

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA

Camila Braz Menezes

**EFEITO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS E ATÍPICOS SOBRE O DÉFICIT DE
INTERAÇÃO SOCIAL INDUZIDO POR MK801**

PORTO ALEGRE

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA

Camila Braz Menezes

**EFEITO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS E ATÍPICOS SOBRE O DÉFICIT DE
INTERAÇÃO SOCIAL INDUZIDO POR MK801**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Farmácia nas Disciplinas TCCI e
TCCII

Orientadora: Elaine Elisabetsky

Co-orientadora: Ana Paula Herrmann

PORTO ALEGRE

2010

AGRADECIMENTOS

- À minha mãe, por ser meu exemplo, pelo amor e por sempre me dar colo nos momentos difíceis.
- Ao meu pai, que sempre foi exemplar, amoroso e que nos últimos anos foi meu exemplo de força, coragem e amor à vida.
- Aos meus irmãos, pela companhia, risadas, aventuras e por serem grandes exemplos para mim.
- Aos meus colegas de faculdade que tornaram os dias de estresse e tensão sempre mais leves e agradáveis, em especial ao meu grupo de amigas (de festas e de estudos), sempre fiéis e companheiras.
- Ao Thiago, pelo amor, companheirismo, carinho e por ter me suportado nas vésperas de provas, te amo muito.
- À Professora Elaine Elisabetsky, pela oportunidade de estágio, pelos ensinamentos valiosos e por toda ajuda que sempre esteve disposta a me oferecer.
- À Marília, pela ajuda preciosa nos experimentos, risadas e pela amizade.
- Ao Cícero, que com sua bondade e bom humor está sempre disposto a ajudar a todos.
- À Ana, minha co-orientadora, fundamental para que eu conseguisse escrever esse trabalho, pela dedicação, por estar sempre a postos para me ajudar, pelas suas idéias, pelas polêmicas intermináveis no laboratório e, sobretudo por ter se tornado uma amiga muito querida e especial.
- À Vivi, por sempre salvar todo mundo, por estar sempre presente quando precisei de ajuda, pela amizade e conhecimento musical compartilhado.

RESUMO

Aproximadamente 60 anos após a introdução do primeiro antipsicótico na terapia psiquiátrica, ainda se questiona a efetividade dos antipsicóticos quanto a sintomas positivos, negativos e cognitivos em esquizofrenia. Os medicamentos usados no tratamento da esquizofrenia são classificados em típicos e atípicos; os atípicos são marcadamente mais caros, mas argumenta-se que o custo se justifica pelo melhor manejo dos sintomas negativos, melhora na qualidade de vida e é recuperado em parte pela redução na frequência de internações. No entanto, resultados de estudos clínicos são controversos quanto às alegadas vantagens dos atípicos e dados pré-clínicos são escassos. O modelo de déficit de interação social (DIS) em roedores induzido por antagonistas de receptores NMDA tem validade de face para sintomas negativos da esquizofrenia. **Objetivo:** Comparar o efeito de antipsicóticos típicos e atípicos (e estes entre si) sobre o DIS induzido por MK801 em camundongos. **Método:** Foram usados camundongos albinos CF1, machos, com 60 dias. Para avaliação da atividade locomotora (n=10-11) foram usadas caixas de locomoção em que o número de cruzamentos foi registrado. Os animais foram mantidos em ciclo reverso de luz por 2 semanas; 48 e 24 h antes do teste, os animais foram ambientados individualmente na caixa-teste por 10 min. No dia do experimento os camundongos (n=8 pares) foram tratados i.p. com os antipsicóticos e 30 min após com salina ou MK801. 30 min após o último tratamento os animais foram colocados na caixa de interação em pares com um parceiro não familiar, e do mesmo grupo de tratamento. O teste foi filmado durante 10 min e o tempo de interação social analisado e quantificado através do software The Observer® XT5. O efeito dos antipsicóticos na interação social também foi avaliado 30 min após a administração dos mesmos (sem qualquer outro tratamento). Os resultados foram analisados por ANOVA/SNK. **Resultados:** Apenas sulpirida 10 mg/kg ($11,8 \pm 1,9$ s; $p < 0,05$) e risperidona 0,05 mg/kg ($5,8 \pm 4,6$ s; $p < 0,01$) diminuíram o tempo de interação social ($F_{6,43} = 3,78$) na comparação ao controle ($29,1 \pm 11,1$ s). MK801 diminuiu o tempo de interação social ($F_{7,56} = 5,61$), mas nenhum antipsicótico foi capaz de prevenir esse déficit ($p > 0,05$). **Conclusões:** Os dados sugerem que nenhum dos fármacos estudados, administrados agudamente, apresenta efeito significativo sobre o déficit de interação social induzido por antagonista NMDA em camundongos. Resultados como esse são úteis para subsidiar a discussão da superioridade de antipsicóticos atípicos no manejo de sintomas negativos e, em última análise, para a elucidação do custo-benefício do uso de diferentes antipsicóticos. A complementação da análise requer o estudo de outras doses dos fármacos, de fármacos antipsicóticos aqui não representados, da administração sub-crônica ou crônica e, sobretudo, da avaliação da validade preditiva do modelo.

Palavras-chave: esquizofrenia, antipsicóticos típicos e atípicos, sintomas negativos, déficit de interação social.

ABSTRACT

Nearly 60 years after the introduction of the first antipsychotic on psychiatric therapy, there are still questions about the effectiveness of antipsychotics in treating positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia. The drugs used to treat schizophrenia are classified into typical and atypical; atypical drugs are markedly more expensive, but it is argued that the cost is justified by better management of negative symptoms, improvement in quality of life and is recovered in part by reduced frequency of hospitalization. However, results of clinical studies are controversial regarding the alleged advantages of atypical and preclinical data are scarce. Social interaction withdrawal (SIW) in rodents induced by NMDA receptor antagonists has face validity for negative symptoms of schizophrenia. **Purpose:** The aim of this study was to compare the effects of typical and atypical antipsychotics (and among themselves) on the SIW induced by MK801 in mice. **Methods:** CF1, adult (sixty days) albino mice were used. For assessment of locomotion (n=10-11) activity cages were used and the number of crossings was recorded. Mice were kept in reverse light cycle for 2 weeks; 48 and 24 hours before testing, animals were submitted individually to adaptation session for 10 min. On the test day, mice (n= 8 pairs) were treated i.p with antipsychotics and after 30 min saline or MK801. 30 min after the last treatment, animals were placed in interaction box in pairs with an unfamiliar partner which received the same drug treatment. The test was filmed for 10 min and social interaction analyzed and quantified using the software The Observer® XT5. The effect of antipsychotics on social interaction was also evaluated 30 min after their administration (without any other treatment). Results were analyzed by ANOVA/SNK. **Results:** Only sulpiride 10 mg/kg (11.8 ± 1.9 s, $p < 0.05$) and risperidone 0.05 mg/kg (5.8 ± 4.6 s, $p < 0.01$) decreased social interaction time ($F_{6,43} = 3.78$) compared with controls (29.1 ± 11.1 s). MK801 reduced the social interaction time ($F_{7, 56} = 5.61$), but none antipsychotic was able to prevent this deficit ($p > 0.05$). **Conclusions:** Our data suggest that none of the drugs studied, administered acutely, has a significant effect on social interaction withdrawal induced by NMDA antagonists in mice. Such results are useful to support the discussion of the superiority of atypical antipsychotics in the management of negative symptoms and, ultimately, to elucidate the cost-effectiveness of using different antipsychotics. The enrichment of the analysis requires the study of other drug doses, antipsychotic drugs that were not represented here, sub-chronic or chronic administration, and especially the evaluation of the predictive validity of this model.

Keywords: schizophrenia, typical and atypical antipsychotics, negative symptoms, social interaction withdrawal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Esquizofrenia.....	7
1.2 Hipóteses das Bases Neuroquímicas da Esquizofrenia.....	8
1.2.1 Hipótese Dopaminérgica da Esquizofrenia	8
1.2.2 Hipótese Glutamatérgica da Esquizofrenia	9
1.2.3 Hipótese Serotoninérgica da Esquizofrenia	9
1.3 Modelos Animais de Esquizofrenia	10
1.3.1 Modelos Animais de Sintomas Positivos	10
1.3.2 Modelos Animais de Sintomas Negativos	11
1.4 Antipsicóticos	12
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivos Específicos	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 RESULTADOS	18
5 DISCUSSÃO	21
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença caracterizada por desordem mental profunda, psicose (perda de contato com a realidade, alucinações, delírios e pensamento desordenado), além de déficits cognitivos e comprometimento em nível social (BECKER *et al.*, 2004). A prevalência da doença é estimada em 1% da população mundial, embora contraditoriamente percentuais menores e maiores já tenham sido discutidos. Nos Estados Unidos estima-se que 2,5 milhões de americanos sejam afetados pela doença; dentre estes, acredita-se que 1,7 milhões estejam sob tratamento medicamentoso (FRANK *et al.*, 2004). A manifestação inicial da doença ocorre em jovens, entre 15 e 25 anos, e em geral causa profundos danos na qualidade de vida profissional, intelectual e especialmente social dos pacientes (SZYMANSKI *et al.*, 1995).

A doença apresenta espectro amplo de manifestações que incluem sintomas positivos: alucinações, delírios, pensamento desorganizado; sintomas negativos: embotamento afetivo, isolamento social, tristeza, depressão; e sintomas cognitivos como prejuízos na memória, aprendizado, atenção e linguagem (ANDREASEN, 1994). Os prejuízos perceptíveis na cognição e memória parecem estar presentes mesmo antes do surgimento dos outros sintomas, sendo já precocemente manifestados nos pacientes.

Ainda não existem testes psiquiátricos definitivos para o diagnóstico da doença. Para estabelecer o diagnóstico de esquizofrenia os sintomas devem permanecer por pelo menos 6 meses e estarem associados a grave comprometimento de função social e intelectual (DSM IV, 2004). A dificuldade no diagnóstico da esquizofrenia deve-se principalmente às lacunas que ainda existem sobre o conhecimento da etiologia da doença. Alguns fatores de risco para desenvolvimento da doença já foram identificados como histórico familiar e complicações pré e pós- nascimento (hipóxia, exposição a toxinas); além disso, acredita-se que muitos fatores genéticos e epigenéticos conferem vulnerabilidade para o desenvolvimento da doença, embora não haja relação clara entre a presença de tais genes entre pessoas com potencial de risco e a manifestação clínica de sintomas (JONES, 1997).

Até o momento ainda não há cura para essa doença e, uma vez instalada, a esquizofrenia é marcada por alternância de exacerbação e regressão dos sintomas; porém, raramente o paciente volta a ter níveis normais de qualidade de vida. Para alguns psiquiatras, a persistência da doença e o agravamento dos sintomas mostram uma similaridade da esquizofrenia com algumas demências (ANDREASEN, 1994).

1.2 Hipóteses das Bases Neuroquímicas da Esquizofrenia

1.2.1 Hipótese Dopaminérgica da Esquizofrenia

A observação de que a administração de agonistas dopaminérgicos tais como anfetamina e apomorfina induziam um perfil de sintomas característicos da esquizofrenia, e que a administração de drogas antipsicóticas bloqueava esse efeito, principalmente pela ação sobre receptores D₂ deu origem à teoria dopaminérgica da esquizofrenia. Assim, foi proposto que os sintomas positivos seriam decorrentes da hiperestimulação de receptores D₂ devido a um excesso de dopamina.

Observações de que déficits cognitivos estão associados com o córtex pré-frontal e que em animais a depleção de dopamina produz redução das habilidades cognitivas levaram à hipótese de que os déficits cognitivos observados na doença estariam associados à hipofunção cortical desse neurotransmissor (DAVIS *et al.*, 1991). Uma reformulação foi feita na teoria dopaminérgica há alguns anos adicionando ao conceito de hiperfunção dopaminérgica acima discutido a idéia de que os sintomas negativos e cognitivos resultariam da hipofunção de receptores D₁ no córtex devido a um déficit na transmissão dopaminérgica (ABI-DARGHAM, 2004). Hoje, portanto, acredita-se que a hiperfunção dopaminérgica no sistema mesolímbico seja responsável pelos sintomas positivos enquanto que a hipofunção dopaminérgica no sistema mesocortical leve aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. Portanto, a modulação de dopamina nessas áreas desempenha papel essencial na fisiopatologia da doença. (ABI-DARGHAM, 2004; HOWES e KAPUR, 2009).

1.2.2 Hipótese Glutamatérgica da Esquizofrenia

O envolvimento da neurotransmissão glutamatérgica na esquizofrenia é uma das principais teorias aceitas atualmente para explicar as bases neuroquímicas da doença (CARLSSON, 1997). A origem dessa hipótese é baseada na observação de que a fenciclidina, um antagonista não competitivo de receptores glutamatérgicos NMDA, pode induzir um quadro de psicose muito similar àquele observado na esquizofrenia (JAVITT e ZUKIN, 1991). Na clínica observa-se ainda que a administração de fenciclidina em voluntários saudáveis pode causar quadros de psicose transitória, assim como exacerbar sintomas de psicose em pacientes esquizofrênicos (JAVITT e ZUKIN, 1991).

Outras evidências sugerem que os receptores NMDA participam da modulação da doença. Estudos “*post mortem*” com pacientes esquizofrênicos identificaram anormalidades na expressão de receptores NMDA no córtex pré-frontal, região envolvida com sintomas negativos e cognitivos da doença (AKBARIAN *et al.*, 1996; DRACHEVA *et al.*, 2001).

1.2.3 Hipótese Serotoninérgica da Esquizofrenia

A primeira evidência sobre o envolvimento dos receptores serotoninérgicos na esquizofrenia foi resultado da observação de que a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), uma droga com estrutura similar à da serotonina e com grande afinidade pelos receptores 5HT_{2A}, possui propriedades alucinógenas, induzindo efeitos similares a alguns dos sintomas da esquizofrenia. Assim como LSD, psilocina e psilocibina, substâncias alucinógenas presentes em cogumelos também induzem alucinações e também agem no sistema serotoninérgico reforçando a proposição (WHITAKER *et al.*, 1981). Outras evidências serviram para embasar essa teoria como estudos “*post mortem*” que demonstraram redução de ligação de serotonina principalmente em receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2C} no córtex frontal de esquizofrênicos (PRALONG *et al.*, 2000).

Outra evidência indireta apoiando a idéia do envolvimento dos receptores serotoninérgicos na esquizofrenia surgiu da associação entre o perfil de afinidade e observações clínicas dos antipsicóticos atípicos. Comparando-se com antipsicóticos típicos que essencialmente ligam-se em receptores D_2 , os atípicos em sua maioria apresentam maior afinidade por receptores $5HT_{2A}$, o que pode estar associado ao seu menor potencial de causar sintomas extrapiramidais e seu maior efeito nos sintomas negativos (MELTZER, 2003).

1.3 Modelos Animais de Esquizofrenia

Os modelos animais utilizados na busca de novos alvos e/ou agentes terapêuticos para os transtornos psiquiátricos devem ser capazes de refletir aspectos da doença observados em humanos bem como representá-los em diferentes níveis (sintomatologia, etiologia, neurotransmissão).

Validade é uma característica essencial para todos os modelos animais utilizados na busca por novos alvos ou agentes terapêuticos e tradicionalmente é subdividida em validade preditiva, de face e de constructo (WILLNER, 1991). Para ter validade preditiva o modelo deve ser capaz de prever efeitos terapêuticos em humanos; para ter validade de face o modelo deve ser capaz de simular nos animais experimentais a sintomatologia presente em humanos; e, finalmente, para ter validade de constructo o modelo deve reproduzir as bases neurobiológicas da doença. Os modelos com validade de constructo são considerados os de mais alta fidelidade, já que reconstroem a etiologia e a patofisiologia da doença (KORNETSKY e MARKOWITZ, 1978). Para estudos pela busca de novas drogas e alvos terapêuticos o objetivo maior é usar modelos com validade preditiva que devem apresentar sensibilidade e seletividade para minimizar o aparecimento de resultados falsos positivos e negativos (PORSOLT, 2010).

1.3.1 Modelos Animais de Sintomas Positivos

Devido à dificuldade de modelar em animais experimentais sintomas positivos como alucinação, paranóias e delírios, os modelos animais para sintomas positivos da esquizofrenia em sua maioria avaliam comportamento estereotipado e agitação, comportamentos mais facilmente mensuráveis e que mimetizam o estado de comportamento observado nos pacientes (GEYER e ELLENBROEK, 2003).

Os modelos de estereotipia e agitação motora em sua grande maioria utilizam os agonistas dopaminérgicos como apomorfina e anfetamina, drogas que produzem agitação em doses moderadas e estereotipia em altas doses. Tais efeitos conferem a esses modelos certa validade de constructo, já que em pacientes esquizofrênicos observa-se que a ativação direta ou indireta de receptores dopaminérgicos pode exacerbar sintomas psicóticos. A agitação motora parece estar ligada aos receptores D₂ no núcleo acumbens, enquanto que a estereotipia envolve os mesmos receptores, porém no estriado (COSTALL *et al.*, 1982). Todos os antipsicóticos clássicos inibem a hiperlocomoção e a estereotipia induzida por anfetamina e tais observações reforçam a teoria do envolvimento da via dopaminérgica na esquizofrenia.

Os antagonistas de receptores NMDA de glutamato tais como fenciclidina, quetamina e dizocilpina (MK801) também são utilizados em modelos de sintomas positivos, já que também produzem um quadro de agitação e comportamento estereotipado. Além disso, essas drogas induzem em humanos delírios e alucinações psicóticas, o que dá o caráter de validade de face ao modelo (COYLE *et al.*, 2003). Os antipsicóticos típicos e atípicos podem reverter os sintomas gerados pelos antagonistas NMDA, porém, as doses requeridas são maiores do que aquelas que antagonizam os efeitos causados pelos agonistas dopaminérgicos (CASTAGNÉ, 2009). Estudos mostram que administração repetida de antipsicóticos pode reverter déficits causados pelos antagonistas glutamatérgicos, sendo um modelo promissor para a busca de novos antipsicóticos (SUN *et al.*, 2009).

1.3.2 Modelos Animais de Sintomas Negativos

Os sintomas negativos são os de maior dificuldade de manejo na clínica e alguns deles aparecem exclusivamente em humanos, o que os torna mais difíceis de serem estudados em modelos animais. Os modelos animais de sintomas negativos mais estudados são os de anedonia e déficit de interação social.

O modelo de interação social, inicialmente utilizado para avaliar ansiedade em roedores, vem ganhando cada vez mais importância na avaliação da atividade de antipsicóticos, utilizando administração aguda ou crônica de antagonistas NMDA, que causam déficit nesse comportamento (SAMS-DODD, 1999). Considera-se que as medidas de interação social em animais são diretamente análogas às medidas em humanos (POWELL e MIKAWA, 2006), por isso o crescente interesse no aperfeiçoamento e utilização desse teste. Existem alguns resultados contraditórios sobre a capacidade de antipsicóticos típicos e atípicos quando administrados crônica ou agudamente de reverterem os déficits causados por fenciclidina e MK801. A discussão desses dados será feita em momento posterior desse trabalho.

Sendo a interação social um sintoma marcante na doença e que traz grande limitação para a vida dos pacientes esquizofrênicos, o modelo de déficit de interação social com antagonistas glutamatérgicos permanece como uma ferramenta importante na busca e avaliação de novos antipsicóticos promissores na clínica (PORSOLT *et al.*, 2010).

1.4 Antipsicóticos

Os fármacos antipsicóticos são a base do tratamento da esquizofrenia. Os antipsicóticos de primeira geração, também chamados de típicos, são antagonistas de alta afinidade de receptores D₂ e são mais efetivos no manejo de sintomas psicóticos, porém apresentam alta incidência de graves efeitos adversos, como sintomas extrapiramidais e discinesia tardia (MIYAMOTO *et al.*, 2005). São representantes mais importantes dessa classe o haloperidol, a clorpromazina e a perfenazina. Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração entraram no mercado com a proposta de superioridade no que tange a eficácia, especialmente melhora dos sintomas negativos e a ausência de sintomas extrapiramidais (KANE *et al.*, 1988). Os antipsicóticos de segunda geração diferem farmacologicamente dos de primeira pela sua baixa afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₂ e pela alta afinidade por receptores de outras vias neuronais como os de serotonina e noradrenalina (MIYAMOTO *et al.*, 2005). São representantes dessa classe clozapina, risperidona, olanzapina, sulpirida e quetiapina.

A superioridade dos antipsicóticos atípicos em termos de indução de efeitos adversos vem sendo questionada em muitos estudos em função da propensão ao ganho de peso e alterações no metabolismo de lipídios e glicose que esses medicamentos provocam (HENDERSON *et al.*, 2005; KORO *et al.*, 2002). Além disso, as evidências de superioridade desses agentes em relação aos típicos não têm sido claramente demonstradas nos estudos clínicos (LEUCHT *et al.*, 2003), à exceção de clozapina que vem sendo considerada tratamento de escolha em pacientes refratários a outros antipsicóticos, apesar dos eventos adversos graves que pode causar como agranulocitose (que limita seu uso em algumas situações) (WAHLBECK *et al.*, 1999; TUUNAINEN *et al.*, 2002).

Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) e Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS) foram os maiores estudos clínicos já realizados com o objetivo de comparar os antipsicóticos típicos e atípicos. O CATIE foi um extenso estudo realizado nos Estados Unidos que contou com 1493 pacientes com esquizofrenia crônica, que foram tratados e avaliados durante 18 meses de tratamento. Os resultados surpreendem, pois 74% dos pacientes abandonam o tratamento antes dos 18 meses, seja pela ineficácia no tratamento ou pelo surgimento de efeitos colaterais indesejados. Além disso, a eficácia de perfenazina, o agente típico utilizado, mostrou ser semelhante à quetiapina, risperidona e ziprasidona. Olanzapina foi o antipsicótico associado ao maior ganho de peso e alteração no metabolismo de glicose e lipídios (LIEBERMAN *et al.*, 2005).

O CUtLASS realizado no Reino Unido também mostrou resultados similares, apontando que em geral os novos antipsicóticos testados no estudo (risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida e zotepina) não eram superiores aos de primeira geração (clorpromazina, haloperidol, flufenazina, sulpirida, flupentixol e loxapina) quanto à eficácia e tolerabilidade (JONES *et al.*, 2006). Além desses estudos, recentemente Tandon *et al.* (2008) realizaram uma extensa revisão na literatura a fim de avaliar novos dados de estudos clínicos que comparassem os agentes antipsicóticos. O estudo revelou que os antipsicóticos de segunda geração, apesar de serem considerados superiores no manejo de sintomas negativos, não foram consistentemente mais efetivos que os de primeira na melhora de tais sintomas, tampouco na melhora de sintomas cognitivos e depressivos. A pequena superioridade encontrada foi em relação à baixa incidência de sintomas extrapiramidais e discinesia, além de clozapina ter apresentado certa superioridade no tratamento de pacientes refratários.

Além de avaliar a eficácia clínica os atuais estudos psiquiátricos buscam avaliar o impacto que a nova terapêutica para a esquizofrenia trouxe para os gastos em saúde pública. Nos Estados Unidos, por exemplo, os gastos com risperidona, olanzapina e quetiapina somam 71% dos 10,5 bilhões de dólares gastos com medicamentos antipsicóticos no sistema de saúde (IMS HEALTH, 2006). No Brasil, um estudo mostrou que entre 1999 e 2005 os gastos do SUS para prover um ano de terapia com antipsicóticos típicos e acompanhamento psicossocial variavam por dia entre US\$ 1,74 a US\$ 4,84 por paciente e quando se utilizavam atípicos na terapia o valor aumentava para US\$ 10,23 a US\$ 14,48 (AGUIAR, 2008).

Devido à contraditoriedade dos resultados nos estudos de eficácia clínica acima descritos, aliada à escassez de dados em modelos animais na literatura e à falta de clareza nos resultados disponíveis, justifica-se a comparação dos efeitos de antipsicóticos típicos e atípicos em modelos animais de sintomas negativos de esquizofrenia, com óbvias implicações tanto para o tratamento quanto para as considerações de farmacoeconomia pertinentes.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral desse trabalho foi comparar o efeito da administração aguda de antipsicóticos típicos e atípicos no modelo de déficit de interação social em camundongos.

2.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos desse trabalho foram:

- a) Avaliar o efeito da administração aguda de antipsicóticos típicos e atípicos na atividade locomotora;
- b) Comparar o efeito da administração aguda de antipsicóticos típicos e atípicos no modelo de interação social em camundongos;
- c) Avaliar o efeito da administração aguda de antipsicóticos típicos e atípicos na prevenção do déficit de interação social induzido por MK801.

3 METODOLOGIA

Animais: Foram usados camundongos albinos machos adultos (60 dias), da linhagem CF1, pesando entre 40 e 50 g, provenientes da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS). Os animais foram mantidos à temperatura de 22°C e ciclo claro/escuro de 12 horas. Os animais tiveram livre acesso a água e comida. Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Drogas: Clozapina, sulpirida e clorpromazina foram obtidas da Sigma Chemical Co. , risperidona da Janssen-Cilag, MK801 da RBI. Haloperidol foi utilizado da forma comercial Haldol® (Janssen Farmacêutica Ltda), olanzapina da forma comercial Zyprexa® IM (Eli Lilly).

No preparo das soluções clozapina e risperidona foram dissolvidas em HCl 0,1 N e o pH das soluções ajustado para 6,0 com NaOH 1N. Haloperidol, sulpirida, olanzapina e MK-801 foram dissolvidos em água destilada. Clorpromazina foi dissolvida em solução salina. Todas as drogas foram administradas por via intraperitoneal, em um volume de 0,1 mL/10 g de peso corporal.

Seleção das doses utilizadas: As doses dos antipsicóticos utilizadas, bem como a dose de MK-801 foram escolhidas baseadas em revisão da literatura e avaliadas em experimentos piloto. As doses utilizadas foram aquelas que não alteraram atividade exploratória e locomotora.

Avaliação da Atividade Locomotora: A atividade locomotora foi avaliada segundo de Moura Linck *et al.* (2008). Foram utilizadas caixas de atividade locomotora provenientes da Albarsch Electronic Equipments com as dimensões 45 x 25 x 20 cm. As caixas são equipadas com quatro fotocélulas dispostas paralelamente que contam automaticamente o número de cruzamento dos animais. Os animais receberam o tratamento com antipsicóticos e 30 minutos depois foram colocados nas caixas de atividade locomotora, onde o número de cruzamentos foi contado durante 15 minutos. Os primeiros 5 minutos dentro da caixa foram considerados atividade exploratória, enquanto que os 10 minutos finais foram considerados atividade locomotora.

Interação Social: O método foi baseado em de Moura Linck *et al.* (2008). Grupos de 8 animais (grupo familiar) foram acondicionados em caixas moradia e mantidos em sala climatizada com ciclo claro/escuro reverso por duas semanas antes do teste. Para o experimento de avaliação aguda da atividade dos antipsicóticos os animais foram ambientados nas caixas 24 horas antes do teste, sendo colocados sozinhos durante 10 minutos. Para o experimento de avaliação do déficit de interação social com MK 801 os animais foram ambientados nas caixas 24 e 48 horas antes do teste, sendo colocados sozinhos durante 10 minutos.

A caixa do teste consiste em uma caixa de acrílico sem tampa com as dimensões 25 x 20 x 20 cm. No dia do teste os animais foram colocados na caixa de interação social em pares com um parceiro não familiar e de peso corporal compatível e de mesmo grupo de tratamento. A duração do teste foi de 10 minutos e durante o experimento os animais foram filmados sendo o tempo de interação social analisado e quantificado utilizando-se o software The Observer® XT5 (Noldus Information Technology, Wageningen, Holanda). O comportamento de cheirar o parceiro foi considerado como parâmetro para a medida de interação social.

Para o teste de avaliação da atividade aguda dos antipsicóticos sobre a interação social, os tratamentos foram administrados 30 minutos antes de os animais serem colocados nas caixas. Para o teste de avaliação do déficit por MK801 os animais foram tratados com antipsicóticos e 30 minutos depois receberam MK801. Os animais foram então colocados nas caixas 30 minutos depois da administração de MK-801.

Análise Estatística: Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida de Student-Newman-Keuls para avaliar os resultados dos testes de atividade locomotora e de interação social. Foi utilizado o programa de estatística Graph-Pad Prism e foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Os resultados do teste de atividade locomotora espontânea são mostrados na Figura 1. Haloperidol (0,125 mg/kg), clorpromazina (1,0 mg/kg), clozapina (2,0 mg/kg), sulpirida (10,0 mg/kg), risperidona (0,05 mg/kg) e olanzapina (0,20 mg/kg) não alteraram significativamente a atividade locomotora dos animais ($F_{6,75} = 2,13$, $p > 0,05$).

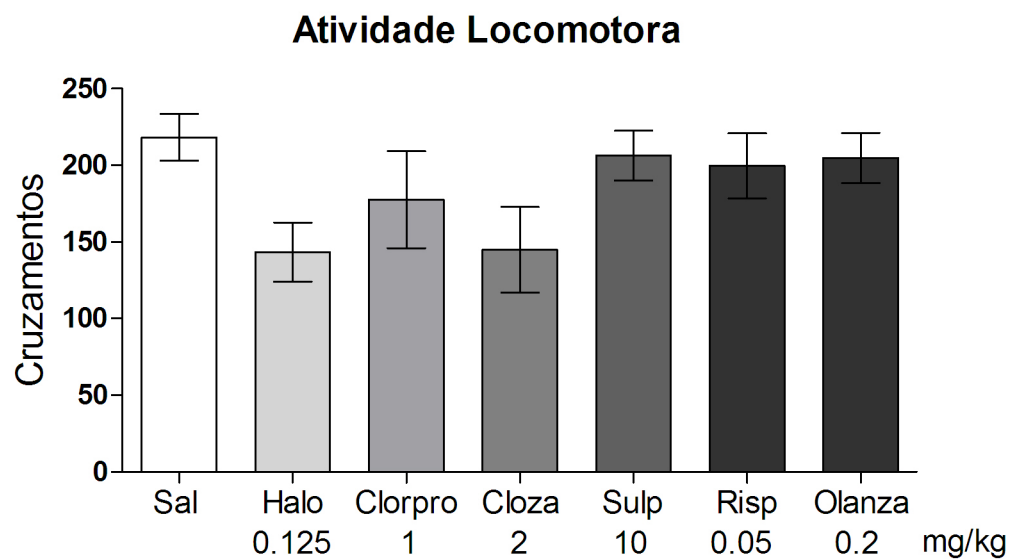


Fig 1. Efeito de antipsicóticos na atividade locomotora espontânea em camundongos. Sal = salina, Halo = haloperidol, Clorpro = clorpromazina, Cloza = clozapina, Sulp = sulpirida, Risp = risperidona, Olanza = olanzapina. $n = 10-11$. Média \pm E.P.M. ANOVA/SNK.

A figura 2 mostra o efeito da administração aguda dos antipsicóticos no teste de interação social. Sulpirida e risperidona causaram uma redução no tempo de interação social ($F_{6,43} = 3,78$, $p < 0,05$).

Interação Social - Agudo

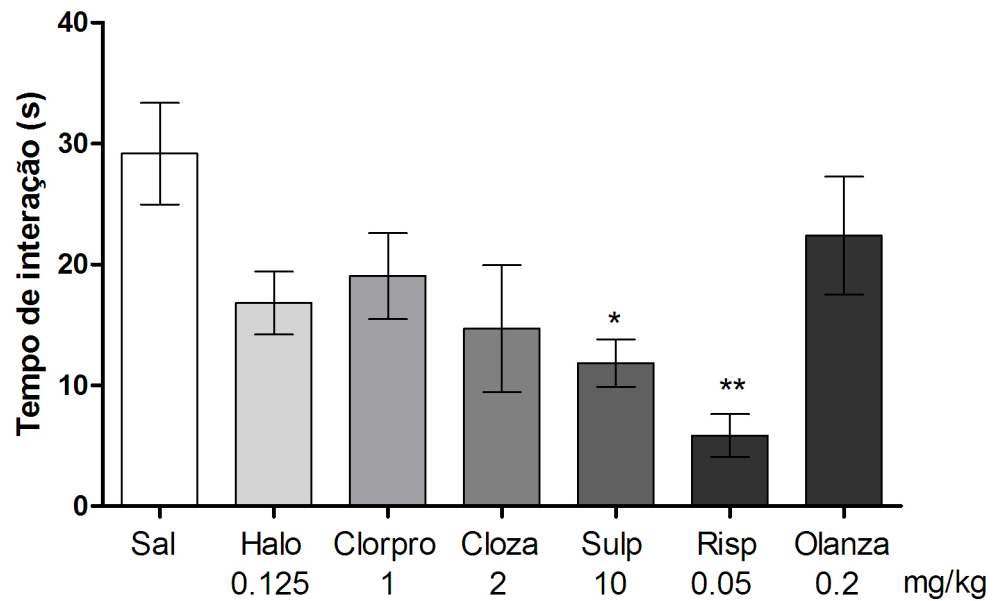


Fig 2. Efeito de antipsicóticos no teste de interação social em camundongos. Sal = salina, Halo = haloperidol, Clorpro = clorpromazina, Cloza = clozapina, Sulp = sulpirida, Risp = risperidona, Olanza = olanzapina. n = 8 pares. Média ± E.P.M. *=p<0,05, **=p<0,01 comparado com salina. ANOVA/SNK.

Como pode ser observado na figura 3, MK801 (0,3 mg/kg) reduziu significativamente o tempo de interação social ($F_{7,56} = 5,61$, $p < 0,05$). O pré-tratamento com os antipsicóticos, típicos ou atípicos, não foi capaz de prevenir o déficit de interação social causado por MK801.

Déficit de Interação Social por MK801

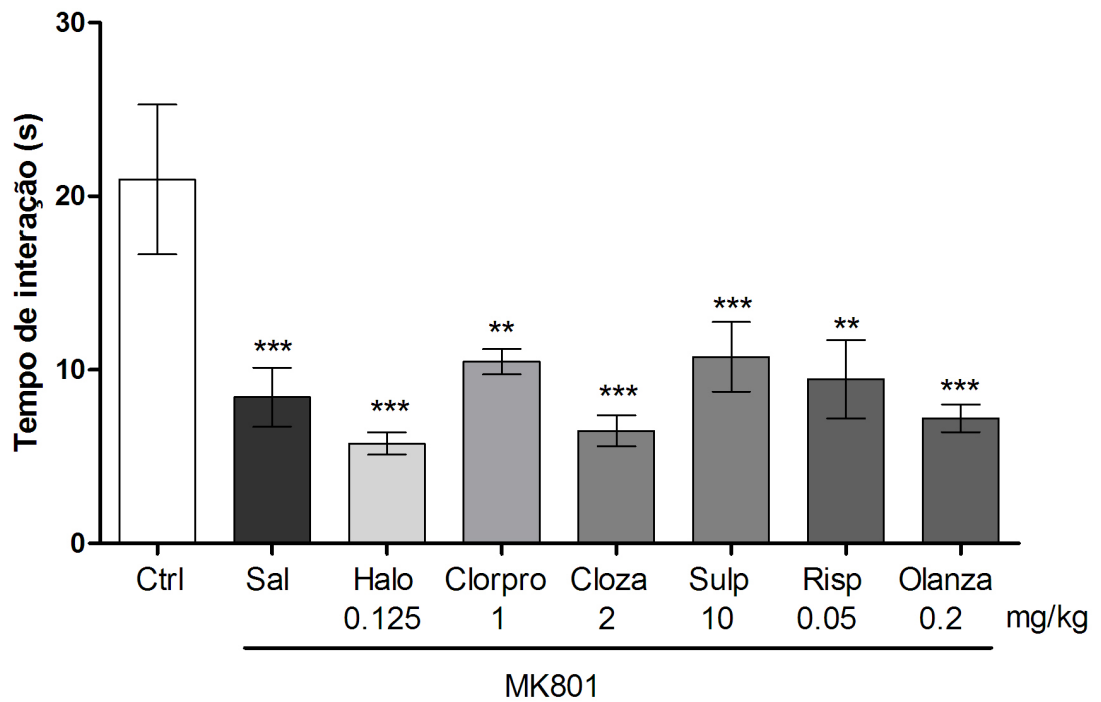


Fig 3. Efeito de antipsicóticos no déficit de interação social por MK801 em camundongos. Sal = salina, Halo = haloperidol, Clorpro = clorpromazina, Cloza = clozapina, Sulp = sulpirida, Risp = risperidona, Olanza = olanzapina. n = 8 pares. Média \pm E.P.M. **= $p < 0,01$, ***= $p < 0,001$ comparado com salina. ANOVA/SNK.

5 DISCUSSÃO

Corbett *et al.* (1993) demonstraram que os antipsicóticos típicos em geral reduzem o comportamento social em ratos, enquanto os atípicos aumentam. Tal estudo mostrou que o tratamento com haloperidol ou clorpromazina não aumenta o tempo de interação social, enquanto que clozapina e risperidona aumentaram tal parâmetro. De Moura Linck *et al.* (2008) também demonstraram que clozapina aumentou o tempo de interação social em camundongos após tratamento agudo. Contraditoriamente, outro estudo com a mesma dose relata que o tratamento agudo com clozapina reduziu a interação social (SAMS-DODD *et al.*, 1996).

Neste trabalho o tratamento agudo com sulpirida (10 mg/kg) e risperidona (0,04 mg/kg) causou uma redução na interação social. A classificação de sulpirida como antipsicótico típico ou atípico ainda é controversa. Alguns autores consideram que sulpirida possui características de antipsicótico típico (antagonismo seletivo de receptores D₂), embora em baixas doses sulpirida possua propriedades antipsicóticas semelhantes aos antipsicóticos atípicos (SOARES *et al.*, 1999; STAHL, 2008). Essas características contribuem para os dados experimentais contraditórios encontrados para esse antipsicótico, já que como antipsicótico atípico seria esperada superioridade quanto aos seus efeitos em modelos experimentais de sintomas negativos.

A redução da interação social causada pela administração aguda de risperidona (0,05 mg/kg) pode ser atribuída ao potencial de sedação que esse antipsicótico apresenta. Apesar de esse potencial ser considerado leve em humanos, um estudo com o objetivo de avaliar o potencial de sedação de antipsicóticos típicos e atípicos (RICHELSON *et al.*, 2000) mostrou que risperidona apresenta afinidade moderada por receptores centrais de histamina H₁, inclusive maior do que a apresentada por quetiapina e haloperidol. Os dados gerados neste estudo sugerem que apesar de risperidona não ser considerado o antipsicótico com maior poder de sedação, essa propriedade farmacológica merece ser melhor avaliada em modelos animais, bem como no tratamento clínico dos pacientes.

A administração aguda de antagonistas de receptores NMDA, tais como MK801, induz em roedores comportamentos que podem ser associados a sintomas positivos (hiperlocomoção), cognitivos (déficits de memória de trabalho) e negativos (déficit de interação social), enquanto que os agonistas dopaminérgicos podem simular apenas os

sintomas positivos característicos da doença (POWELL e MIYAKAWA, 2006). Considera-se que a exposição aguda aos antagonistas de receptores NMDA represente o modelo farmacológico mais completo e abrangente de esquizofrenia em animais (MANAHAN-VAUGHAN *et al.*, 2008).

Outros estudos de déficit de interação social por MK801 relatam que MK801 nas doses de 0,3 e 0,4 mg/kg induziu um aumento da atividade locomotora dos animais (RUNG *et al.*, 2005a; DE MOURA LINCK *et al.*, 2008). Com um aumento significativo de atividade motora, pode-se argumentar que os animais tendem a explorar mais o ambiente e assim despendem menos tempo interagindo com o parceiro. No entanto, admite-se que o modelo parece refletir, sim, a interação social, usada também para caracterizar efeitos ansiolíticos de drogas. Se o aumento da locomoção fosse responsável pela diminuição da interação, antipsicóticos (típicos e atípicos) capazes de reverter a hiperlocomoção induzida por MK801 em doses maiores também reverteriam o déficit de interação social induzido por MK801, o que não é o caso.

O déficit de interação social é um dos sintomas negativos mais marcantes da esquizofrenia (RUNG *et al.*, 2005a), e os modelos animais que utilizam antagonistas glutamatérgicos tais como fenciclidina e MK801 para modular tal sintoma vêm sendo cada vez mais explorados (SAMS-DODD, 1996; QUIAO *et al.*, 2001; MORIMOTO *et al.*, 2002; RUNG *et al.*, 2005b; DE MOURA LINCK *et al.*, 2008). Nesse estudo, usando-se MK801 para induzir o déficit de interação social, nenhum dos antipsicóticos (típicos ou atípicos) testados, administrados agudamente, foi capaz de prevenir o déficit de interação social induzido por MK801.

Neste estudo, a ineficácia da clozapina em reverter o déficit de interação social causado por MK801 é compatível com outros estudos prévios (RUNG *et al.*, 2005a; DE MOURA LINCK *et al.*, 2008). No entanto, Quiao *et al.*, (2001) demonstraram que clozapina reverte o déficit de interação social induzido por fenciclidina quando administrada por 14 dias antes do teste. Esse resultado pode ser devido às diferenças na duração do tratamento e ainda pelo fato de MK801 ser um antagonista puro de receptores NMDA, enquanto que fenciclidina e quetamina também atuam em receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (KAPUR e SEEMAN, 2002; STONE *et al.*, 2007). Interessantemente, outro estudo demonstrou que clozapina foi capaz de reverter o déficit de interação social causado por MK801 quando administrada por via oral, uma hora antes do teste (MORIMOTO *et al.*, 2002).

Além de clozapina, os outros antipsicóticos atípicos testados não preveniram o déficit de interação social induzido por MK801. Os dados na literatura são bastante contraditórios quanto ao potencial dos antipsicóticos em prevenir os déficits de interação social causados por antagonistas glutamatérgicos. Sulpirida, por exemplo, previne agudamente os déficits causados por MK801 (DE MOURA LINCK *et al.*, 2008), porém olanzapina quando administrada agudamente não demonstra perfil semelhante (MORIMOTO *et al.*, 2002). Os dados referentes à risperidona também apresentam certa contraditoriedade, pois já se demonstrou que risperidona apresenta efeitos modestos sobre o déficit de interação social (CORBETT *et al.*, 1993), bem como ausência total de efeito sobre esse mesmo parâmetro (MORIMOTO *et al.*, 2002; BECKER *et al.*, 2004).

Neste trabalho as doses de antipsicóticos selecionadas para os testes de atividade locomotora e de interação social foram baseadas em revisão da literatura. Além disso, apenas as doses que não alteraram a locomoção dos animais foram utilizadas no teste de interação social. Para uma avaliação mais completa e rigorosa da atividade dos antipsicóticos nos modelos testados, a avaliação de diferentes doses de cada antipsicótico seria desejável.

Deve-se ressaltar também que apesar das divergências a respeito do início da ação antipsicótica, observa-se que a resposta aos medicamentos é observada na clínica com um atraso de duas a três semanas pelos psiquiatras. Acredita-se que as sutis melhoras percebidas nos pacientes antes desse período são decorrentes da ação inespecífica dos antipsicóticos principalmente sobre agitação e excitação (KAPUR *et al.*, 2005). Portanto, a ausência de efeitos dessas drogas *per se* em aumentarem o tempo de interação social e/ou a incapacidade de prevenir déficits induzidos por antagonistas de receptores NMDA não devem ser considerados resultados definitivos. Estudos sub-crônicos e crônicos devem ser realizados para que se avalie com mais critério os reais benefícios dessas drogas em relação aos sintomas negativos da esquizofrenia.

O uso de modelos animais em farmacologia pré-clínica é essencial para a compreensão do mecanismo de ação das drogas antipsicóticas, bem como para o desenvolvimento de antipsicóticos com novos perfis. O conhecimento ainda limitado em relação aos processos patológicos que delimitam doenças complexas como esquizofrenia e depressão dificulta o desenvolvimento de modelos animais mais completos para estudo de distúrbios psiquiátricos. O modelo de déficit de interação social induzido por antagonistas de receptores NMDA é considerado um modelo de sintoma negativo de esquizofrenia com validade de face e certa validade de constructo, já que há evidências do envolvimento da

modulação glutamatérgica na esquizofrenia. Em vista disso, esse modelo é bem aceito para estudos de sintomas negativos e vem sendo cada vez mais empregado no estudo de novos alvos terapêuticos.

Esse trabalho demonstrou que em condições agudas de tratamento nenhum dos antipsicóticos típicos ou atípicos foi capaz de aumentar o tempo de interação social nos animais, e que pelo contrário esta foi prejudicada com sulpirida e risperidona. Além disso, nenhum antipsicótico foi capaz de prevenir o déficit de interação social causado por MK801. Esses resultados não são completamente surpreendentes, visto que os dados clínicos ainda estão longe de serem definitivos quanto a superioridade dos antipsicóticos de segunda geração. Pelo contrário, os maiores ensaios clínicos já realizados não identificaram superioridade de antipsicóticos atípicos no manejo dos sintomas negativos, um dos maiores desafios existentes no tratamento dessa doença. Em realidade, a congruência entre os dados clínicos e os aqui obtidos reforçam a validade de predictabilidade do modelo. Resultados como esse são úteis para subsidiar a discussão da superioridade de antipsicóticos atípicos no manejo de sintomas negativos e, em última análise, para a elucidação do custo-benefício do uso de diferentes antipsicóticos.

REFERÊNCIAS

ABI-DARGHAM, A. Do we still believe in the dopamine Hypothesis? New data bring new evidence. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 7, n. 1, p. S1-S5, 2004.

AGUIAR, M.T.A. Evolução dos gastos federais com antipsicóticos atípicos no SUS: de 1999 a 2005. 2008. 51f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Católica de Santos, Santos.

AKBARIAN, S.; SUCHER, N.J.; BRADLEY, D.; TAFAZZOLI, A.; TRINH, D.; HETRICK, W.P.; POTKIN, S.G.; SANDMAN, C.A.; BUNNEY JR, W.E.; JONES, E.G. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. **J Neurosci**, v. 16, p. 19-30, 1996.

ANDREASEN, N.J.C. The mechanisms of schizophrenia. **Curr Opin Neurobiol**, v. 2, n. 2, p. 245-251, 1994.

BECKER, A.; GRECKSCH, G. Ketamine-induced changes in rats behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 28, p. 1267-77, 2004.

CARLSSON, A.; HANSSON, L.O.; WATERS, N.; CARLSSON, M.L. Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. **Life Sci**, v. 61, p. 75-94, 1997.

CASTAGNÉ, V.; MOSER, P.C.; PORSOLT, R.D. Preclinical behavioral models for predicting antipsychotic activity. **Adv Pharmacol**, v. 57, p. 381-418, 2009.

CORBETT, R.; HARTMAN, H.; KERMAN, L.L.; WOODS, A.T.; STRUPCZEWSKI, J.T.; HELSLEY, G.C. Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 45, n. 1, p. 9-17, 1993.

COSTALL, B.; DOMENEY, A.M.; NAYLOR, R.J. Behavioural and biochemical consequences of persistent overstimulation of mesolimbic dopamine systems in the rat. **Neuropharmacol**, v. 21, p. 327-335, 1982.

COYLE, J.T.; TSAI, G.; GOFF, D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1003, p. 318-327, 2003.

DAVIS, K.L.; KAHN, R.S.; KO, G.; DAVIDSON, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. **Am J Psychiatry**, v. 148, p. 1474-1486, 1991.

DE MOURA LINCK, V.; HERRMANN, A.P.; GOERCK, G.C.; IWU, M.M.; OKUNJI, C.O.; LEAL, M. B.; ELISABETSKY, E. The putative antipsychotic alstonine reverses social interaction withdrawal in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 1449-52, 2008.

DRACHEVA, S.; MARRAS, S.A.; ELHAKEM, S.L.; KRAMER, F.R.; DAVIS, K.L.; HAR-OUTUNIAN, V. N-methyl-D-aspartic acid receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 158, p. 1400-1410, 2001.

DSM–IV Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4^a ed. Texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2002.

FRANK, R.G.; BERNDT, E.R.; BUSCH, A.B.; LEHMAN, A.F. Quality-Constant “Prices” For The Ongoing Treatment Of Schizophrenia: An Exploratory Study. **Q Rev Econ Finance**, v. 44, n.3, p. 390-409, 2004.

GEYER, M.A.; ELLENBROEK, B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 27, p.1071-1079, 2003.

HENDERSON, D.C.; CAGLIERO, E.; COPELAND, P.M.; BORBA, C.P.; EVINS, E.; HAYDEN, D.; WEBER, M.T.; ANDERSON, E.J.; ALLISON, D.B.; DALEY, T.B.; SCHOENFELD, D.; GOFF, D.C. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. **Arch Gen Psychiatry**, v.62, n. 1, p. 19-28, 2005.

HOWES, O.D.; KAPUR, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. **Schizop Bull**, v. 35, n. 3, p. 549-562, 2009.

IMS HEALTH. Top Line Industry Data [IMS Web site], [http://www.](http://www.imshealth.org)

[imshealth.org](http://www.imshealth.org). Accessed March 28, 2006.

JAVITT, D.C.; ZUKIN, S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 148, p. 1301-1308, 1991.

JONES, P. The early origins of schizophrenia. **Br Med Bull**, v. 53, n. 1, p. 135-55, 1997.

JONES, P.B.; BARNES, T.R.; DAVIES, L.; DUNN, G.; LLOYD, H.; HAYHURST, K.P.; MURRAY, R.M.; MARKWICK, A.; LEWIS, S.W. Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation. Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 10, p. 1079-87, 2006.

KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. **Arch Gen Psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 789-96, 1988.

KAPUR, S.; SEEMAN, P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5HT2 receptors implications for models of schizophrenia. **Mol Psychiatry**, v. 7, n. 8, p. 837-44, 2002.

KAPUR, S.; ARENOVICH, T.; AGID, O.; ZIPURSKY, R.; LINDBORG, S.; JONES, B. Evidence for Onset of Antipsychotic Effects Within the First 24 Hours of Treatment. **Am J Psychiatry**, v. 162, n. 5, p. 939-946, 2005.

KORNETSKY, C.; MARKOWITZ, R. Animal models of schizophrenia. **Psychopharmacology: A Generation of Progress**. New York, Raven Press, pp 583-593

KORO, C.E.; FEDDER, D.O.; L'ITALIEN, G.J.; WEISS, S.; MAGDER, L.S.; KREYENBUHL, J.; REVICKI, D.; BUCHANAN, R.W. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. **Arch Gen Psychiatry**, v. 59, n. 11, p. 1021-6, 2002.

LEUCHT, S.; WAHLBECK, K.; HAMANN, J.; KISSLING, W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 361, n. 9369, p. 1581-9, 2003.

LIEBERMAN, J.A.; STROUPS, T.S.; MCEVOY, J.P.; SWARTZ, M.S.; ROSENHECK, R.A.; PERKINS, D.O.; KEEFE, R.S.E.; DAVIS, C.E.; LEBOWITZ, B.D.; SEVERE, J.; HSIAO, J.K. T. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **N Engl J Med**, v. 353, n. 12, p. 1209-1223, 2005.

LIEBERMAN, J.A.; BYAMASTER, F.P.; MELTZER, H.Y.; DEUTCH, A.Y.; DUNCAN, G.E.; MARX, C.E.; APRILLE, J.R.; DWYER, D.S.; LI, X.M.; MAHADIK, S.P.; DUMAN, R.S.; PORTER, J.H.; MODICA-NAPOLITANO, J.S.; NEWTON SS, CSERNANSKY, J.G. Antipsychotic Drugs: Comparison in Animal Models of Efficacy, Neurotransmitter Regulation and Neuroprotection. **Pharmacol Rev**, v. 60, n. 3, p. 358-403, 2008.

MANAHAN-VAUGHAN, D.; VON HAEBLER, D.; WINTER, C.; JUCKEL, G.; HEINEMANN, U. A Single Application of MK801 Causes Symptoms of Acute Psychosis, Deficits in Spatial Memory, and Impairment of Synaptic Plasticity in Rats. **Hippocampus**, v. 18, p. 125-134, 2008.

MELTZER, H.Y.; LI, Z.; KANEDA, Y.; ICHIKAWA, J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 27, n. 7, p. 1159-1172, 2003.

MIYAMOTO, S.; DUNCAN, G.E.; MARX, C.E.; LIEBERMAN, J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. **Mol Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 79-104, 2005.

MORIMOTO, T.; HASHIMOTO, K.; YASUMATSU, H.; TANAKA, H.; FUJIMURA, M.; KURIYAMA, M.; KIMURA, K.; TAKEHARA, S.; YAMAGAMI, K. Neuropharmacological profile of a novel potential atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-(4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzo-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine maleate). **Neuropsychopharmacol**, v. 26, n. 4, p. 456-467, 2002.

PORSOLT, R.D.; MOSER, P.C.; CASTAGNÉ, M.V. Behavioral Indices In Antipsychotic Drug Discovery. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 333, n.3, p.632-8, 2010.

POWELL, C.M.; MIYAKAWA, T. Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder? **Biol Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1198-207, 2006.

PRALONG, D.; TOMASKOVIC-CROOK, E.; OPESKIN, K.; COPOLOV, D.; DEAN, B. Serotonin(2A) receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 44, n. 1, p. 35-45, 2000.

QUIAO, H.; NODA, Y.; KAMEI, H.; FURUKAWA, H.; MIURA, H.; KAYUAKAWA, Y.; OHTA, T.; NABESHIMA, T. Clozapine, but not haloperidol, reverses social behavior deficit in mice during withdrawal from chronic phencyclidine treatment. **Neuropharmacol and Neurotox**, v. 12, n. 1, p. 11-15, 2001.

RICHELSON, E.; SOUDER, T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation antipsychotics. **Life Sci**, v. 24, n. 68, p. 29-39, 2000. .

SAMS-DODD, F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. **Behav Pharmacol**, v. 7, p. 3-23, 1996.

SAMS-DODD, F. Phencyclidine in the social interaction test: an animal model of schizophrenia with face and predictive validity. **Rev Neurosci**, v. 10, p. 59-90, 1999.

SOARES, B.G.O.; FENTON, M.; CHUE, P. **Sulpiride for schizophrenia (Cochrane Review)**. The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.

STAHL, S.M. **Antipsychotics and mood stabilizers: Stahl's essential psychopharmacology**. 3^a ed. Cambridge University Press: Nova York, 2008.

STONE, J.M.; MORRISON, P.D.; PILOWSKY, L.S. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review. **J Psychopharmacol**, v. 21, n. 4, p. 440-52, 2007.

SUN, T.; HU, G.; LI, M. Repeated antipsychotic treatment progressively potentiates inhibition on phencyclidine-induced hyperlocomotion, but attenuates inhibition on amphetamine-induced hyperlocomotion: Relevance to animal models of antipsychotic drugs. **Eur J Pharmacol**, v. 602, p. 334-342, 2009.

SZYMANSKI, S.; LIEBERMAN, J.A.; ALVIR, J.M.; MAYERHOFF, D.; LOEBEL, A.; GEISLER, S.; CHAKOS, M.; KOREEN, A.; JODY, D.; KANE, J. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biological indexed in first-episode schizophrenic patients. **Am J Psychiatry**, v. 152, n. 5, p. 698-703, 1995.

RUNG, J.P.; CARLSSON, A.; MARKINHUHTA, K.R.; CARLSSON, M.L. (+)-MK801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. **Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 29, p. 827-32, 2005a.

RUNG, J.P.; CARLSSON, A.; MARKINHUHTA, K.R.; CARLSSON, M.L. The dopaminergic stabilizers (-)-OSU6162 and ACR16 reverse (+)-MK801-induced social withdrawal in rats. **Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** v. 29, p. 833-9, 2005b.

TANDON, R.; BELMAKER, R.H. ; GATTAZ ,W.F.; LOPEZ-IBOR J.J.; OKASHA,A.; SINGH, B.; STEIN,D.J.; OLIE, J.P.; FLEISCHHACKER,W.W.; MOELLER, H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 100, p. 20-38, 2008.

TUUNAINEN, A.; WAHLBECK, K.; GILBODY, S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. **Schizophr Res**, v. 56, n. 1, p. 1-10, 2002 .

WAHLBECK, K.; CHEINE, M.; ESSALI, A.; ADAMS, C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **J Psychiatry**, v. 156, n. 7, p. 990-9, 1999.

WHITAKER, P.M.; CROW, T.J.; FERRIER, I.N. Tritiated LSD binding in frontal cortex in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 38, n.3, p.278-280, 1981.

WILLNER, P.; BOULTON, A.; BAKER, G.; IVERSON, M. **Methods for assessing the validity of animal models of human psychopathology**. Clifton: Humana Press, 1991.