

DEDICATÓRIA

Deus, meu orientador da vida e dono de toda sabedoria;

Aos ratinhos (in memoriam), meus companheiros nesse projeto, que viveram com o propósito de esclarecer e amparar algumas incertezas humanas. Vocês foram o suporte para o conhecimento e instrumentos do amor.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** pela sua doce misericórdia, minha fonte de vida e aquele que me possibilitou superar meus obstáculos.

À **minha família**, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Vocês foram a peça fundamental durante esses anos. Impulsionaram-me quando precisei, me consolaram quando pensei em desistir e comemoraram comigo em cada pequena vitória que conquistei. Essa conquista não é minha, é nossa!

Aos meus amigos queridos, em especial, **Adrielle Sousa, Keven Landin, Larissa Maruggi, Nelson Fernandes e Verônica Laganaro**, que foram meu suporte durante esses anos. Sem vocês alguns dias seriam insuportáveis, difíceis demais para caminhar sozinha. Agradeço pelos sorrisos, brincadeiras, ensinamentos, conselhos e pelo amor que construímos. Todas as minhas lutas foram a de vocês, assim como as minhas vitórias.

Ao meu laboratório de iniciação científica, onde estive durante quase três anos. Agradeço a minha orientadora **Maria Camila Almeida**, meu suporte e fonte de conhecimento. Obrigada por acreditar em mim, por toda paciência, amor, por me possibilitar tanto aprendizado ao longo desses anos. Graças a você esse trabalho foi concluído, e não há palavras para agradecê-la.

Aos amigos que construí na UFABC, em especial, sou grata ao **Robson Vizin, Anna Carolina Motzko, Núbia Mantovan Fardin, Talita Senra, Daniel Moreira, Samyr Machado, Giovana Marchini e Catia Sabbirah Melo**. Sem vocês eu estaria perdida e meu projeto não seria possível. Todos contribuíram para essa conquista, seja por meio dos ensinamentos, pelas companhias no laboratório, pelos conselhos e repreensões, ou ainda pela disponibilização de tempo para me ajudar ao longo desses anos.

À professora e orientadora **Beatriz Palma Xylaras** que confiou nesse trabalho e contribuiu com todo seu apoio e sabedoria. Obrigada por disponibilizar e investir tempo, por me direcionar e contribuir para minha formação.

Por fim, à professora **Leila Jaldim Borracha Gonçalves**, minha motivadora, minha inspiração. A senhora me ensinou a amar essa profissão, a viver em função de um propósito: salvar vidas. A senhora é e sempre será um exemplo de vida para mim.

“Há razão para acreditar que, enquanto a temperatura do corpo humano permanece inalterada, seu estado de saúde não é permanentemente interrompido pelas variações na temperatura do ambiente que o circunda; mas poucos graus de aumento ou diminuição do calor no sistema produzem doença e morte. Assim, o conhecimento das leis que regulam o calor vital parece ser o mais importante ramo da fisiologia.”

James Currie, 1808

LIMA, Larissa Gardiano. **Efeito da temperatura no estado de ansiedade e comportamento social em ratos Wistar**. 2018. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: A ansiedade é uma emoção normal em circunstâncias de ameaça e é considerada uma reação de sobrevivência. Em algumas circunstâncias, entretanto, a ansiedade dá-se de forma irracional, podendo ser resposta a situações estressantes. Sabe-se que os organismos vivos estão constantemente expostos às variações da temperatura ambiente e que essa pode influenciar uma série de funções fisiológicas e fisiopatológicas. Além disso, diversos estudos na literatura evidenciam que a temperatura pode influenciar estados psicológicos e comportamentos variados. **OBJETIVO:** Dessa forma, o presente estudo pretendeu investigar os efeitos da exposição subcrônica à temperatura subneutra (20 °C) e supraneutra (30 °C) sobre o estado de ansiedade e comportamento social de ratos Wistar machos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram utilizados ratos Wistar machos com idade de dois a três meses. Foi realizado um procedimento cirúrgico nos animais 3 dias após sua entrada no biotério para implante do dispositivo de medição de temperatura abdominal (*datalogger*) e após 5 dias de recuperação pós-cirúrgica foram divididos em 3 grupos (n= 9 animais por grupo). Dessa forma, cada grupo foi exposto a uma temperatura: subneutra (20 °C), termoneutra (26 °C) ou supraneutra (30 °C) durante 7 dias consecutivos (6- 14º dia pós-operatório), e submetidos a testes comportamentais: Labirinto em Cruz Elevado (15º dia pós-operatório) para avaliação do estado de ansiedade; Campo Aberto (16º dia pós-operatório) para avaliação da atividade exploratória e com base nela, a ansiedade e o teste de Interação social (17º dia pós-operatório). Como controle, utilizamos animais expostos à temperatura termoneutra. Após a aquisição dos vídeos referentes aos testes anteriormente citados, foram avaliadas características comportamentais que indicassem possível estado de ansiedade ou interação social. Os dados foram analisados com o uso de análise de variância (ANOVA), sendo considerados significantes quando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** No Labirinto em Cruz Elevado e Campo Aberto não encontramos efeito da aclimação às diferentes temperaturas ambientes no estado de ansiedade. Entretanto, no teste de interação social, os ratos aclimatados à temperatura supraneutra apresentaram maior tempo de interação social e aumento de temperatura corporal durante o teste, quando comparado aos animais aclimatados a 20 °C e 26 °C. **CONCLUSÃO:** O principal resultado do nosso experimento sugere que o calor aumenta a interação social, assim como, a interação social pode proporcionar aumento de temperatura corporal indicando possível bidirecionalidade entre comportamento e temperatura.

Palavras-chave: Ansiedade. Comportamento. Ratos Wistar. Regulação da temperatura corporal.

LIMA, Larissa Gardiano. **Effect of ambient temperature on anxiety and social interaction in Wistar rats**. 2018. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

INTRODUCTION: Anxiety is a normal emotion under threatening circumstances and is a survival reaction. In some circumstances, however, a number of irrational forms can be used in stressful situations. He knows who is experienced is exposed to temperature variations and can be influenced by a number of physiological and pathophysiological functions. In addition, studies in the literature show that temperature can influence psychological states and movement variables. **OBJECTIVE:** The objective of this study was to investigate the subchronic effects of subneutral (20 °C) and supraneutral (30 °C) on the anxiety state and social behavior of male Wistar rats. **MATERIALS AND METHODS:** Male Wistar rats aged two to three months were used. A surgical procedure was performed on the animals 3 days after their entry into the vivarium for implantation of the abdominal temperature measurement device (*datalogger*) and after 5 days of post- operative recovery were divided into 3 groups (n = 9 animals per group). Thus, each group was exposed to a temperature: subneutral (20 ° C), thermoneutral (26 ° C) or supraneutral (30 ° C) for 7 consecutive days (6-14 ° post- operative day), and underwent behavioral tests: Elevated Plus-Maze (15° post- operative day) to evaluate the state of anxiety; Open Field (16° post- operative day) to evaluate the exploratory activity and based on it, the analysis and Social Interaction test (17° post- operative day). As a control, it uses animals exposed to thermoneutral temperature. After obtaining the videos, the certificates were presented in the cited ones, they were evaluated as behavioral characteristics that can be indicated in the state of anxiety or social interaction. Data were analyzed using analysis of variance (ANOVA), being considered significant when $p < 0,05$. **RESULTS:** In the Elevated Plus-Maze and Open Field there we did not find acclimation effect at different ambient temperatures in the anxiety state. However, in the social interaction test, the rats acclimated to supraneutra temperature had a longer time of social interaction and increase of body temperature during the test, when compared to the acclimatized animals at 20 °C and 26 °C. **CONCLUSION:** The main result of our experiment suggests that heat increases social interaction, as well as, social interaction can increase body temperature indicating possible bidirectionality between behavior and temperature.

Keywords: Anxiety. Behavior. Wistar rats. Body temperature regulation.

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema ilustrando os elementos básicos do sistema termorregulatório...	17
Figura 2 - Diagrama esquemático das principais vias neurais de regulação autonômica da temperatura corporal.....	19
Figura 3 - Delineamento Experimental.	27
Figura 4 - Efeito da exposição subcrônica à temperatura subneutra, termoneutra e supraneutra na temperatura corporal durante o período de aclimação	29
Figura 5 - Análise da temperatura corporal durante o teste de Labirinto em Cruz Elevado em animais expostos cronicamente a diferentes temperaturas ambientes..	30
Figura 6 - Análise da temperatura corporal durante o teste de Campo Aberto em animais expostos cronicamente a diferentes temperaturas ambientes.....	31
Figura 7 - Análise da temperatura corporal durante o teste de Interação Social em animais expostos cronicamente a diferentes temperaturas ambientes.....	32
Figura 8 - Análise comportamental no teste de Labirinto em Cruz Elevado em animais expostos a diferentes temperaturas ambiente.....	34
Figura 9 - Análise comportamental no teste de Campo Aberto em animais expostos a diferentes temperaturas ambiente.....	36
Figura 10 - Análise do teste de Interação Social em animais expostos a diferentes temperaturas ambientes.	38

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANOVA	Análise de variância
POA	Área Pré-Óptica
CA	Campo Aberto
DPO	Dia Pós-Operatório
EPM	Erro Padrão da Média
LCE	Labirinto em Cruz Elevado
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
LPB	Núcleo Parabraquial Lateral
SNC	Sistema Nervoso Central
Ta	Temperatura ambiente
Tc	Temperatura corporal
TCC	Temperatura Corporal Central
UFABC	Universidade Federal do ABC
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
i.m.	Via intramuscular
i.p.	Via intraperitoneal

Lista de Símbolos

*	Asterisco
cm	Centímetro
g	Grama
°C	Graus Celsius
=	Igual
º	Indicador ordinal
>	Maior que
±	Mais ou menos
<	Menor que
mg/kg	Miligrama por quilograma
mL	Mililitro
min	Minuto
p	Probabilidade de significância
UI	Unidades internacionais

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Termorregulação	15
1.2 Processamento neural das informações térmicas	16
1.3 Temperatura e Comportamento	19
1.4 Temperatura e Ansiedade	20
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo geral	22
2 MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1 Animais	23
3.2 Procedimento cirúrgico.....	23
3.2.1 Implantação de dispositivo para medição de temperatura.....	23
3.3 Procedimentos experimentais	24
3.3.1 Labirinto em Cruz Elevado	24
3.3.2 Campo aberto	25
3.3.3 Comportamento Social	25
3.4 Análise dos resultados	26
4 RESULTADOS.....	28
4.1 Avaliação Termorregulatória	28
4.2 Efeito da temperatura ambiente na ansiedade: Labirinto em Cruz Elevado	33
4.3 Efeito da temperatura ambiente na ansiedade: Campo Aberto	35
4.4 Efeito da temperatura ambiente no teste de Interação Social	37

5 DISCUSSÃO.....	39
6 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 Termorregulação

Poucos fatores ambientais são capazes de influenciar a fisiologia animal como a temperatura (SCARPELLINI; BÍCEGO, 2010). A manutenção relativamente constante da temperatura corporal (T_c), em animais endotérmicos é fundamental, uma vez que a temperatura influencia uma série de funções bioquímicas, fisiológicas e fisiopatológicas, tais como atividade neuronal, ação enzimática, função imunológica, contratilidade muscular, sono, entre outros (KELLEY, 1950; GRIFFITT, 1970; GRIFFITT; VEITCH, 1971; KRAUCHI et al., 1999; AIHARA; OKADA; TAMAKI, 2001; OKAMOTO-MIZUNO; MIZUNO, 2012).

A termorregulação torna-se, portanto, um mecanismo imprescindível para sobrevivência e homeostase fisiológica (HOLTZMAN; SIMON, 2000; LIM; BYRNE; LEE, 2008). Por conseguinte, os animais utilizam mecanismos termorregulatórios tanto comportamentais quanto autonômicos respondendo às mudanças na temperatura ambiente (T_a) e T_c (CANNON; NEDERGAARD, 2004; CAO; FAN; MORRISSON, 2004).

Na maioria dos animais endotérmicos - mamíferos e aves - a T_c é regulada em torno de limites bastante estreitos, mesmo em ambientes de ampla variação térmica, sendo que nesta condição os animais apresentam um padrão homeotérmico de termorregulação (WENISCH et al., 1996). Em contrapartida, grande parte dos animais ectotérmicos - anfíbios, peixes, répteis e alguns invertebrados - necessitam de fontes externas de energia térmica (radiação solar, por exemplo), para regular adequadamente sua T_c frente as demandas metabólicas. Estes animais regulam sua T_c principalmente utilizando mecanismos comportamentais (SCARPELLINI; BÍCEGO, 2010).

A termorregulação autonômica inclui todos os mecanismos involuntários de resposta termofetora relativos à produção ou conservação de calor e àqueles envolvidos na perda de calor (GORDON, 1990; CANNON; NEDERGAARD, 2004; RANDALL; BURGGREN; FRENCH, 2001). A conservação de energia térmica nos mamíferos ocorre, sobretudo por vasoconstrição periférica e piloereção. A produção de calor acontece de maneira ativa, pela sua produção basal, tremor, termogênese

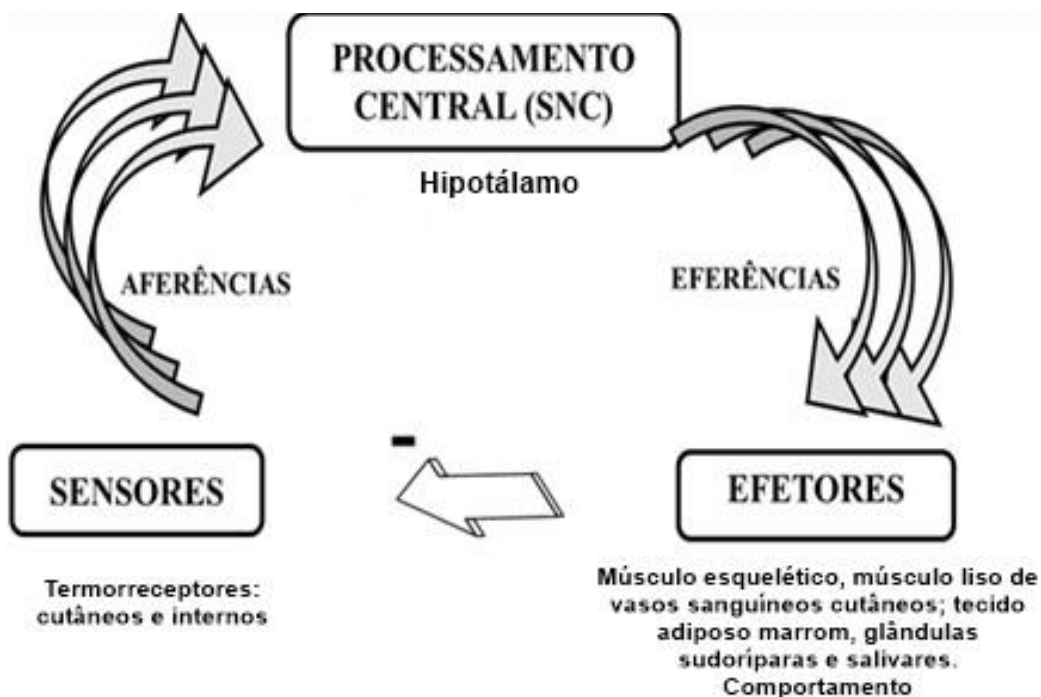
sem tremor em tecidos especializados como o tecido adiposo marrom (em mamíferos placentários) e atividade muscular (SCARPELLINI; BÍCEGO, 2010). Também, tanto a perda quanto a conservação de calor pode se dar de forma passiva (troca de calor com o ambiente) por condução, convecção e radiação (WHITE, 2006).

Embora os mecanismos autonômicos para controle da T_c sejam essenciais e ativados rapidamente em resposta a um ambiente adverso, a termorregulação comportamental é imprescindível para a manutenção efetiva da T_c , já que os mecanismos autonômicos não podem ser sustentados por um longo período a extremas temperaturas (GORDON, 1990; FARRELL; ALBERTS, 2007). Dessa forma, a conservação e perda de calor podem ser facilitadas por mecanismos comportamentais, os quais na maioria das vezes, quando disponíveis são menos dispendiosos em termos de consumo energético e recursos corporais, como a água, por exemplo. Estes mecanismos comportamentais incluem construção de ninhos, ingestão de alimentos, *grooming* (número de vezes que o animal executa movimentos de limpeza dirigidos à cabeça ou ao corpo), alteração da atividade locomotora, ajustes posturais e seleção da T_a de preferência (GORDON, 1990; ALMEIDA et al., 2006a, ALMEIDA et al., 2006b).

1.2 Processamento neural das informações térmicas

As vias neurais para controle da T_c funcionam por meio de um sistema de retroalimentação negativa que visa controlar a principal variável (T_c) e um controle auxiliar de retroalimentação (positiva ou negativa) de variáveis coadjuvantes, como a temperatura da pele, a qual é detectada por termorreceptores. Após a detecção da informação térmica corporal (sinal aferente), tal informação é conduzida a uma região integradora no Sistema Nervoso Central (SNC). O sinal eferente é produzido por meio de alças termoeferoras independentes. Cada alça termoeferora compreende uma via eferente neural para a ativação de cada resposta, por exemplo, termogênese pelo tecido adiposo marrom, tremor, tônus vascular cutâneo e sudorese. Ademais, com o intuito de antecipar distúrbios térmicos provenientes do ambiente, o controle auxiliar na manutenção da T_c é imprescindível, com o objetivo de preservar a T_c independente da presença em ambientes de ampla variação térmica (ALMEIDA et al., 2018).

Figura 1 - Esquema ilustrando os elementos básicos do sistema termorregulatório. As informações térmicas provenientes dos vários sensores são conduzidas via sinais aferentes para o SNC no qual há o processamento e integração, resultando em ativação ou inibição de respostas termoeferoras por meio das via eferoras (retroalimentação negativa). As três setas evidenciam que as vias aferentes e eferentes não são únicas, portanto, para cada resposta termoeferora com objetivo de ganhar ou perder calor existe uma via neural independente.



Fonte: (ALMEIDA et al., não publicado)

A ativação de uma resposta termorreguladora (autônômica ou comportamental) é possível em virtude da detecção da T_a pelos termorreceptores presentes em terminações sensoriais primárias que estão distribuídos na pele, denominados como neurônios termossensíveis periféricos. Esses são capazes de detectar a temperatura da pele e mucosa e quando ativados, resultam na transmissão dos sinais para o SNC. Adicionalmente, existem receptores mais profundos responsáveis pela detecção da temperatura de órgãos e regiões intra-abdominais, além de receptores centrais que detectam a temperatura do encéfalo e medula espinhal (ALMEIDA et al., 2018).

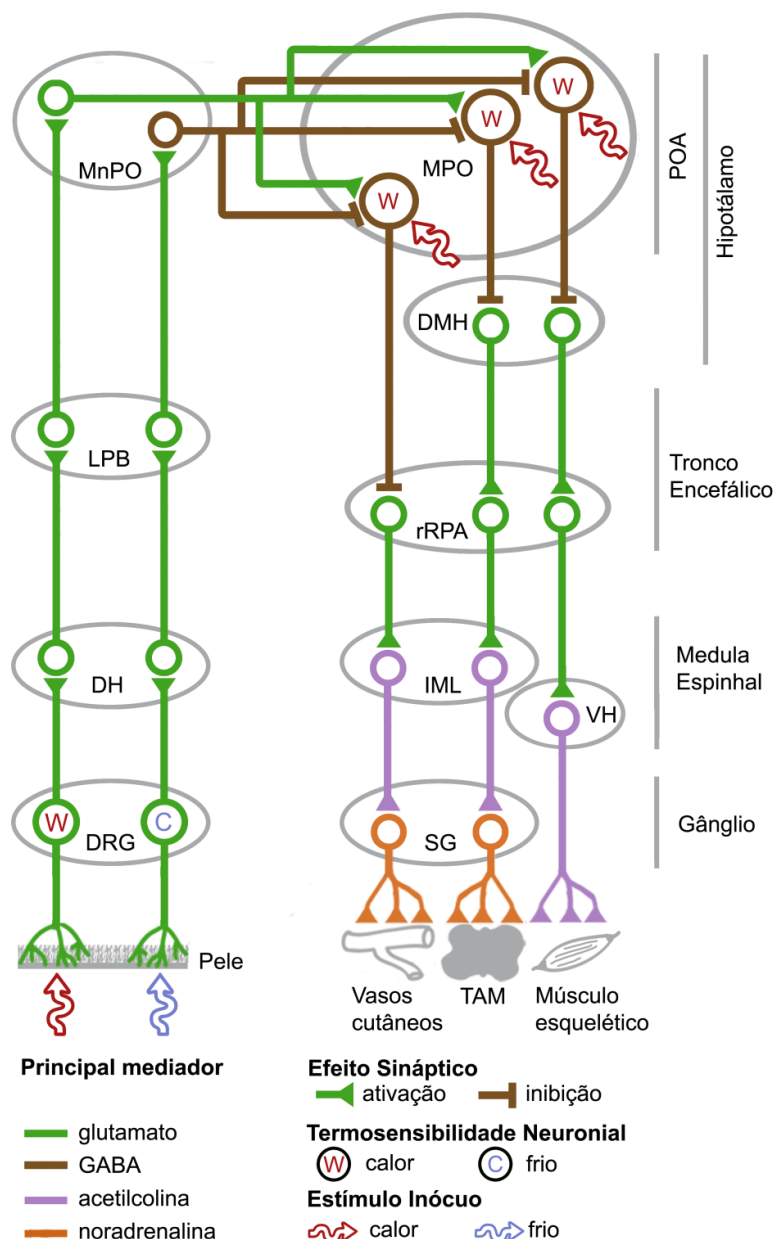
A informação térmica captada pelos neurônios termossensíveis distribuídos no corpo são conduzidas para o SNC por intermédio de duas vias. A via ascendente mais conhecida é chamada de via espino-tálamo-cortical, que se projeta de modo direto para o tálamo seguindo para o córtex somatossensorial primário, onde ocorre

a percepção e discriminação da temperatura da pele. Esta via não está associada a ativação das respostas autonômicas para manutenção da Tc (VIZIN, 2018). A informação que resultará na regulação autonômica da Tc é gerada inicialmente pela ativação dos neurônios termossensíveis periféricos, transformando as informações térmicas detectadas em sinais neurais (ALMEIDA et al., 2018). Tais sinais são transmitidos para o corno dorsal da medula espinhal e subsequentemente, a uma região chamada Núcleo Parabraquial Lateral (LPB). Neurônios importantes para a regulação da Tc foram densamente encontrados no LPB, sendo posteriormente observado que são responsáveis pela transmissão de sinais cutâneos de calor e frio para o centro termorregulador em uma região do SNC chamada Área Pré-óptica (POA), localizada no hipotálamo (NAKAMURA; MORRISON, 2008; NAKAMURA; MORRISON, 2010; YAHIRO, 2017). A POA é uma região primordial para o circuito neural da termorregulação, visto que integra e processa informações térmicas recebidas tanto da temperatura corporal e cutânea quanto cerebral (BOULANT, 1980; NAKAYAMA, 1985; KANOSUE et al., 1998; KANOSUE et al., 2001).

A partir da POA formam-se projeções para diversas regiões do SNC encarregados pela ativação ou inibição de respostas efetoras autonômicas. Logo, a transmissão dos sinais neurais recebidos por termossensores se direciona para o LBP e seguem para o hipotálamo, onde serão integralizados e processados na POA produzindo respostas termorregulatórias autonômicas diante dos desafios térmicos ocorridos (YAHIRO, 2017; ALMEIDA et al., 2018).

A localização dos neurônios e áreas responsáveis pela ativação das respostas termofetoras comportamentais não é conhecida, mas aparentemente estas respostas são independentes da área pré-óptica do hipotálamo (VIZIN, 2018).

Figura 2 - Diagrama esquemático das principais vias neurais de regulação autonômica da temperatura corporal. A porção esquerda da figura mostra as vias aferentes, enquanto que da direita, as vias ejetoras que controlam as principais vias termoejetoras em ratos: termogênese do tecido adiposo marrom, músculo esquelético e tônus vascular cutâneo. Abreviações: DRG: gânglio da raiz dorsal; DH: corno dorsal; LPB: núcleo parabraquial lateral; MnPO: área pré-óptica mediana; MPO: área pré-óptica medial; POA: área pré-óptica; DMH: hipotálamo dorsomedial; rPA: raphe Pallidus; TAM: tecido adiposo marrom; IML: coluna intermediolateral; VH: corno ventral; SG: gânglio simpático.



Fonte: Adaptado de (ROMANOVSKY et al., 2009 e VIZIN, 2018).

1.3 Temperatura e Comportamento

A temperatura está presente na descrição popular de traços da personalidade. Desta maneira, diz-se que pessoas com o coração “quente” são mais

afetuosas do que as de coração “frio”. De fato, é descrita há mais de 50 anos na literatura a correlação intrínseca entre personalidade e proximidade social à temperatura (KELLEY, 1950). A temperatura não só influencia processos fisiológicos e fisiopatológicos, mas também pode influenciar diferentes comportamentos tais como: sono, comportamento social, agressão, confiança, são apenas alguns exemplos que encontramos na literatura (GRIFFITT, 1970; GRIFFITT; VEITCH, 1971; BARON, 1972; KRAUCHI et al., 1999; 2007; ANDERSON; ANDERSON, 1984; WILLIAMS; BARGH, 2008; KANG, 2010).

Embora os estudos científicos citados acima indiquem que a temperatura pode influenciar diferentes aspectos do comportamento, não se almejou compreender como os mecanismos de controle de T_c influenciam tais comportamentos, tampouco esclarecer os mecanismos que controlam e integram os dois sistemas (termorregulador e comportamental). O entendimento adequado desses sistemas implica e integra tanto a biologia quanto as áreas da medicina e saúde, visto que esses estudos podem resultar no desenvolvimento de medidas eficazes que possibilitem a melhora da qualidade de vida em múltiplos aspectos do convívio social.

1.4 Temperatura e Ansiedade

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2014), que está em sua 5ª edição, a ansiedade é definida como a antecipação de ameaça vindoura, diferente do medo, caracterizado por uma resposta emocional à ameaça imediata, real ou constatada.

Em circunstâncias de ameaça, a ansiedade é considerada uma emoção normal, uma vez que se torna fundamental como reação de sobrevivência evolutiva em respostas de “fuga e luta”. No entanto, em situações que não possuem relação à ameaças concretas, tais reações constituem-se como desordem psiquiátrica (ALMEIDA, 2006; STAHL, 2011).

As desordens de ansiedade estão relacionadas às características de inibição comportamental, podendo ser observadas em animais na forma de imobilidade ou diminuição de respostas comportamentais diversas (ALMEIDA, 2006; ATTWELL, 2006; STAHL, 2011).

Na literatura é possível encontrar poucos estudos que relacionaram os efeitos da temperatura na ansiedade. Em um estudo realizado por Park e Choi (2010), foi avaliado o efeito do pré-aquecimento de pacientes que sofreriam uma cirurgia abdominal, sendo mensuradas a dor e ansiedade de 40 pacientes pós-cirurgia. Antes da cirurgia, o grupo experimental foi submetido à aplicação de um ar quente forçado durante 45-90 minutos. Foi observado que a ansiedade e a dor no grupo experimental foram inferiores ao grupo controle. Além disso, foi significativamente maior a pontuação do conforto térmico no grupo experimental, demonstrando a eficácia do pré-aquecimento na manutenção da T_c, que diminuiu a sensibilidade à dor e ansiedade, provavelmente via promoção do conforto térmico.

Martinez e colaboradores (2007) analisaram o efeito da temperatura ambiente no comportamento exploratório de ratos no Labirinto em Cruz Elevado (teste comportamental para avaliação de ansiedade), e obtiveram resultados que sugerem que temperaturas mais elevadas resultam na diminuição da atividade locomotora, minimizando o comportamento exploratório dos animais no teste, porém, o efeito sobre o estado emocional (ansiedade) não foi evidenciado. Nesse estudo, todavia, os animais apresentaram redução no ganho de peso corporal por meio do estresse térmico elevado (34 °C durante 4 dias consecutivos) e, além disso, nesta T_a, por este período de tempo, os animais provavelmente desenvolveram hipertermia, ativando assim mecanismos termorregulatórios (tanto autonômicos quanto comportamentais) que podem ter afetado os resultados investigados.

Sabendo que as desordens de ansiedade possuem consequências graves reduzindo a qualidade de vida dos indivíduos, estudos sobre a exposição subcrônica às temperaturas e sua correlação com a ansiedade são necessários para a melhor compreensão dos comportamentos ansiosos, assim como, a investigação de possíveis alterações em áreas comuns entre ansiedade, termorregulação e sensação da temperatura.

Diante das afirmações previamente expostas, o presente trabalho propõe investigar os efeitos da exposição subcrônica à temperatura subneutra (20 °C) e supraneutra (30 °C) sobre o estado de ansiedade e comportamento social de ratos Wistar.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da exposição subcrônica (sete dias) a uma temperatura subneutra (20 °C) e supraneutra (30 °C) em ratos machos Wistar e sua possível correlação com o estado de ansiedade e comportamento social.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Ratos machos Wistar (2 a 3 meses de idade, 290-320 g) foram utilizados para os experimentos, sendo esses provenientes do biotério central da UNIFESP (CEDEME). Os ratos foram mantidos no período anterior à aclimação em gaiolas individuais. Para o início do experimento, foram separados em 3 grupos divididos em 11 gaiolas e mantidos em número de 2-3 animais ($n= 9$ animais por grupo). Alocados em estantes ventiladas com T_a controlada ($22^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$) até o início dos experimentos, com um ciclo claro-escuro de 12h (luzes acesas às 7 h) e livre acesso à água e ração. Todos os experimentos foram realizados das 9h às 16h. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo comitê de ética local (Comitê de Ética em Uso de Animais – Universidade Federal do ABC (UFABC); Protocolo Nº. 20/2014).

3.2 Procedimento cirúrgico

Os animais foram anestesiados com uma mistura de Cetamina - Xilasina (100, 10 mg/kg, via i.p., respectivamente). A área do corpo determinada para o procedimento foi raspada e limpa utilizando uma solução de polividona iodo (100% de polividona iodo equivalente a 1% de iodo ativo). Para a realização da cirurgia foram tratados profilaticamente com Dipirona (analgésico, Fort Dodge, 500-600 mg/kg administrado via i.m.) e antibiótico (Pentabiótico Fort Dodge, 240.000 UI a um volume de 0,1 mL/animal administrado via i.m. Pós - cirurgicamente foi administrado Cetoprofeno (analgésico/anti-inflamatório), 10 gotas/ 300 mL nas garrafas, e manteve-as com o fármaco durante 3 dias após a cirurgia. Os animais foram utilizados para as medidas experimentais 5 dias após os procedimentos cirúrgicos, para garantir que qualquer processo inflamatório resultante do procedimento cirúrgico tenha sido resolvido. O procedimento cirúrgico foi realizado de acordo com o que foi descrito previamente por outros autores (VIZIN et al., 2015).

3.2.1 Implantação de dispositivo para medição de temperatura

Para medida da T_c , os animais foram previamente implantados com um *datalogger* (SubCue, Canadá), a fim de registrar da temperatura abdominal. O

datalogger foi programado antes da cirurgia para registrar a Tc a cada 30 minutos durante todo o experimento.

O *datalogger* foi inserido por laparotomia abdominal, e as camadas muscular e cutânea foram suturadas separadamente. Os animais ficaram em observação e recuperação por 3 dias após a cirurgia, e em seguida foram realocados em estantes ventiladas com temperatura controlada, onde um grupo ficou exposto à 20 °C, outro à 26 °C e outro à 30 °C. Nestes ambientes, os animais ficaram por 7 dias (6-13º DPO), sem serem manipulados, exceto para limpeza/manutenção de rotina.

Ao final dos experimentos os animais foram eutanasiados e o *datalogger* retirado para obtenção e análise dos dados. Tal procedimento já realizado em trabalhos anteriores, e quando realizado em adequadas condições (ex. utilização de materiais estéreis, profilaxia antibiótica, higiene, antiinflamatórios a fim de diminuir os efeitos de dor) não acarretam em alterações da Tc (ALMEIDA et al., 2004; ALMEIDA et al., 2006b; VIZIN et al., 2015).

3.3 Procedimentos experimentais

3.3.1 Labirinto em Cruz Elevado

O Labirinto em Cruz Elevado (LCE) é um dos instrumentos amplamente utilizado para o estudo da neurobiologia da ansiedade (AZZI, 2014). É um equipamento formado basicamente por quatro braços elevados e opostos dispostos em forma de cruz. Dois braços possuem paredes, chamados de braços fechados. Os outros dois braços não possuem as paredes, sendo chamados de braços abertos. Para o experimento, foi utilizado um LCE constituído por dois corredores de madeira (50 x 10 cm, comprimento x largura, respectivamente) dispostos perpendicularmente entre si e elevados a 55 cm do solo, sendo que um dos corredores apresenta paredes com 42 cm de altura (braços fechados) e o outro, sem paredes, apresenta uma borda de acrílico com aproximadamente um 1 cm (braços abertos).

No LCE, os animais foram posicionados no centro da plataforma voltados para os braços fechados e possibilitados que explorassem o labirinto por 5 minutos. Esse teste foi aplicado no 14º DPO. Foi avaliado o tempo gasto nos braços abertos e o número de entradas nos braços abertos e fechados. Outros parâmetros como *head-*

dipping (número de mergulhos com a cabeça), *grooming*, *risk assessment* (ou avaliação de risco, quando o rato explora parte do ambiente, somente com a parte anterior do corpo) e *rearing* (comportamento de levantar sobre as patas traseiras) foram também avaliados durante o experimento.

3.3.2 Campo aberto

O Campo Aberto (CA) é um modelo que consiste em colocar um animal dentro de uma arena desconhecida, geralmente circular e dividida em quadrantes. De acordo com alguns autores, estabelece-se o comportamento do animal pelo conflito entre a tendência natural de explorar e a aversão a lugares abertos, desprotegidos e iluminados (WHIMBEY; DENENBERG, 1967; ASANO, 1986). Assim, a finalidade do teste é investigar a atividade exploratória, e, com base nela, a ansiedade em roedores. Foi utilizado um campo aberto constituído por uma arena circular de acrílico com raio de 30 cm e altura de 50 cm.

Os animais foram submetidos ao teste no 15º DPO, sendo avaliado o tempo gasto no centro, a distância total percorrida, bem como, analisado o *grooming* e *rearing*, permitindo sua exploração pelo ambiente durante 5 minutos.

3.3.3 Comportamento Social

Inicialmente desenvolvido por File e Hyde (1978), o teste de interação social baseia-se nos diferentes comportamentos que pares de ratos machos desconhecidos realizam quando alocados juntos. A análise do comportamento é feita em uma gaiola de polipropileno numa arena de acrílico iluminada (30 x 30 x 30 cm, largura x comprimento x altura, respectivamente) e com chão forrado de maravalha.

Durante dois dias consecutivos que antecederiam o teste (14º e 15º DPO), os animais foram habituados às condições experimentais, onde foram colocados na mesma arena de acrílico que seria utilizada no experimento durante 15 minutos. Para o teste, foram separados 5 animais não tratados, e mantidos no biotério durante todo o experimento. No dia do experimento (16º DPO), os animais foram colocados aos pares na mesma arena utilizada na habituação, sendo que o animal colocado (de idade semelhante, caixa separada) e exposto a uma Ta interagiu com outro animal mantido no biotério. Esses cinco animais foram utilizados para o teste

de interação social, de tal forma que, cada animal do biotério teve contato com 3 animais desconhecidos. Dessa forma, os pares foram formados a partir de animais desconhecidos. Foi avaliado a interação social por 5 minutos.

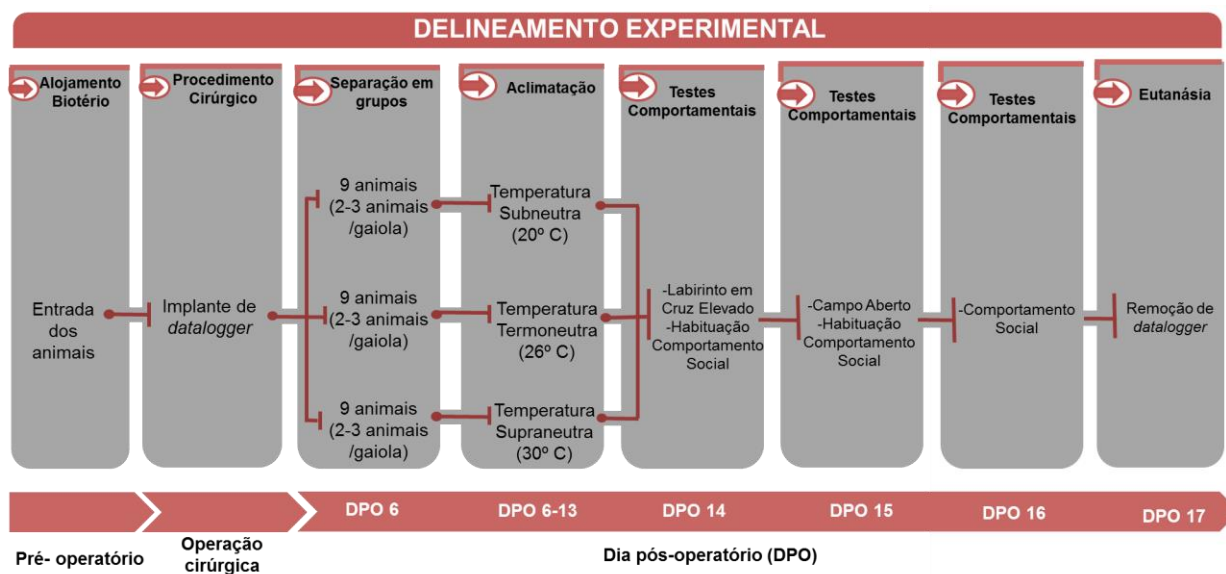
Os tempos gastos por um animal seguindo, perseguindo, cheirando, aproximando-se, lutando, deitando, mordendo, ou dormindo sobre/sob o outro e realizando *allo-grooming* (comportamento em que o animal executa movimentos de limpeza dirigidos aos membros da mesma espécie) foram calculados e usados como índices de comportamento social.

Todos os experimentos comportamentais foram registrados por câmera conectada a um computador e, posteriormente, os vídeos foram analisados para a avaliação comportamental dos ratos. A análise dos vídeos foi feita às cegas por outro pesquisador.

3.4 Análise dos resultados

Os dados foram expressos a partir do cálculo da média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os resultados obtidos a partir dos experimentos comportamentais foram avaliados com o uso de Análise de Variância (ANOVA), seguida do pós-teste Holm-Sidak. Nas medidas de Tc, as diferenças estatísticas foram avaliadas utilizando ANOVA de duas vias (tempo e tratamento como as variáveis analisadas) seguido do pós-teste Holm-Sidak. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Os dados foram analisados utilizando o software *Sigma Plot 11.0* (Systat Software, Inc).

Figura 3 - Delineamento Experimental. Esquema representando o delineamento experimental ao longo do tempo com base no período pré-operatório, o procedimento cirúrgico e os dias pós-operatório (DPO).



4 RESULTADOS

Com o intuito de verificar os possíveis efeitos da exposição subcrônica a diferentes temperaturas ambientes foram feitas avaliações dos parâmetros termorregulatórios e comportamentais nos diferentes grupos experimentais.

4.1 Avaliação Termorregulatória

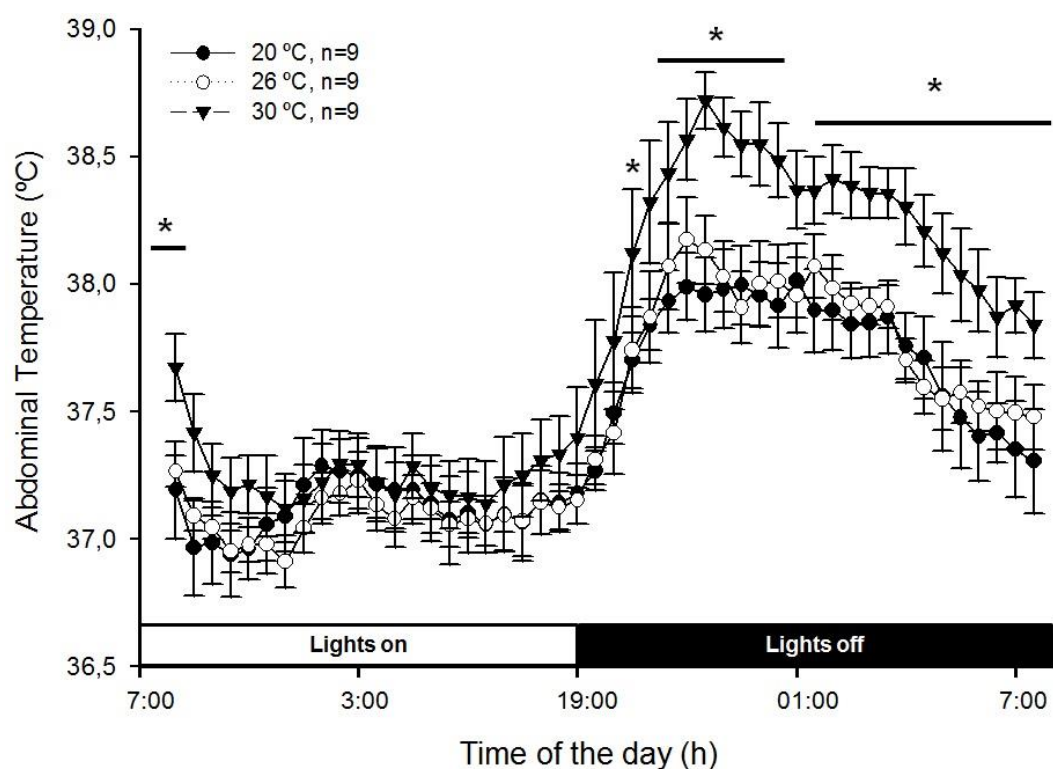
Os animais submetidos à Ta subneutra, termoneutra e supraneutra foram anteriormente implantados com um dispositivo de *datalogger* a fim de monitorar a temperatura abdominal (usado como índice de temperatura corporal central (TCC). A temperatura abdominal foi medida durante um período de 10 dias (período de aclimação e testes comportamentais). A **Figura 4** apresenta o efeito da exposição subcrônica (7 dias) à 20 °C, 26 °C e 30 °C na Tc durante o período de aclimação. Apenas no início do período de luz (luzes acesas às 7 horas), houve diferença significativa entre Tc de controle entre os grupos. No entanto, durante o período escuro (luzes apagadas às 19 horas), a Tc dos animais aclimatados a 30 °C foi significativamente maior que os animais controle e nos animais expostos à temperatura subneutra ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias p-ara medidas repetidas).

Houve o monitoramento da temperatura abdominal dos animais durante os testes comportamentais a fim de avaliar possível alteração da Tc. A **Figura 5** mostra a Tc durante o teste de LCE. Não há diferença significativa entre os grupos da Tc durante o teste ($p = 0,201$).

A **Figura 6** apresenta a Tc dos animais durante o teste de CA. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,376$).

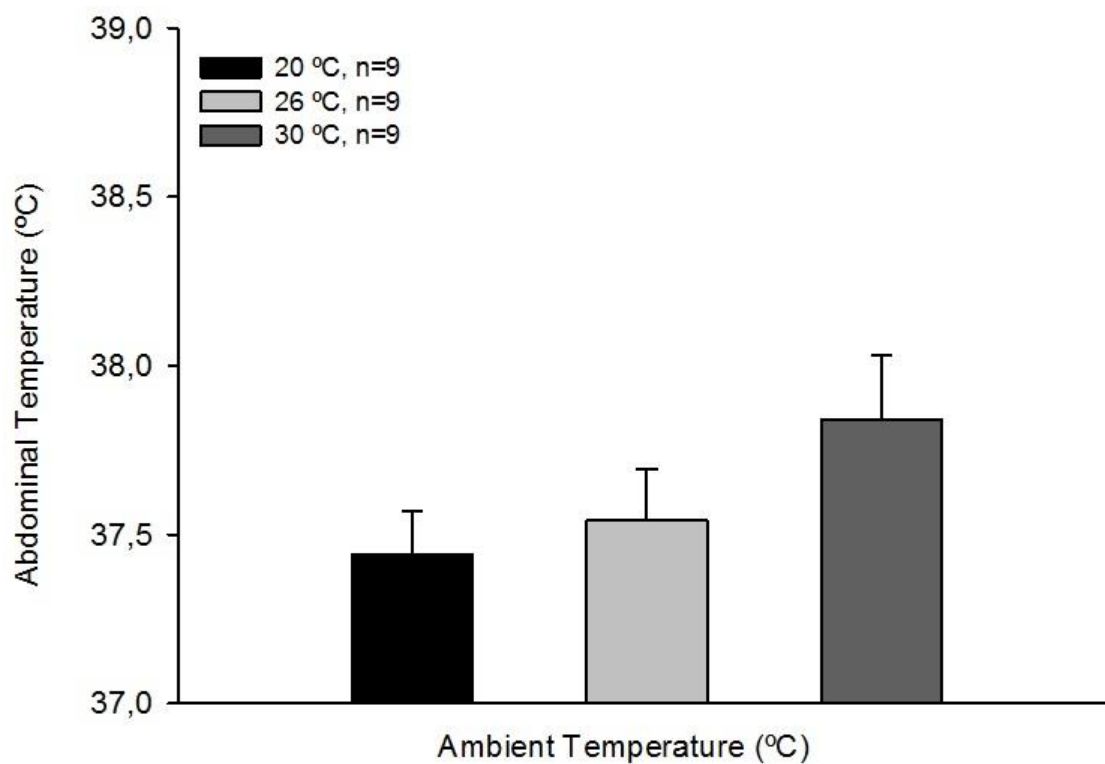
A **Figura 7** apresenta a Tc dos animais durante o teste de Interação Social. Os animais submetidos à exposição subcrônica com temperatura supraneutra apresentaram aumento da temperatura corporal quando comparados aos animais expostos a 20 °C ($p = 0,031$) e 26 °C ($p = 0,035$).

Figura 4 - Efeito da exposição subcrônica à temperatura subneutra, termoneutra e supraneutra na temperatura corporal durante o período de aclimação.



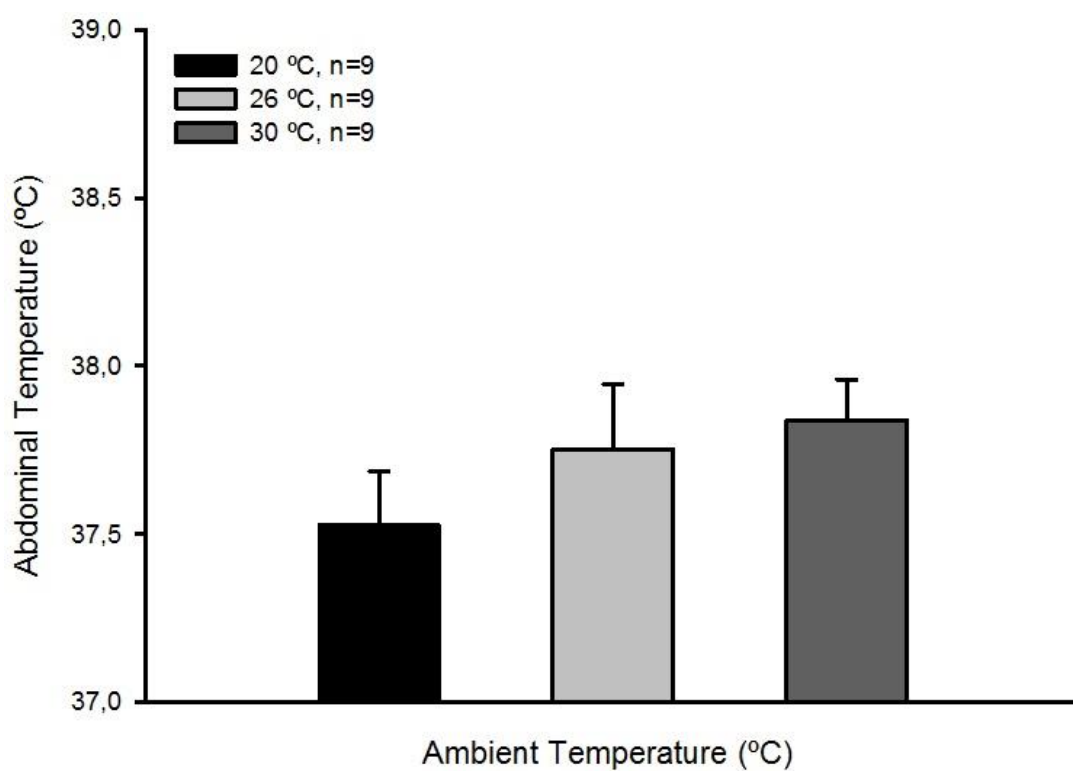
Nota: Os dados são expressos como média $\pm$ E.P.M. * indica diferença significativa entre os grupos expostos a 20 °C e 30 °C e 26 °C e 30 °C ($p < 0,05$; ANOVA de medidas repetidas de duas vias, seguida do teste de Holm-Sidak).

Figura 5 - Análise da temperatura corporal durante o teste de Labirinto em Cruz Elevado em animais expostos subcronicamente a diferentes temperaturas ambientes.



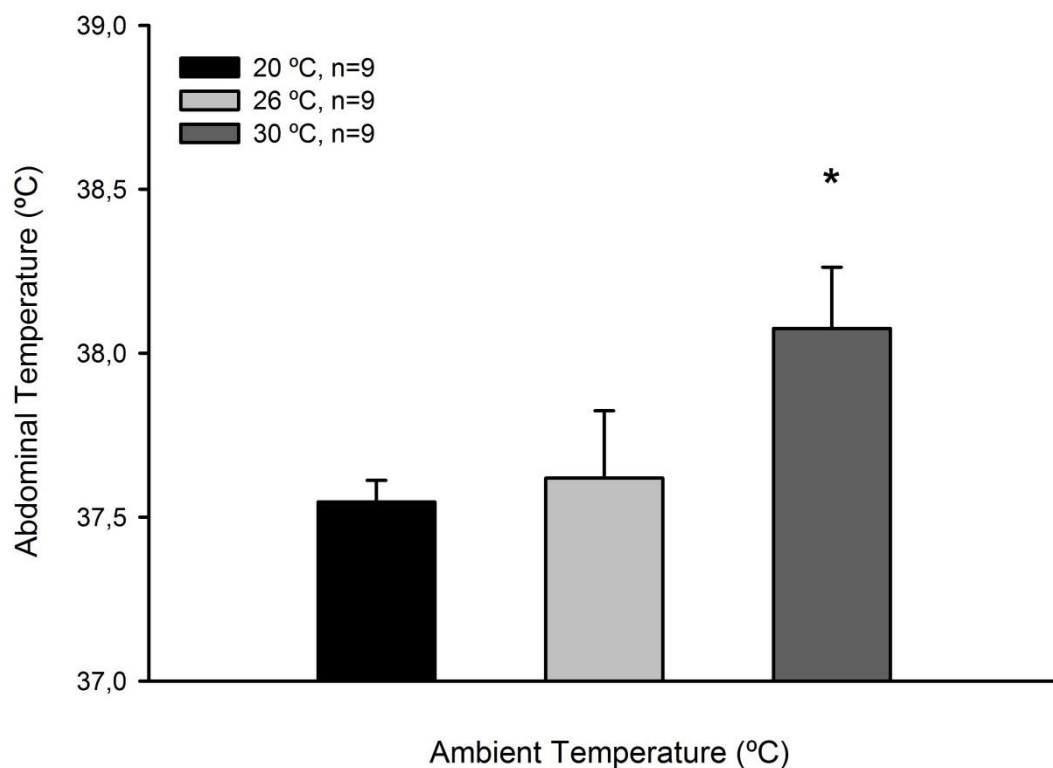
Nota: Os dados são expressos como média ($\pm$ erro padrão) da temperatura abdominal no decorrer do teste de LCE. Não foi encontrada diferença significativa no parâmetro avaliado ($p > 0,05$).

Figura 6 - Análise da temperatura corporal durante o teste de Campo Aberto em animais expostos subcronicamente a diferentes temperaturas ambientes.



Nota: Os dados são expressos como média ($\pm$ erro padrão) da temperatura abdominal no decorrer do teste de CA. Não foi encontrada diferença significativa no parâmetro avaliado ($p > 0,05$).

Figura 7 - Análise da temperatura corporal durante o teste de Interação Social em animais expostos subcronicamente a diferentes temperaturas ambientes.



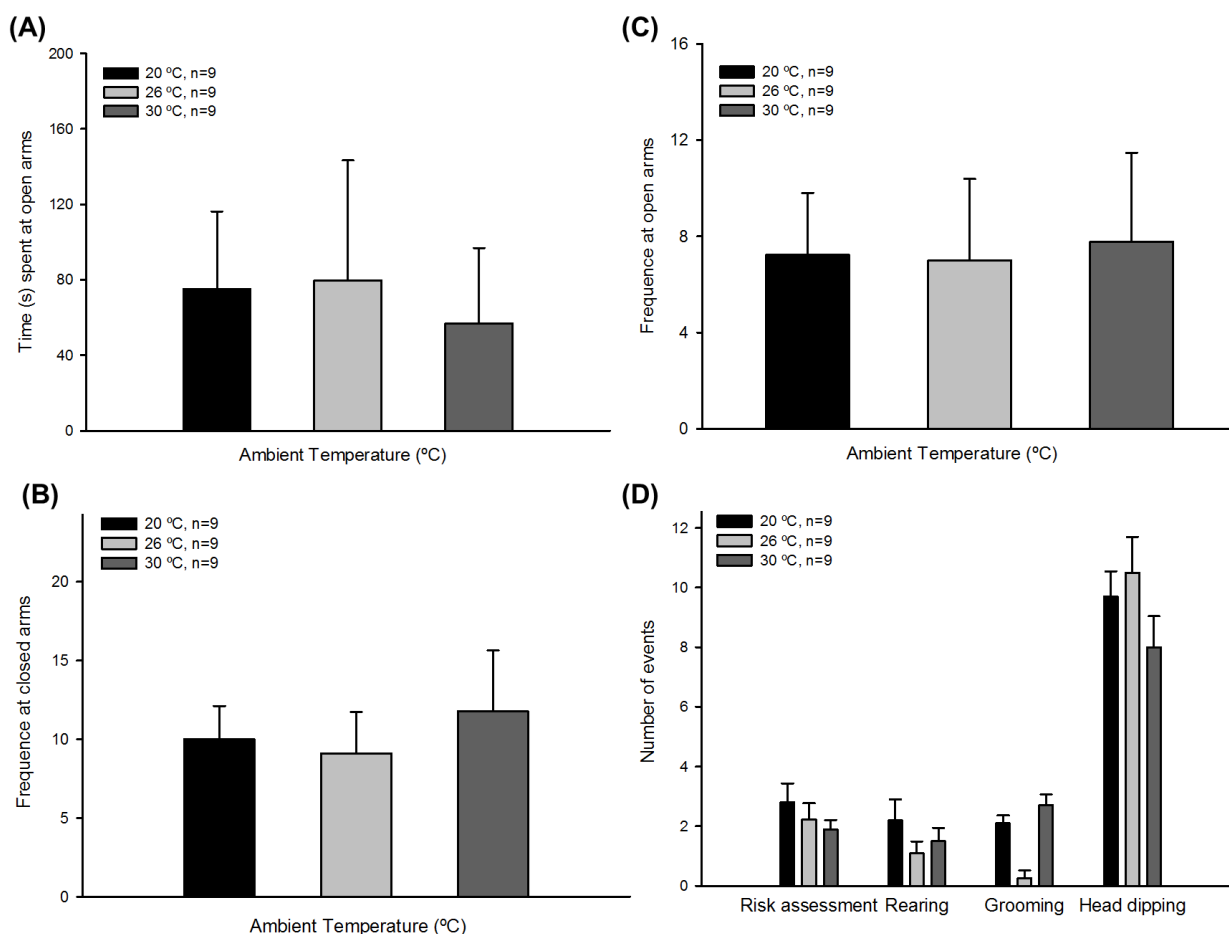
Nota: Os dados são expressos como média ($\pm$ erro padrão) da temperatura abdominal no decorrer do teste de interação social. * indica diferença significativa ($p < 0,05$; ANOVA de uma via, seguida do teste de Holm-Sidak).

4.2 Efeito da temperatura ambiente na ansiedade: Labirinto em Cruz Elevado

Para detectar possível estado de ansiedade nos animais expostos à diferentes temperaturas ambientes foi realizado o teste de LCE no dia seguinte ao período de aclimação (14º DPO). Os dados obtidos estão apresentados na **Figura 8**.

Nenhuma diferença foi observada na frequência de entradas nos braços fechados ($p= 0,173$) (**Figura 8A**). Além do mais, a frequência de entradas (**Figura 8B**) ($p=0,874$) e o tempo total gasto nos braços abertos (**Figura 8C**) ($p= 0,592$) não diferiu significativamente entre os grupos. Nenhum efeito comportamental (**Figura 8D**) significativo foi encontrado em *rearing*, *grooming*, *head dipping* e *risk assessment* entre os grupos ($p= 0,345$; $p= 0,171$; $p= 0,232$ e $p= 0,483$, respectivamente).

Figura 8 - Análise comportamental no teste de Labirinto em Cruz Elevado em animais expostos a diferentes temperaturas ambiente. (A) Tempo (segundos) gasto nos braços abertos; (B) Frequência nos braços abertos; (C) Frequência nos braços fechados; (D) Número de eventos de *risk assessment*, *rearing*, *grooming* e *head dipping*.



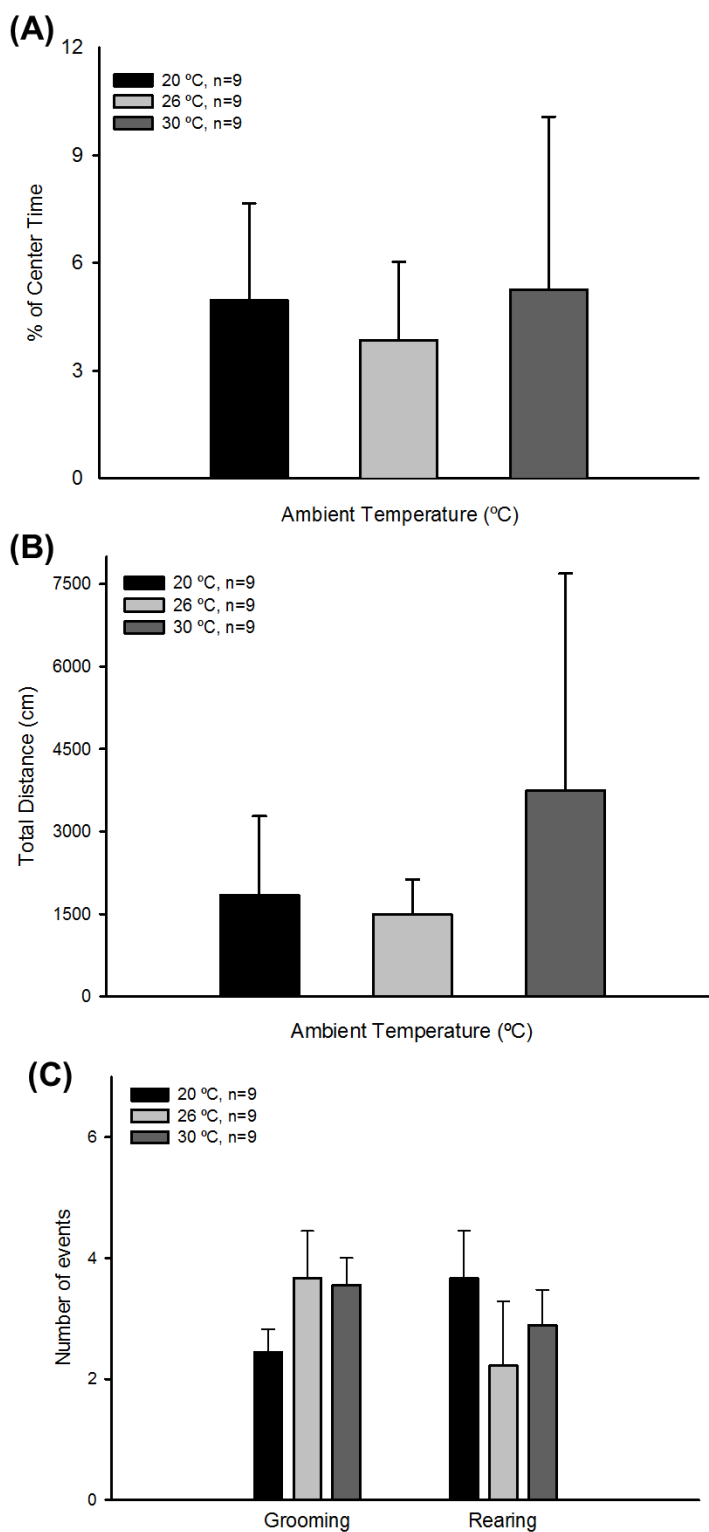
Nota: Os dados são expressos como média ($\pm$ erro padrão). Não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros avaliados ($p > 0,05$).

4.3 Efeito da temperatura ambiente na ansiedade: Campo Aberto

A fim de detectar possível estado de ansiedade nos animais expostos à diferentes temperaturas ambiente foi realizado o teste de CA no segundo dia após o período de aclimação (15º DPO). Os dados obtidos estão apresentados na **Figura 9**.

O tempo gasto no centro (**Figura 9A**) não foi significativamente diferente entre os grupos ($p= 0,660$), assim como a distância (centímetros) total percorrida (**Figura 9B**) ($p= 0,133$). O *grooming* também não diferiu entre os grupos, bem como o *rearing* ($p= 0,256$ e $p= 0,483$, respectivamente) (**Figura 9C**).

Figura 9 - Análise comportamental no teste de Campo Aberto em animais expostos a diferentes temperaturas ambiente. (A) % tempo no centro; (B) Distância (cm) total percorrida; (C) Número de eventos de *grooming* e *rearing*.



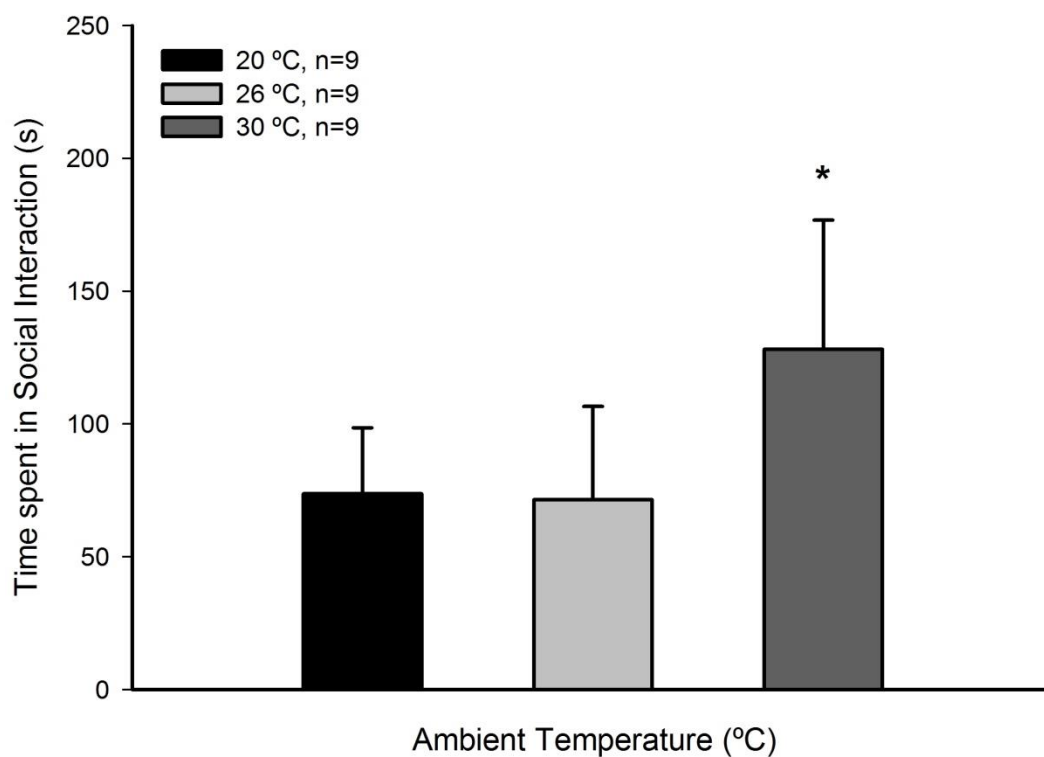
Nota: Os dados são expressos como média ($\pm$ erro padrão). Não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros avaliados ($p > 0,05$).

4.4 Efeito da temperatura ambiente no teste de Interação Social

A **Figura 10** apresenta o resultado obtido no tempo gasto em interação no teste de comportamento social em animais expostos a diferentes temperaturas ambientes (20 °C, 26 °C e 30 °C). O tempo total gasto na interação foi significativamente diferente entre os animais expostos à 20°C e 30°C e entre os animais expostos à 26 °C e 30 °C ($p= 0,025$ e $p= 0,017$, respectivamente), com tempo aumentado no grupo tratado à temperatura supraneutra.

O principal resultado do presente estudo é que os ratos aclimatados à temperatura supraneutra apresentaram maior tempo de interação social, quando comparado aos animais aclimatados a temperatura subneutra e termoneutra.

Figura 10 - Análise do teste de Interação Social em animais expostos a diferentes temperaturas ambientes.



Nota: Os dados são expressos como média ($\pm$ erro padrão). * indica diferença significativa ($p<0,05$; ANOVA de uma via, seguida do teste de Holm-Sidak).

5 DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo é que ratos aclimatados à temperatura supraneutra (30 °C) possuem maior tempo de interação social quando comparado aos ratos aclimatados em 20 °C e 26 °C (controle). Não encontramos efeito da aclimação de temperatura na ansiedade nos testes de Labirinto em Cruz Elevado e Campo aberto, visto que não houve diferença significativa entre os grupos.

Na Figura 4 contemplamos a avaliação termorregulatória no período de aclimação, onde foi possível evidenciar que na fase clara a temperatura corporal dos animais foi menor quando comparado à fase escura, independente do grupo experimental. Kittrell e Satinoff (1986) já haviam observado que em um ciclo 12/12 claro/escuro, os ratos adultos comumente apresentavam Tc mais elevada durante a fase escura em comparação à fase clara. Essa variação ocorre em virtude dos ritmos circadianos observados em todos mamíferos adultos, que podem influenciar diversos processos fisiológicos e comportamentais. Dentre esses processos que possuem ritmicidade circadiana se inclui uma das variáveis que é a Tc.

Nos animais homeotérmicos, a Tc apresenta um ritmo circadiano demasiadamente regulada, e já é relatado que tal ritmo é gerado de forma endógena, frente a atuação de hormônios, assim como, ao ciclo sono / vigília (SACK et al., 2007; BLUMBERG; GALL; TODD, 2014; GNOCCHI; BRUSCALUPI, 2017). Além disso, o ritmo circadiano da Tc altera entre os animais dependendo do período que possuem maior atividade. Em humanos, considerados uma espécie diurna, o ritmo circadiano da temperatura é diferente, visto que sua atividade se dá durante o dia (período em que a Tc mantém-se mais elevada), enquanto os ratos são animais noturnos (período em que observamos os maiores índices de Tc, já que corresponde ao período de maior atividade) (BENSTAALI et al., 2000).

Ademais, a literatura fornece informações importantes sobre um hormônio produzido pela glândula pineal, chamado Melatonina. Esse hormônio é sintetizado exclusivamente durante o período escuro, independente se a espécie possui hábitos diurnos ou noturnos (CIPOLLA-NETO; AFECH, 2008; LOBO, 2013). Ao abordar especificamente a sua função em ratos, o ciclo de liberação desse hormônio atua diretamente na regulação da Tc, visto que no período de repouso (fase clara), o

aumento de secreção da melatonina auxilia na diminuição da Tc por meio de vasodilatação periférica enquanto, no período de atividade dos animais (fase escura), facilita na elevação da Tc (CAGNACCI, 1997; KRAUCHI, 2002; WEINERT, 2010). Como a melatonina promove despertar nos animais noturnos e pode resultar, conseqüentemente, no aumento da atividade locomotora, esse aumento de atividade produz calor, resultando em níveis mais elevados de Tc (REFINETTI, 2003; GNOCCHI E BRUSCALUPI, 2017). Tais informações auxiliam a compreender um dos motivos de todos os grupos experimentais apresentarem maior temperatura durante a fase escura, independente da Ta que foram expostos durante o período de aclimação.

Ademais, na avaliação termorregulatória durante o período de aclimação, observamos que os ratos expostos à temperatura supraneutra mostraram valores de Tc significativamente aumentados apenas na fase escura em comparação aos ratos aclimatados a 20 °C e 26 °C. Essa elevação de Tc pode ocorrer por causa do período de atividade dos animais na fase escura, visto que, uma associação da produção de calor pelo aumento de atividade locomotora juntamente com a exposição contínua a uma Ta mais elevada, pode fazer com que os mecanismos de perda de calor sejam superados pela exposição a uma Ta alta (COHEN; WOOD, 2002; CAMARGO; FURLAN, 2011). Sendo assim, quanto maior a temperatura do ambiente ou quanto maior a carga de atividade realizada, a produção de calor pelo corpo será maior e, conseqüentemente, aumenta a dificuldade do organismo em manter o equilíbrio térmico, resultando na elevação de Tc (RHOADES; TANNER, 2005; CAMARGO; FURLAN, 2011). Mas, graças ao período de aclimação à temperatura supraneutra, quando a atividade desses animais começa a diminuir na fase clara, diminui juntamente a taxa metabólica favorecendo a manutenção da Tc.

A Figura 8 retrata os resultados encontrados no teste de Labirinto em Cruz Elevado, amplamente aplicado como modelo experimental no estudo da ansiedade. Este modelo usufruiu a tendência inata dos ratos em esquivar-se de áreas abertas e elevadas consideradas potencialmente perigosas, como resultado, os ratos exploram de modo significativo os braços fechados e evitam os braços abertos (PELLOW et al., 1985; CRUZ; FREI; GRAEFF, 1994). Logo, o aumento da exploração de braços abertos é considerado um comportamento ansiolítico. Sabendo que o nível de ansiedade está correlacionado diretamente a aversão pelos

braços abertos, a utilização de drogas conhecidas com propriedades ansiolíticas reduz tal aversão enquanto a mesma é acentuada pela utilização de drogas ansiogênicas. Dessa forma, esse teste comportamental é efetivamente validado (HANDLEY; MITHANI, 1984; PELLOW et al., 1985; RAMOS et al., 1997; RODGERS et al., 1997).

Outros eventos como retorno aos braços fechados, *grooming*, *risk assessment*, *rearing*, *head dippings* também são utilizados como índice de maior nível de ansiedade, sob condição de que tais eventos não estejam acompanhados de alterações na atividade motora global (LISTER, 1990; RODGERS et al., 1995; RODGERS et al., 1997).

Resultados preliminares do nosso grupo sugerem que o calor moderado pode ter um efeito ansiolítico (AZZI, 2014). Em animais expostos agudamente (2 h) ao frio (18 °C) houve uma diminuição no tempo gasto nos braços abertos do LCE, quando comparados aos animais aclimatados ao calor (32 °C), onde observou-se maior frequência e tempo de permanência nos braços abertos. Estudos previamente realizados demonstram que quanto maior os níveis de ansiedade, menor a porcentagem de entradas e tempo gasto nos braços abertos (HANDLEY; MITHANI, 1984; PELLOW; FILE, 1986).

Quando comparado aos resultados obtidos do experimento previamente apresentado com os resultados desse estudo, observamos que os ratos expostos de forma aguda (2 h) a 32 °C apresentam maior frequência e tempo de permanência nos braços abertos, enquanto ratos aclimatados de forma subcrônica (7 dias) não possuem diferença para os mesmos parâmetros avaliados, consequentemente, não demonstraram alteração no estado de ansiedade em nenhum dos grupos experimentais. Logo, uma das hipóteses para tal evento é que durante a aclimação subcrônica os ratos possam sofrer um processo de adaptação ao estresse térmico.

Para animais endotérmicos, a faixa de temperatura ambiente em que a regulação da temperatura é possível, sem alterar a produção de calor metabólico ou mecanismos de perda de calor evaporativo é definida como zona termoneutra (ZTN) (GORDON, 2005; KINGMA et al., 2014). Nessa faixa de temperatura tanto a taxa metabólica quanto o estresse térmico são mínimos (SHARP; VILLANO, 2005). Segundo Gordon (1993), na presença de um estresse térmico persistente em

períodos prolongados (por exemplo, > 24 horas), ocorre diversas adaptações autonômicas e comportamentais nos animais homeotérmicos. Dessa forma, quando são mantidos em ambientes subneutros (frio) ou supraneutros (quentes), ou seja, em exposição a temperaturas que não se encontram dentro da zona termoneutra, encaram a necessidade de adequar o balanço térmico por meio de ativação ou inibição de mecanismos de defesa ao frio e ao calor, sofrendo alterações metabólicas e fisiológicas, com intuito de sobreviver e adaptar-se as mudanças térmicas (BERMAN, 2005; ALMEIDA et al., 2018). Logo, se esse processo adaptativo à temperatura ocorreu durante os 7 dias de aclimação, a variável estudada - a própria T_a - não produziria um desconforto térmico nos ratos. Com a ausência do desconforto térmico, a ansiedade não seria detectada.

Avaliamos também parâmetros comportamentais no teste de CA. Esse é amplamente utilizado por fornecer paralelamente medidas de locomoção, exploração e ansiedade (WALSH; CUMMINS, 1976). Segundo alguns autores, durante a exposição ao teste o comportamento do animal é determinado pelo conflito entre a tendência natural em explorar e a aversão a ambientes abertos, sem proteção e aclarados (WHIMBEY; DENENBERG, 1967; ASANO, 1986).

Vários trabalhos já relataram a preferência dos ratos pelas áreas circunscritas e sua aversão pela área central. O número de entradas e duração do tempo gasto no centro são parâmetros utilizados para avaliar exploração e ansiedade. Quanto maior o número de entradas no centro e duração do tempo gasto no centro, menores os níveis de ansiedade, em contrapartida, tais parâmetros indicam alto comportamento exploratório (PODHORNA; BROWN, 2002; MARTINEZ et al., 2007; LAMPREA et al., 2008). Para a medida de atividade locomotora, avalia-se parâmetros como frequência de *rearing*, tempo de descanso, tempo de movimento, distância total percorrida (PODHORNA; BROWN, 2002; TATEM et al., 2014).

No nosso experimento, não houve diferença significativa nos parâmetros avaliados (Figura 9). A distância total percorrida e o *rearing* não diferiram entre os grupos, demonstrando que a atividade locomotora não alterou frente à exposição de diferentes temperaturas. Assim como, não houve diferença no tempo gasto no centro e *grooming*, demonstrando ausência de estado de ansiedade nos grupos experimentais.

O teste de Interação Social forneceu o principal resultado do presente estudo: ratos aclimatados à temperatura supraneutra (30 °C) apresentaram maior tempo de interação social quando comparado aos ratos aclimatados em 20 °C e 26 °C (Figura 10). É interessante notar que neste teste, foi a única ocasião em que também observamos diferença significativa na Tc dos animais. No teste de LCE (Figura 5) e CA (Figura 6) não houve diferença significativa nos valores de Tc durante a realização dos experimentos. Entretanto, na Interação Social (Figura 7), os animais aclimatados a 30°C apresentaram elevação da Tc em relação aos outros grupos, indicando que o aumento na Tc possa ser um sinalizador que cause uma motivação em engajamento em interações sociais.

Na literatura diversos autores associam temperatura e comportamento social. Dentre eles, podemos destacar Asch (1946) que demonstrou que “quente” e “frio” eram utilizados como traços de personalidade, podendo ter correlação direta na percepção social. Posteriormente, várias hipóteses foram criadas frente à possibilidade de que experiências de calor físico (ou frio) poderiam desenvolver sentimentos de calor interpessoal (ou frio) inconscientemente. Diversos pesquisadores cognitivos contemporâneos trouxeram argumentos semelhantes, demonstrando que as pessoas definiam seus mundos interiores e mentais por correlação com o mundo físico (JOHNSON, 1987; SWEETSER, 1990; MANDLER, 1992). Por exemplo, quando um indivíduo segura uma xícara de café quente pode estimular memórias de outros sentimentos relacionados ao calor (proteção, confiança) devido a experiências físicas que gerou calor, segurança, afeto, entre outros (WILLIAMS; BARGH, 2008).

Lakoff e Johnson (1999) sugeriram que com a presença de contato físico entre os lactantes e seus cuidadores, a sensação de calor é gerada nos bebês promovendo cuidado e amor. Assim, outros trabalhos foram publicados constatando a interação na experiência de calor físico e calor psicológico (IJZERMAN e KOOLE, 2011). O experimento realizado por Ijzerman e Semin (2009) tinha como intuito avaliar se a proximidade e distância social variam em função da temperatura (dentro de um intervalo confortável). Nesse experimento, trinta e três estudantes receberam uma bebida quente ou fria e foi solicitado que avaliassem sua proximidade social com outra pessoa já conhecida. Os participantes que seguravam a bebida quente apresentavam maior sentimento de intimidade emocional quando comparado aos

que seguravam bebida fria. Ou ainda, em outros experimentos com a simples ação de segurar objetos quentes fez com que os indivíduos escolhessem presentes para conhecidos ao invés de si mesmos (WILLIAMS e BARGH, 2008), compartilhassem mais com outros indivíduos (IJZERMAN et al., 2013) e tivessem comportamento mais confiante (WILLIAMS e BARGH, 2008).

Outro fato interessante é que a relação entre comportamento e temperatura parece ter bidirecionalidade, visto que não só a T_a proporciona aumento de interação social (Figura 10) como a interação social pode promover alteração de T_c (Figura 7). Uma variedade de estudos tem demonstrado que a temperatura da pele pode ser um indicador de estados emocionais, visto que diferentes estados afetivos (exemplo, excitação emocional, estresse) podem estimular respostas térmicas na face (SHEARN et al., 1990; NOZAWA; TACANO, 2009; NHAN; CHAU, 2010; HAHN et al., 2012).

Merla e Romani (2007) investigaram possíveis respostas térmicas faciais a dor, estresse e excitação sexual em homens saudáveis. Como resultado, observaram que havia uma queda da temperatura facial em casos de dor e estresse, porém, na excitação sexual a elevação da temperatura corporal foi confirmada frente ao aumento de perfusão de sangue na face dos participantes, principalmente na boca e lábios. Os autores concluíram que existem “assinaturas térmicas” específicas dependendo dos estados emocionais que os indivíduos são expostos.

Outro experimento realizado por Ijzerman e colaboradores (2012), foram selecionados 41 participantes para jogarem um jogo virtual chamado *Cyberball*. Dois jogadores já conhecidos jogariam com um terceiro que seria um dos participantes do experimento. A ideia do jogo é que fosse realizado lançamentos de bola entre eles. Como já pré-determinado, alguns dos participantes seriam excluídos (não receberiam a bola dos co-jogadores) e outros seriam incluídos (receberiam a bola). Além disso, durante o experimento seria medido a temperatura do dedo dos participantes. Com base no experimento, foi descoberto que os indivíduos socialmente excluídos durante o jogo apresentavam uma diminuição da temperatura do dedo, enquanto os participantes incluídos não demonstraram alterações da temperatura. Logo, tal estudo revelou que as relações sociais podem promover alterações reais na T_c .

Com base nos experimentos relatados anteriormente, vemos que o resultado do nosso experimento complementa a ideia de que a temperatura está diretamente associada a diferenças de proximidade social (IJZERMAN; SEMIN, 2009). Como os processos interpessoais são essenciais na evolução, é de extrema importância a continuidade dos estudos que envolvem a temperatura ambiente e o comportamento, visto que em virtude da interação é possível promover adaptações e reprodução dos indivíduos.

6 CONCLUSÃO

Em nosso modelo experimental não encontramos efeito da aclimação de temperatura na ansiedade nos testes de Labirinto em Cruz Elevado e Campo Aberto. Em contrapartida, nossos resultados evidenciaram que apenas os animais aclimatados a 30 °C tiveram suas temperaturas corporais aumentadas no teste de interação social, além de que, foi o grupo experimental que possuiu maior interação. Logo, tais resultados sinalizam possível correlação direta entre a temperatura e as relações sociais, evidenciando que quanto maior a temperatura ambiente maior a proximidade social, assim como, o aumento de interação social pode promover aumento de Tc. .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIHARA, Hideo; OKADA, Yasuhiro; TAMAKI, Norihiko. The effects of cooling and rewarming on the neuronal activity of pyramidal neurons in guinea pig hippocampal slices. **Brain Research**, [S.l.], v. 893, n. 1, p. 36-45, mar. 2001.

ALMEIDA, Maria Camila et al. Thermoeffector neuronal pathways in fever: a study in rats showing a new role of the locus coeruleus. **The Journal Of Physiology**, [S.l.], v. 558, n. 1, p. 283-294, jun. 2004.

ALMEIDA, Maria Camila et al. Neural Substrate of Cold-Seeking Behavior in Endotoxin Shock. **Plos One**, São Paulo, v. 1, n. 1, p.1-11, dez. 2006a.

ALMEIDA, Maria Camila et al. Cold-seeking behavior as a thermoregulatory strategy in systemic inflammation. **European Journal Of Neuroscience**, São Paulo, v. 23, n. 12, p. 3359-3367, jun. 2006b.

ALMEIDA, Reinaldo Nóbrega de. **Psicofarmacologia: Fundamentos práticos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 384 p.

ALMEIDA, Maria Camila et al. Pharmacological Blockade of the Cold Receptor TRPM8 Attenuates Autonomic and Behavioral Cold Defenses and Decreases Deep Body Temperature. **Journal Of Neuroscience**, [S.l.], v. 32, n. 6, p. 2086-2099, fev. 2012.

ALMEIDA, Maria Camila. Termorregulação. In: Sato, M.A. **Tratado de Fisiologia Médica**. 1 ed. São Paulo, GEN – Grupo Editorial Nacional, 2018. No prelo.

ANDERSON, Craig; ANDERSON, Dona. Ambient temperature and violent crime: tests of the linear and curvilinear hypotheses. **Journal Of Abnormal And Social Psychology**, [S.l.], v. 46, n. 1, p. 91-97, jan. 1984.

ASANO, Yasuhiro. Characteristics of open field behavior of Wistar and Sprague-Dawley rats. **Jikken Dobutsu**, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 505-508, out. 1986.

ASCH, Solomon Eliot. Forming impressions of personality. **The Journal Of Abnormal And Social Psychology**, [S.l.], v. 41, n. 3, p. 258-290, dez. 1946.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA PSIQUIÁTRICA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Porto Alegre : Artmed, 2014. 992 p.

ATTWELL, Chap. **100 questions & answers about anxiety**. 1 ed. Massachusettes: Jones And Bartlett Publishers, 2006. 194 p.

AZZI, Cristiane Oliveira de Souza. **Avaliação do Efeito da Temperatura ambiente sobre o comportamento ansioso de ratos Wistar**. 2014. 46 f. Dissertação (Mestrado em Neurociência e Cognição) - Universidade Federal do ABC, Santo André, 2014.

BARON, Robert. Aggression as a function of ambient temperature and prior anger arousal. **Journal Of Abnormal And Social Psychology**, [S.l.], v. 21, n. 2, p. 183-189, fev. 1972.

BENSTAALI, Caroline et al. Circadian rhythms of body temperature and motor activity in rodents. **Life Sciences**, [S.l.], v. 68, n. 24, p.2645-2656, maio. 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320501010815?via=ihub>>. Acesso em: 27 abr. 2018.

BERMAN, Amiel. Estimates of heat stress relief needs for Holstein dairy cows. **J Anim. Sci**, [S.l.], v. 83, n. 1, p. 1377-1384, jun. 2005.

BLATTEIS, Clark (Org.). **Fisiologia e patofisiologia da regulação da temperatura**. Tradução de Alexandre Alarcon Steiner, Kênia Cardoso Bicego e Maria Camila Almeida. 1. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2011. 296 p.

BLUMBERG, Mark; GALL, Andrew; TODD, William. The development of sleep–wake rhythms and the search for elemental circuits in the infant brain. **Behavioral Neuroscience**, [S.l.], v. 128, n. 3, p. 250-263, abr. 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062979/>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

BOULANT, Jack. **Hypothalamic control of thermoregulation: neurophysiological basis**. 3 ed. New York: Dekker, 1980. 82 p.

CAGNACCI, Angelo. Influences of melatonin on human circadian rhythms. **Chronobiol Int**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 205-220, mar. 1997.

CAMARGO, Maristela Gomes de; FURLAN, Maria Montserrat Diaz Pedrosa. The body's physiological response to high temperatures: exercise, temperature extremes and thermal diseases. **Rev Saude e Pesq**, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 278-288, maio. 2011.

CANNON, Barbara. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. **Physiological Reviews**, [S.l.], v. 84, n. 1, p. 277-359, jan. 2004.

CAO, Wen-Hong; FAN, Wenhong; MORRISON, Shaun. Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. **Neuroscience**, [S.l.], v. 126, n. 1, p. 229-240, jan. 2004.

CIPOLLA-NETO, Jose; AFECHE, Solange Castro. Glândula pineal. In: Aires, M.M. **Fisiologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 980-990.

COHEN, Barbara Janson; WOOD, Dena Lin. **O corpo humano na saúde e na doença**. 9 ed. São Paulo: Manole, 2002. 516 p.

CRUZ, Antonio Pedro de Mello; FREI, Fernando; GRAEFF, Frederico Guilherme. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. **Pharmacol Biochem Behavioural Brain Research**. [S.l.], v. 49, n. 1, p. 171–176, set. 1994.

FARRELL, William; ALBERTS, Jeffrey. Rat behavioral thermoregulation integrates with nonshivering thermogenesis during postnatal development. **Behavioral Neuroscience**, [S.l.], v. 121, n. 6, p.1333-1341, dez. 2007.

FILE, Sandra; HYDE, John. Can social interaction be used to measure anxiety?. **British Journal of Pharmacology**, [S.l.], v. 62, n. 1, p. 19-24, jan. 1978.

GNOCCHI, Davide; BRUSCALUPI, Giovannella. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. **Biology**, [S.l.], v. 6, n. 4, p.10-20, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372003/>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

GORDON, Christopher. Thermal biology of the laboratory rat. **Physiology & Behavior**, [S.l.], v. 47, n. 5, p. 963-991, maio. 1990.

GORDON, Christopher. **Temperature and Toxicology**: An integrative, comparative and environmental approach. Boca Raton: CRC Press; 2005. 338 p.

GRIFFITT, William. Environmental effects on interpersonal affective behavior: ambient effective temperature and attraction. **American Psychological Association**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 240-244, jul. 1970.

GRIFFITT, William; VEITCH, Russell. Hot and crowded: influences of population density and temperature on interpersonal affective behavior. **The Journal Of Physiology**, Manhattan, v. 17, n. 1, p. 92-98. jan. 1971.

HANDLEY, Sheila; MITHANI, Suhail. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'- motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [S.l.], v. 327, n. 1, p. 1-5, ago. 1984.

HOLTZMAN, Adam; SIMON, Elliott. Body temperature as a risk factor for Alzheimer's disease. **Medical Hypotheses**, [S.l.], v. 55, n. 5, p. 440-444, nov. 2000.

IJZERMAN, Hans et al. Cold-blooded loneliness: Social exclusion leads to lower skin temperatures. **Acta Psychologica**, [S.l.], v. 140, n. 3, p. 283-288, jul. 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000169181200073X>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

IJZERMAN, Hans; KOOLE, Sander. From perceptual rags to metaphoric riches—Bodily, social, and cultural constraints on sociocognitive metaphors: comment on Landau, Meier, and Keefer (2010). **Psychol. Bull.**, [S.l.], v. 137, n. 1, p. 355–361, mar. 2011.

IJZERMAN, Hans; SEMIN, Gün. The Thermometer of Social Relations. **Psychological Science**, [S.l.], v. 20, n. 10, p.1214-1220, out. 2009.

IJZERMAN, Hans et al. Caring for sharing: How attachment styles modulate communal cues of physical warmth. **Social Psychology**, [S.l.], v. 44, n. 2, p. 160-166, set. 2013.

JOHNSON, Mark. **The body in the mind**: The bodily basis of meaning, imagination, and reason. 1 ed. Chicago: University of Chicago Press, 1990. 272 p.

KANG, Yoona et al. Physical temperature effects on trust behavior: the role of insula. **Social Cognitive And Affective Neuroscience**, [S.l.], v. 6, n. 4, p. 507-515, ago. 2010.

KANOSUE, Kazuyuki et al. Neuronal networks controlling thermoregulatory effectors. **Progress in Brain Research**, [S.l.], v. 115, n. 1, p. 49–62, dez. 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308620294>>. Acesso em: 07 mar. 2018.

KANOSUE, Kazuyuki et al. The central organization of the thermoregulatory system. In: KOSAKA, Mitsuo.; SUGAHARA, Tsutomu; SCHMIDT, Klaus; SIMON, Eckhart. **Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain**. 1 ed. Tokyo: Springer Tokyo, 2001. cap. 1, p. 2–11.

KELLEY, Kelley. The warm-cold variable in first impressions of persons. **Journal Of Personality**, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 431-439, jun. 1950.

KRÄUCHI, Kurt et al. Physiology: Warm feet promote the rapid onset of sleep. **Nature**, [S.l.], v. 401, n. 6748, p. 36-37, set. 1999.

KITTRELL, Melanie; SATINOFF, Evelyn. Development of the circadian rhythm of body temperature in rats. **Physiology & Behavior**, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 99-104, jan. 1986. Disponível em: <[https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90138-1](https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90138-1)>. Acesso em: 14 abr. 2018.

KINGMA, Boris. et al. Beyond the classic thermoneutral zone. **Temperature**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 142-149, jul. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977175/>>. Acesso em: 07 mar. 2018.

KRAUCHI, Kurt. How is the circadian rhythm of core body temperature regulated?. **Clin Auton Res**, [S.l.], v. 12, n. 3, p. 147-149, jun. 2002.

KRAUCHI, Kurt. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. **Sleep Medicine Reviews**, Basélia, v. 11, n. 6, p. 439-451, dez. 2007.

LAKOFF, George; JOHNSON, Mark. **Philosophy in the flesh: The embodied mind and its challenge to Western thought**. 1 ed. New York: Harper-Collins, 1999. 640 p.

LAMPREA, Marisol Rodríguez et al. Thigmotactic responses in an open-field. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. [S.l.], v. 41, n. 1, p. 135–140, fev. 2008.

LIM, Chin Leong; BYRNE, Chris; LEE, Jason K. W. Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. **Academy Of Medicine singapore**, Singapura, v. 37, n. 4, p.347-353, abr. 2008.

LISTER, Richard. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacol Ther**. [S.l.], v. 46, n. 3, p. 321-340. 1990.

LOBO, Angela Maria Ramos. **Alteração dos ritmos diários de temperatura e atividade motora provocada pelo diabetes por estreptozotocina em ratos Wistar**. 2013. 102 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

MARTINEZ, Raquel Chacon Ruiz et al. Thermal stress decreases general motor activity of rats in the elevated plus-maze but does not alter aversion to the open arms. **Behavioural Brain Research**. [S.l.], v. 182, n. 1, p. 135–139, ago. 2007.

MANDLER, Jean Matter. How to build a baby II: Conceptual primitives. **Psychol. Rev.** [S.l.], v. 99, n. 1, p. 99-587, out. 1992.

MERLA, Arcangelo; ROMANI, Gian Luca. Thermal Signatures of Emotional Arousal: A Functional Infrared Imaging Study. **Annual International Conference Of The Ieee Engineering In Medicine And Biology Society**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 247-249, ago. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001936>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

NAKAMURA, Kazuhiro; MORRISON, Shaun. A thermosensory pathway that controls body temperature. **Nature Neuroscience**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 62-71, dez. 2008.

NAKAMURA, Kazuhiro; MORRISON, Shaun. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.l.], v. 107, n. 19, p. 8848-8853, 26 abr. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421477>>. Acesso em: 07 fev. 2018.

NAKAYAMA, Teruo. Thermosensitive neurons in the brain. **Jpn. J. Physiol**, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 375-389, abr. 1985. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphysiol1950/35/3/35_3_375/_pdf>. Acesso em: 07 mar. 2018.

NHAN, Brian Richard; CHAU, Tom. Classifying Affective States Using Thermal Infrared Imaging of the Human Face. **Ieee Transactions On Biomedical**

Engineering, [S.l.], v. 57, n. 4, p. 979-987, abr. 2010. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/5338025/>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

NOZAWA, Akio; TACANO, Munecazu. Correlation analysis on alpha attenuation and nasal skin temperature. **Journal Of Statistical Mechanics**, [S.l.], v. 2009, n. 1, p. 2-10, 5 jan. 2009. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-5468/2009/01/P01007/pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

OKAMOTO-MIZUNO, Kazue; MIZUNO, Koh. Effects of thermal environment on sleep and circadian rhythm. **Journal Of Physiological Anthropology**, Miyagi, v. 31, n. 14, p. 1-9, maio 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427038/pdf/1880-6805-31-14.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

PARK, Ok Bun; CHOI, Heejung. The Effect of Pre-warming for Patients under Abdominal Surgery on Body Temperature, Anxiety, Pain, and Thermal Comfort. **Journal Of Korean Academy Of Nursing**, [S.l.], v. 40, n. 3, p. 317-325, jun. 2010.

PELLOW, Sharon 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**, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 149-167, ago. 1985.

PELLOW, Sharon; FILE, Sandra. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.l.], v. 24, n. 3, p. 525-529, mar. 1986. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0091305786905526?via=ihub>>. Acesso em: 07 mar. 2018.

PODHORNA, Jana; BROWN, Richard. Strain differences in activity and emotionality do not account for differences in learning and memory performance between C57BL/6 and DBA/2 mice. **Genes Brain Behav**, [S.l.], v.1, n. 2, p. 96-110, maio. 2002.

RANDALL, David; BURGGREN, Warren; FRENCH, Burggren. **Eckert Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations**. 5. ed. New York: Freeman, W. H. & Company, 2001. 752 p.

RAMOS, André et al. A multiple-test study of anxiety-related behaviors in six inbred rat strains. **Behavioral Brain Research**, [S.l.], v. 85, n. 1, p. 57-69, abr. 1997.

REFINETTI, Roberto; MENAKER, Michael. The circadian rhythm of body temperature. **Physiology & Behavior**, [S.l.], v. 51, n. 3, p. 613-637, mar. 1992. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0031938492901888>>. Acesso em: 14 abr. 2018.

REFINETTI, Roberto. Metabolic heat production, heat loss and the circadian rhythm of body temperature in the rat. **Exp Physiol**, [S.l.], v. 88, n.3, p. 423-429, maio. 2003.

RODGERS, Raymond; JOHNSON, Nicholas James. Factor Analysis of Spatiotemporal and Ethological Measures in the Murine Elevated Plus-Maze Test of Anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. [S.l.], v. 52, n.1, p. 297-303, out. 1995.

RODGERS, Raymond et al. Animal models of anxiety: an ethological perspective. **Braz J Med Biol Res**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 289-304, mar. 1997.

ROMANOVSKY, Andrej et al. The Transient Receptor Potential Vanilloid-1 Channel in Thermoregulation: A Thermosensor It Is Not. **Pharmacological Reviews**, [S.l.], v. 61, n. 3, p. 228-261, 1 set. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19749171>>. Acesso em: 07 fev. 2018.

RHOADES, Rodney; TANNER, George. **Fisiologia médica**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 754 p.

SACK, Robert et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. **Sleep**, [S.l.], v. 30, n. 11, p. 1460-1483, nov. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/sleep/article/30/11/1460/2696877>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

SCARPELLINI, Carolina da Silveira; BÍCEGO, Kênia Cardoso. Regulação da temperatura corporal em diferentes estados térmicos: ênfase na anapirexia. **Revista da Biologia**, [S.l.], v. 5, n. 1 p. 1-6, dez. 2010. Revista da Biologia, Reitoria da Universidade de Sao Paulo.

SHARP, Patrick; VILLANO, Jason S. **The Laboratory Rat**. 2 ed. New York: Taylor & Francis, 2005. 399 p.

SHEARN, Don et al. Facial Coloration and Temperature Responses in Blushing. **Psychophysiology**, [S.l.], v. 27, n. 6, p. 687-693, nov. 1990. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100354?access_num=2100354&link_type=MED&dopt=Abstract>. Acesso em: 19 mar. 2018.

STAHL, Stephen Michael. **Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011. 698 p.

SWEETSER, Eve. **From Etymology to Pragmatics: Metaphorical and Cultural Aspects of Semantic Structure**. 1 ed. New York: Cambridge Univ. Press, 1990. 178 p.

TATEM, Kathleen et al. Behavioral and Locomotor Measurements Using an Open Field Activity Monitoring System for Skeletal Muscle Diseases. **Journal Of Visualized Experiments**, [S.l.], v. 29, n. 91, p. 1-7, 29 set. 2014.

VIZIN, Robson Cristiano Lillo et al. TRPV4 activates autonomic and behavioural warmth-defence responses in Wistar rats. **Acta Physiologica**, [S.l.], v. 214, n. 2, p. 275-289, 17 mar. 2015.

VIZIN, Robson Cristiano Lillo. **Avaliação do efeito do tratamento tópico com mentol sobre o perfil termorregulatório e possíveis implicações para controle da obesidade em roedores**. 2018. 72 f. Tese (Doutorado em Neurociência e Cognição na especialidade de Termorregulação) - Universidade Federal do ABC, São Bernardo, 2018.

WALSH, Roger; CUMMINS, Robert. The Open-Field Test: a critical review. **Psychol Bull**, [S.l.], v. 83, n. 3, p. 482-504, maio. 1976.

WEINERT, Dietmar. Circadian temperature variation and ageing. **Ageing Res Rev**, [S.l.], v. 1, n. 51, p. 51-60, jan. 2010.

WENISCH, Christoph et al. Effects of Mild Perioperative Hypothermia on Cellular Immune Responses. **International Anesthesia Research Society**, [S. l.], v. 4, n. 82, p. 810-816, nov. 1996.

WHIMBEY, Arthur E.; DENENBERG, Victor. Two independent behavioral dimensions in open-field performance. **Journal Of Comparative And Physiological Psychology**, [S.l.], v. 63, n. 3, p. 500-504, jun. 1967.

WHITE, Matthew. Components and mechanisms of thermal hyperpnea. **Journal Of Applied Physiology**, [S.l.], v. 101, n. 2, p. 655-663, ago. 2006.

WILLIAMS, Lawrence; BARGH, John. Experiencing Physical Warmth Promotes Interpersonal Warmth. **Science**, [S.l.], v. 322, n. 5901, p.606-607, 24 out. 2008.

YAHIRO, Takaki et al. The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioural thermoregulation. **Scientific Reports**, [S.l.], v. 7, n. 1, p.1-10, 10 jul. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-017-05327-8>>. Acesso em: 07 fev. 2018.