

Universidade Federal do Espírito Santo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Centro Biomédico

Elaine Rodrigues da Mata Baptista

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE INIBIDORES
SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL EM
CAMUNDONGOS

Dissertação de Mestrado

Vitória
2005

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Espírito Santo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Centro Biomédico

Elaine Rodrigues da Mata Baptista

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE INIBIDORES
SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL EM
CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas, na área de concentração em Neurofisiologia.

ORIENTADOR
Prof. Dr. José Guilherme Pinheiro Pires

Vitória

2005

Elaine Rodrigues da Mata Baptista

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE INIBIDORES
SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL EM
CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas, na área de concentração em Neurofisiologia.

Aprovada em: 28/09/2005

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Guilherme Pinheiro Pires
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof. Dr. Henrique de Azevedo Futura-Neto
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Renato Lório Morelato
Escola de Medicina Cassiano de Moraes

AGRADECIMENTOS

- A minha mãe Maria Elena,
- Ao professor Doutor José Guilherme Pinheiro Pires pela inestimável orientação desta pesquisa,
- A Valéria Bonikovski pela dedicação ao aprendizado dos experimentos,
- Aos alunos, professores e funcionário do PPGCF, pela convivência e auxílio durante o decorrer da pesquisa,
- A Jaqueline Ornellas Conde, pela grande amizade e estímulo nos momentos mais difíceis,
- Ao Dr. Renato Lírio Morelato, pela colaboração nos dados estatísticos.
- A Vinícius Furrechi pelo auxílio das traduções em inglês.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Jacinto Benavente

RESUMO

O modelo de imobilidade cataléptica tem sido usado para os estudos da fisiopatologia da doença de Parkinson (DP), por representar a acinesia, um dos sinais clínicos dessa patologia. A imobilidade cataléptica tem sido considerada como um indicador comportamental da diminuição da transmissão dopaminérgica no cérebro.

Para estudo das funções nigrostriatais e sua modulação por outros sistemas de neurotransmissão, como o sistema serotoninérgico, foi utilizado o modelo comportamental da imobilidade cataléptica induzida por neuroléptico em roedores.

Os agentes teoricamente capazes de potencializar ou inibir a imobilidade cataléptica podem aumentar ou diminuir os sintomas extrapiramidais na DP. Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (SSRIs) produzem seus efeitos terapêuticos que podem ser diferencialmente estimulados após a facilitação da neurotransmissão serotoninérgica no cérebro.

Embora a administração sistêmica das drogas não permita concluir acerca dos sítios das correspondentes ações da serotonina (5-HT) nos vários subtipos de receptores 5-HT, considerando que as drogas utilizadas no experimento, sertralina, paroxetina e fluoxetina não demonstraram atenuação ou aumento do fenômeno cataléptico, pode-se supor que, além dessas drogas promoverem ação modulatória sobre a síntese e/ou liberação da dopamina (DA) nas vias nigrostriatais através de ação em receptores pré-sinápticos, pode-se especular a respeito da ação neuromoduladora do sistema serotoninérgico e seus possíveis subtipos de receptores pós-sinápticos.

O presente estudo experimental analisou os efeitos crônicos dos fármacos SSRIs sobre o fenômeno da imobilidade cataléptica induzido por neurolépticos (haloperidol) em camundongos albinos machos. O experimento foi realizado com camundongos pesando 26 –36 g, N=12 por grupo, com 60 a 80 dias de idade. A imobilidade cataléptica foi induzida por haloperidol (0,75 mg/kg) e mensurada em intervalos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, por meio de teste da barra.

Os fármacos sertralina, paroxetina e fluoxetina (ou veículo apropriado para o controle) foram injetados intraperitonealmente diariamente por 21 dias, nas doses de 1 e 5 mg/kg por animal. O haloperidol foi administrado 30 minutos antes do experimento. Para cada tempo experimental, foram comparadas as medianas dos SSRIs e grupo controle, através do teste não-paramétrico. O valor da probabilidade de $<0,05$ foi considerado significativo.

Os resultados demonstraram que os fármacos utilizados não promoveram atenuação ou aumento do grau de imobilidade cataléptica nas dosagens de 1 e 5 mg/kg. Nenhuma das três drogas-teste promoveram efeitos significativos sobre a imobilidade cataléptica. Esses resultados sugerem que as drogas SSRIs podem apresentar afinidade e promover ações tanto agonistas quanto ações antagonistas sobre os receptores 5-HT.

O tratamento crônico com drogas antidepressivas pode potencializar ou atenuar as respostas comportamentais pela estimulação dos receptores dopaminérgicos. No entanto, os antidepressivos influenciam a liberação da dopamina em várias áreas cerebrais. A revisão literária é discutida em termos dos possíveis mecanismos de entendimento da ação antidepressiva que podem induzir a uma super ou subsensibilidade dopaminérgica que media as respostas comportamentais e a possível implicação para os efeitos terapêuticos dessas drogas.

ABSTRACT

The model of cataleptic immobility has been used for physiopathological studies of Parkinson's disease for representing the akinesia of this pathological clinic signs. The cataleptic immobility has been considered a behavioral indicator of the attenuation of dopaminergic transmission in the brain.

For the study of nigrostriatal functions and their modulation by other neurotransmitter systems, like the serotonergic system, the behavioral method of cataleptic immobility induced by neuroleptic in rodents was utilized. The agents theoretically capable of potentiating or inhibiting the catalepsy phenomenon may increase or attenuate extrapyramidal symptoms in PD. The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) produce therapeutic effects that can be differently stimulated after facilitating the serotonergic neurotransmission in the brain.

Although the systemic administration of the drugs utilized in the experiment does not allow an exact conclusion about the location of the corresponding actions of the serotonin (5-HT) among the various 5-HT receptor subtypes, considering that the drugs used in the experiment, sertraline, paroxetine and fluoxetine, do not demonstrate attenuation or increase on the cataleptic phenomenon it is possible to suppose that, besides these drugs promoting a modulation over the synthesis and/or release of dopamine (DA) in the nigrostriatal ways through their actions on presynaptic receptors, it is possible to speculate about the neuromodulative action of the serotonergic system and their possible postsynaptic receptor subtypes.

The present experimental study analyzed the chronic effects of SSRIs drugs on the phenomenon of cataleptic immobility induced by neuroleptics in the male albino mice. The experiment was realized in mice weighing 26-36 g, N=12 per group and from 60- to 80 days old. The cataleptic immobility was induced by haloperidol (0,75 mg/kg i.p.) and measured at intervals of 30,60,90,120,150 and 180- min by means of a bar test.

The sertraline, paroxetine and fluoxetine drugs (or appropriate vehicle, for the controls) were injected intraperitoneally once a day in a total of 21 days, in doses of 1 and 5 mg/kg. The haloperidol was administered 30- min before the experiment. For

each experimental time was compared the median of SSRIs and control group, using the nonparametric test. A probability value of $<0,05$ was considered significant.

The results demonstrated that the drug utilized does not promote attenuation or increase of degrees of cataleptic immobility on the doses of 1 and 5 mg/kg. None of the three test drugs promoted significant effect on the cataleptic immobility. These results suggest that SSRIs can show affinity and promote agonist action on the 5-HT receptors, as well as promoting antagonist actions on them.

Chronic treatment with antidepressant drugs can potentiate or attenuate the behavioral responses by stimulation of dopaminergic receptors. However antidepressants affect dopamine release in several brain areas. The reviewed literature is discussed in terms of the possible mechanisms underlying antidepressant inducing super or subsensitivity to dopamine which mediates behavioral responses and the possible implications on the therapeutic effects of these drugs. It is concluded that the antidepressants may represent potentially interesting targets for the development of new therapeutic agents.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-------|--|
| 5-HT | Serotonina |
| ADTs | Monoaminas |
| ADs | Antidepressivos |
| CYP | Citocromo P450 |
| DA | Dopamina |
| DP | Doença de Parkinson |
| IMAOs | Inibidores da Monoaminoxidase |
| NE | Norepinefrina |
| SSRIs | Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TCA | Antidepressivos Tricíclicos |
| GPI | Globo Palidal Interno |
| SNr | Substância Nigra Reticulada |
| GPe | Globo palidal externo |
| STN | Núcleo subtalâmico |
| SNc | Substância negra compacta |
| SERT | Transportador serotoninérgico |
| mRNA | Mensageira RNA |

LISTA DE FOTOGRAFIA

Fotografia 1 – Teste da barra padronizada - Vista anterior92

Fotografia 2 – Teste da barra padronizada - Vista posterior92

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1. Curva dose-resposta de fluoxetina (doses 1 e 5 mg/kg) sobre a observação do tempo de imobilidade cataléptica.

Figura 2. Curva dose-resposta de sertralina (doses 1 e 5 mg/kg) sobre a observação do tempo de imobilidade cataléptica.

Figura 3. Curva dose-resposta de paroxetina (doses 1 e 5 mg/kg) sobre a observação do tempo de imobilidade cataléptica.

Figura 6. Comportamento do grupo controle (salina) e das drogas paroxetina, fluoxetina, sertralina de acordo com o período de tempo analisado.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Tema e Problema | 2 |
| 2. DEPRESSÃO | 4 |
| 3. AGENTES PSICOTRÓPICOS | 5 |
| 3.1 HALOPERIDOL | 6 |
| 4. INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA | 8 |
| 4.1 Cloridrato de Sertralina | 11 |
| 4.2 Cloridrato de Paroxetina | 13 |
| 4.3 Cloridrato de Fluoxetina | 15 |
| 5. DOENÇA DE PARKINSON | 19 |
| 6. MODELO DE IMOBILIDADE CATALÉPTICA | 23 |
| 7. MODULAÇÃO SEROTONÉRGICA NA TRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA NIGROSTRIATAL | 26 |
| 8. METODOLOGIA | 36 |
| 8.1 Administração das Drogas | 36 |
| 8.2 Procedimento | 37 |
| 8.3 Teste da Mensuração do Fenômeno Cataléptico | 38 |
| 9. RESULTADOS | 40 |
| 9.1 Dose-resposta de Paroxetina na Catalepsia Neuroléptica ... | 41 |
| 9.2 Dose-resposta de Fluoxetina na Catalepsia Neuroléptica ... | 43 |
| 9.3 Dose-resposta de sertralina na Catalepsia Neuroléptica | 45 |
| 10. DISCUSSÃO | 47 |
| 11. CONCLUSÃO | 61 |
| 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA | 65 |
| 13. APÊNDICE | 84 |
| 13.1 APÊNDICE 1 - análise estatística | 85 |
| 13.2 APÊNDICE 2 - Ficha de Registro da Duração do Tempo da Imobilidade Cataléptica | 89 |
| 13.3 Apêndice 3 - Fotos do Animal na Barra-Teste | 91 |

INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a síndrome extrapiramidal mais encontrada na população idosos apresenta sinais como o tremor, a rigidez, a bradicinesia e os distúrbios posturais. No entanto, vários sinais não motores são encontrados em pacientes essa doença. Eles incluem a depressão, alterações cognitivas, ansiedade e outros distúrbios psiquiátricos que contribuem significativamente para a morbidade e diminuição da qualidade de vida, em relação à severidade e duração da doença. A depressão é um problema comum nesses pacientes e sua prevalência tem sido reportada de 11 a 44% dependendo dos sintomas e escalas utilizados (THANVI, MUNSHI & VIJAYKUMAR, 2003).

Nos últimos 30 anos, a neuroquímica é a área que vem recebendo maior destaque nas pesquisas sobre a fisiopatologia da depressão. Isto teve início a partir do descobrimento do mecanismo de ação dos antidepressivos. Mecanismo este que foi estudado inicialmente em relação às alterações agudas sobre os níveis sinápticos dos neurotransmissores na tentativa de estabelecer hipóteses sobre a fisiopatologia dos transtornos do humor. A partir da observação que essas suposições eram muito limitadas na sua capacidade de explicar a fisiopatologia, foram formuladas hipóteses mais complexas, focalizando as alterações em múltiplos sistemas de neurotransmissão e as adaptações celulares e moleculares aos fármacos antidepressivos. Esses medicamentos antidepressivos produzem aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em autorreceptores pré-sinápticos (WILLNER et al. 2005; EBERT & EBMEIER, 1996).

1.1 Tema e Problema

Neste trabalho são avaliados os efeitos crônicos da administração de três diferentes inibidores seletivos de recaptação de serotonina: fluoxetina, paroxetina e sertralina sobre o fenômeno da imobilidade cataléptica induzida pelo neuroléptico haloperidol em camundongos albinos machos. As hipóteses deste estudo foram delineadas para:

Objetivos Gerais

1. Investigar o envolvimento da modulação do sistema serotoninérgico sobre o sistema dopaminérgico nigrostriatal.
2. Analisar o envolvimento de mecanismos serotoninérgicos sobre a catalepsia induzida por neurolépticos.

Objetivos Específicos

1. Avaliar as diferenças entre os grupos drogas-teste e controle quanto ao tempo de imobilidade cataléptica.
2. Comparar os efeitos da interação dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina - fluoxetina, paroxetina e sertralina.

O tratamento crônico com drogas antidepressivas produz uma variedade de mudanças na transmissão dopaminérgica, mais notavelmente na sensibilização das respostas comportamentais. Além disso, Os efeitos de vários fármacos podem influenciar a concentração extracelular de dopamina e alterar sua liberação em várias áreas cerebrais, podendo possibilitar a potencialização da neurotransmissão (DI CHIARA & IMPERATO, 1988).

É sugerido que a regulação de receptores serotoninérgicos não seja o único fator responsável pelos efeitos terapêuticos das drogas antidepressivas. Os mecanismos de plasticidade neural incluem mudanças na probabilidade de liberação do transmissor, produzindo mudanças na transmissão pré-sináptica e efeitos pós-sináptico. A hipótese de dessensibilização tem limitações e não fica claro se a super ou subsensibilidade de receptores seja apenas um fenômeno ou um passo fundamental na ação antidepressiva (NIKOLAI et al., 2004).

2. DEPRESSÃO

A depressão se caracteriza pela diminuição de ânimo, de coragem ou iniciativa, e tendência a pensamentos tristes. Esse distúrbio de humor é acompanhado de deficiências cognitivas, psicomotoras, psicofisiológicas e interpessoais desencadeadas por fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais (BERRIOS, 1988).

Depressão é um problema comum presente em pacientes com DP. A prevalência da frequência é de 11 a 44%, dependendo da presença e sintomas depressivos. As manifestações incluem apatia, retardo psicomotor, distúrbios da memória, pessimismo, irritabilidade, distúrbios do sono, declínio cognitivo e ocorrências de quedas. Tem se verificado que pacientes, no momento da depressão na DP apresentam maior rigidez, instabilidade postural e flutuações de humor que podem ser acompanhadas por flutuações motoras (on-off states), que interferem fortemente na qualidade de vida (AVERY & SILVERMAN, 1984).

A depressão é o mais prevalente distúrbio funcional psiquiátrico em idosos. O problema das desordens motoras associadas com o uso de antidepressivo é considerado relevante na clínica desta faixa etária. Pessoas mais idosas são fisicamente mais fragilizadas e as drogas podem exacerbar doenças pré-existentes ou interagir com outras drogas administradas. Os mecanismos neurobiológicos envolvem um complexo de interligações incluindo circuitos neurais e neurotransmissão relacionados com o controle dos movimentos e comportamento (GOVONI et al., 2001). A etiologia da depressão na doença de Parkinson é complexa, com componentes fásicos e tônicos. Desregulação homeostática associada com desordem do humor e sintomas negativos de afetividade ocorrem com frequência na depressão, deteriorando rapidamente as funções cognitivas e motoras, sendo os SSRIs mais comumente prescritos no tratamento com antidepressivos (BURN, 2002).

A ação terapêutica do tratamento com antidepressivos ocorre por mecanismo intracelular que diminui ou aumenta respectivamente os fatores neurotróficos para a sobrevivência e função de certos neurônios. Esta suposição também explica como o stress e outros tipos de agressões neuronais poderiam ocasionar a depressão em indivíduos vulneráveis, tornando-se necessário então aprofundar os estudos de novos agentes terapêuticos no tratamento da depressão (GRAYBIEL, 2004).

3. ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos ou neurolépticos são medicamentos inibidores das funções psicomotoras, que podem estar aumentadas em estados de excitação e de agitação. Paralelamente eles atenuam também os distúrbios neuropsíquicos chamados de psicóticos, tais como os delírios e as alucinações. São substâncias químicas sintéticas, capazes de atuar seletivamente nas células nervosas que regulam os processos psíquicos no ser humano e nos diversos comportamentos em animais.

Os neurolépticos são drogas lipossolúveis e, com isso, têm facilitada sua absorção e penetração no sistema nervoso central. Os antipsicóticos têm sua primeira passagem pelo fígado, onde sofrem metabolização hepática. A grande maioria dos antipsicóticos possui meia vida longa, entre 20 e 40 horas, e esse conhecimento é importante na medida em que permite prescrição em uma única dose diária. Outra consequência desta meia vida longa é o fato de demorar aproximadamente cinco dias para se instalar a estabilidade da droga no organismo. Por isso, o uso contínuo dos antipsicóticos resulta num acúmulo progressivo no organismo, até que o nível se estabilize depois de alguns dias. O equilíbrio ideal seria atingir uma situação onde a quantidade absorvida fosse igual à excretada (PAPESCHI & RANDRUP, 1973).

A afinidade das drogas antipsicóticas por receptores da dopamina sugere que D_4 não exerce função mandatória nos efeitos psicóticos, mas D_2 e D_3 podem ser importantes. A maior diferença entre as drogas típicas e atípicas está na produção de efeitos extrapiramidais por drogas típicas, pois atuam sobre receptores D_2 estriatais. Há variantes de receptores da DA com diferente seqüência de DNA e, em alguns casos, diferença na seqüência de aminoácidos (STRANGE, 2001).

3.1 Haloperidol

O haloperidol é um derivado da butiroferona com efeitos similares aos das fenotiazinas, derivados da piperazina que produz um bloqueio seletivo sobre o sistema nervoso central (SNC) por inibição competitiva dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, no sistema dopaminérgico mesolímbico, e um aumento do intercâmbio de dopamina no nível cerebral para produzir a ação antipsicótica. O bloqueio dos receptores de dopamina (DA) provoca reações motoras extrapiramidais, diminui a liberação de hormônio de crescimento e aumenta a liberação de prolactina pela hipófise (FANG, et al., 1997).

As drogas psicóticas típicas ou neurolépticas bloqueiam os receptores dopaminérgicos no SNC induzindo a catalepsia experimental. Este comportamento se limita pela impossibilidade dos animais em corrigir uma postura antifisiológica. O haloperidol é um antagonista dos receptores dopaminérgicos, induzindo a potencialização em longo prazo de canais de potássio, produzindo a liberação de dopamina e norepinefrina em lâminas de córtex de ratos, por aumento de autorreceptores dopaminérgicos e heteroreceptores (BAZIAN, GETSOVA & ORLOVA, 2000).

Experimentos têm sido utilizados para se estudar as propriedades dos agentes antipsicóticos e seus efeitos no sistema extrapiramidal, quanto ao componente motor e comportamental das síndromes neurolépticas para a avaliação da função dopaminérgica central e sua modulação colinérgica, serotoninérgica e de outros sistemas de neurotransmissores (VIDALI & FREGNAN apud PIRES et al., 1998).

Os receptores D₂ são fortes candidatos a autorreceptores autossômicos, pois ocorrem na substância nigra e na área tegmental ventral, onde estão localizados os corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos. A estimulação dos receptores autossômicos reduz o ritmo de disparo dos neurônios e, por sua vez os receptores que se localizam nas varicosidades terminais inibem a síntese do neurotransmissor dopamina e sua liberação, porém existem evidências de diferentes receptores de

neurotransmissores da dopamina no interior das membranas somatodendríticas e em terminais de outros neurônios. A atividade do neurônio dopaminérgico pode ser modulada não apenas através das diferentes aferências para as porções somáticas ou dendríticas dopaminérgicas, mas também pelas modificações na aferência para o terminal do neurônio dopaminérgico (LAMBERT et al., 2000).

A interação das drogas antipsicóticas com subtipos de receptores dopaminérgicos, pode ser importantes na produção dos efeitos extrapiramidais. Subtipos de receptores D4 podem não ser mais importante do que os subtipos D₂ e D₃. As drogas lipofílicas básicas são caracterizadas por extensiva acumulação nos tecidos, que apresentam alto volume de distribuição (BARNES & SHARP, 1999).

A utilização dessas drogas em doses que não produzam bloqueio de receptores tem sido aplicadas na terapêutica sem efeitos colaterais. As drogas antipsicóticas atuam como antagonistas de receptores dopaminérgicos D₂ e D₃ e essas propriedades podem ser importantes nos efeitos antipsicóticos das drogas, sugerindo variantes de receptores dopaminérgicos na seqüência de DNA diferentes. Variantes essas que podem ter diferentes propriedades que alteram seus efeitos dopaminérgicos nas drogas psicóticas (DUMONT et al., 2005).

4. INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Os SSRIs surgiram como importante opção aos antidepressivos tricíclicos (ADT), especialmente em idosos, por ter um perfil favorável nos efeitos colaterais e por maior facilidade posológica. São bloqueadores seletivos da recaptação da serotonina pelos terminais pré-sinápticos e não apresentando efeitos sobre a estabilidade de membranas e têm pouca afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Essas diferenças entre os antidepressivos tricíclicos e SSRIs, por exemplo, são importantes em se tratando dos efeitos adversos, onde os SSRIs são mais efetivos do que ADT no tratamento da depressão. Os SSRIs possuem propriedades farmacodinâmicas similares e importantes diferenças farmacocinéticas na função hepática (PRESKORN, 1993; RICHELSON, 1998).

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs) constituem um importante avanço terapêutico na psicofarmacologia, na tentativa de desenvolver um SSRI, as pesquisas demonstram um número de agentes não tricíclicos com propriedades inibitórias da recaptação de monoaminas, atuando nos neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos com potenciais diferenciados. O aumento da segurança inclui a probabilidade reduzida de uma reação farmacodinâmica adversa nas interações medicamentosas, por evitar efeitos em locais que não são essenciais para o resultado pretendido. Os SSRIs fluoxetina, paroxetina, sertralina têm similares efeitos antidepressivos. Eles se diferem, entretanto de suas características farmacocinéticas (VASWANI, LINDA & RAMESH, 2003; PRESKORN, 1994; HIEMKE & HARTTER, 2000).

Esses novos antidepressivos diferem do seu potencial por esta interação metabólica; fluoxetina e paroxetina são potentes inibidores de CYP2D6 e podem estar envolvidos na clínica com significativa interação, quando co-administrados com substrato de suas isoformas, especialmente aqueles com estreito índice terapêutico. Outros antidepressivos, como a sertralina, são *in vitro*, fracos inibidores para

diferentes isoformas e apresentam menor tendência para importantes interações medicamentosas (SPINA, SCORDO & D'ARRIGO, 2003).

A inibição da recaptação de serotonina pelos SSRIs, resulta em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, a potência da inibição de recaptação da serotonina é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina. Sertralina e paroxetina são os mais potentes inibidores de recaptação. O citalopram e fluoxetina são misturas racêmicas de diferentes formas que possuem perfis farmacodinâmicos e farmacocinético variados. A fluoxetina possui metabólito de ação prolongada e farmacologicamente ativo. Os SSRIs também possuem perfis farmacocinéticos variados, que incluem meia vida, farmacocinética linear versus não linear, efeito da idade na sua depuração e no seu potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo P450 (CYP). Estas diferenças farmacológicas e farmacocinéticas sustentam as diferenças clínicas cada vez mais importantes dos SSRIs (GOODNICK & GOLDSTEIN, 1998).

Diversos autores têm definido o fenômeno período de latência, que, dentre as explicações formuladas, sugere-se que o retardo no início do efeito desses medicamentos se deva a uma redução inicial do ritmo de disparo dos neurônios serotoninérgicos evidenciando-se o papel desses receptores nos mecanismos de *feedback* negativo, regulando nos níveis de serotonina na sinapse neuronal. No tratamento crônico, a alteração ocorrida na atividade elétrica é gradualmente recuperada, coincidindo com a resposta clínica ao fármaco. Isso se deve à dessensibilização dos auto-receptores 5-HT_{1A}, que promove a instalação efetiva do efeito esperado, com elevação dos níveis de 5-HT na sinapse. A recuperação gradual da atividade dos neurônios serotoninérgicos é consistente com a observação relativa ao início tardio das manifestações clínicas desses fármacos (MAREK et. al., 2005; BLIER & BERGERON, 1997).

As concentrações plasmáticas de sertralina e citalopram são proporcionais às doses administradas (farmacocinética linear), o que não ocorre com fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina, cuja farmacocinética não é linear. Estes SSRIs diminuem seu

metabolismo por ação inibitória dose-dependente, das isoenzimas do citocromo P450 (CYP), o que significa que aumentos na dose administrada de fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina levam a aumentos desproporcionais nos níveis plasmáticos, meias-vidas e possivelmente efeitos colaterais. Os SSRIs são rapidamente absorvidos, sofrem menos efeito do metabolismo de primeira passagem, se ligam fortemente a proteínas plasmáticas, todos (em menor proporção a fluvoxamina) deslocam outras drogas da ligação protéica, aumentando seu nível plasmático. Metabolizados primariamente pelo fígado, todos os SSRIs afetam as enzimas metabolizadoras do citocromo P450 (em menor proporção sertralina) e podem comprometer o metabolismo de outras drogas metabolizadas por este sistema. Demonstra-se que fluoxetina e paroxetina diminuem seu metabolismo com o tempo (DEWAN & ANAND, 1998; DEVANE, 2003).

A interação da droga ocorre quando a efetividade e toxicidade são alteradas por concomitante administração de outras drogas. Em alguns casos, a interação pode produzir benefícios, aumentando a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais. No entanto, muitas dessas interações diminuem a eficiência terapêutica ou aumenta a toxicidade de um ou mais componentes administrados. Mecanismos da interação dos fármacos são frequentemente divididos em duas categoriais: farmacocinética e farmacodinâmica. A interação farmacocinética consiste em mudanças na absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga e/ou seus metabólitos, ou a qualidade da droga atuante que rege em locais específicos, após a adição de outro agente químico. A interação farmacodinâmica ocorre quando duas drogas atuam em um mesmo sítio de receptor, resultando em aumento dos efeitos sinergistas e antagonistas (SPINA, SCORDO & D'ARRIGO, 2003).

4.1 Sertralina

A sertralina é um derivado de naftalenamina com a ação predominante farmacológica de inibição de recaptação pré-sináptica da serotonina. Esta droga foi inicialmente indicada para tratamento da desordem depressiva e é também apropriada para o tratamento da desordem do pânico, distúrbios obsessivos crônicos

e distúrbios pós-traumáticos. Sertralina é eliminada por outras vias metabólicas, na forma de cetona e álcool, os quais são largamente eliminados pelo sistema renal. A meia-vida da sertralina alcança de 22-36 horas, e a administração de uma única dose diária apresenta eficácia terapêutica. No entanto, poucas pesquisas têm sido publicadas que sustentem a correlação entre a concentração plasmática da sertralina e os efeitos adversos ou terapêuticos que justifiquem o controle terapêutico da droga. A sertralina apresenta efeito inibitório mínimo nas isoenzimas do sistema do citocromo P450 e pouca interação droga-droga de significância clínica que tem sido documentada. Como outros SSRIs, sertralina é bem tolerada nas dosagens terapêuticas e relativamente segura em altas doses (DEVANE, LISTON & MARKOWITZ, 2002).

A sertralina é um efetivo e bem tolerado antidepressivo para tratamento em pacientes com mais de 60 anos. Pacientes idosos são particularmente propensos a efeitos anticolinérgicos dos ADTs, e a sertralina é comumente um SSRIs de melhor escolha para o tratamento dos distúrbios depressivos neste grupo, e pode apresentar vantagens sobre os outros SSRIs (paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina), em pessoas idosas, porque possui menor potencial para interação com outras drogas (MUIJSERS, PLOSKER & NOBLE, 2002).

Esse antidepressivo é um inibidor potente da recaptação neuronal de serotonina, pois produz uma potenciação dos efeitos da 5-HT. O fármaco tem efeito muito débil sobre a recaptação neuronal de norepinefrina e dopamina; não possui ação estimulante, sedativa ou anticolinérgica, nem cardiotoxicidade em animais. No homem, após uma dose diária oral única na faixa de 50 a 200mg durante 14 dias, as concentrações plasmáticas da sertralina são produzidas entre 4½ e 8½ horas após a dose. A meia-vida de eliminação terminal plasmática de sertralina é de aproximadamente 26 horas. Em concordância com a meia-vida de eliminação terminal, há um acúmulo aproximado do dobro até chegar a concentrações estáveis, que são alcançadas depois de 1 semana com 1 dose diária única. Cerca de 98% da droga circulante se une as proteínas plasmáticas. Estudos em animais indicam que

a sertralina tem um grande volume aparente de distribuição e uma primeira passagem metabólica ampla (RICHARD, 2000).

Estudos têm demonstrado que a prevalência da depressão ocorre em uma parcela significativa dos pacientes com DP. As manifestações clínicas da depressão na DP incluem a apatia, retardo psicomotor, déficits de memória, pessimismo, irritabilidade e idealização do suicídio. Neste caso a depressão é efetivamente tratada com uma variedade de antidepressivos, mais comumente os SSRIs, sendo a sertralina a droga mais utilizada na clínica desses pacientes devido a apresentar menor efeito colateral e maior tolerância ao tratamento (RICKARDS, 2005).

4.2 Paroxetina

Os estudos da paroxetina se iniciam nos anos 1970. Muitos dados têm sido apresentados demonstram investigações clínicas da paroxetina no tratamento da depressão, transtornos obsessivos compulsivos, síndrome do pânico, fobia social, distúrbios de ansiedade e outros tipos de transtornos. A paroxetina é um SSRIs, derivado da fenilpiperidina sendo o mais potente desses inibidores de recaptção da serotonina no mercado. A função da paroxetina na clínica apresenta significativa interação de drogas, especialmente àquelas envolvidas nos efeitos inibitórios dos substratos de citocromo P450 (DEVANE, 2003; BOURIN, CHUE & GUILLON, 2001).

A paroxetina possui baixa afinidade com os sistemas catecolaminérgicos e dopaminérgicos, em comparação aos ADTs e, conseqüentemente apresentam propriedades de minimizar os efeitos autonômicos e centrais. Apresenta também alguma afinidade por receptores muscarínicos colinérgicos, porém muito menos do que os ADTs. Mudanças adaptativas de autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} e terminal 5-HT_{1B/1D} demonstradas, no estudo da paroxetina, diferem dos observados nos ADTs (OZDEMIR et al., 1997; BOURIN, 2003).

Além dos transtornos depressivos, emprega-se a paroxetina nos distúrbios em que, supostamente, há uma influência serotoninérgica como no [transtorno obsessivo](#)

[compulsivo](#) e no [distúrbio do pânico](#). O efeito antidepressivo da paroxetina é equivalente aos antidepressivos tricíclicos, com a vantagem de produzir bem menos efeitos colaterais, equivalendo-se também às demais medicações do mesmo grupo como a [sertralina](#), a fluoxetina e a fluvoxamina. O principal efeito colateral da paroxetina é a náusea que costuma desaparecer com o tempo de uso. Com a paroxetina há muito menos desistências no tratamento por causa dos efeitos colaterais, quando comparada com os antidepressivos tricíclicos (REYNOLDS, 2003).

A paroxetina é completamente absorvida após a sua administração oral, e é metabolizada rapidamente para dar origem a metabólitos cinquenta vezes menos potentes, que, em sua maior parte, são polares (predominam glicurônidos e sulfatos) que se eliminam rapidamente. Um dos passos na sua biotransformação depende de uma enzima facilmente saturável, o que resulta em uma falta de linearidade na farmacocinética do fármaco. Sua distribuição pelo organismo é rápida, incluindo o SNC, e fica um remanescente de 1% no plasma. As afecções renais e hepáticas provocam um incremento nas concentrações plasmáticas da paroxetina, tanto que em idosos atingem concentrações 7 a 80% superiores às dos indivíduos jovens (ZANARDI et al., 2001; NEMEROFF, 2003).

Estudos clínicos da paroxetina têm acrescentado considerável conhecimento e entendimento no tratamento da depressão, particularmente em relação à duração do tratamento. Há uma extensa variação individual na farmacocinética em adultos e também em idosos, com alta concentração plasmática e pequena eliminação notada tardiamente. A eliminação renal é reduzida nas pessoas em qual há prejuízo renal e hepático; porém, eventos adversos são extremamente raros quando administrada a paroxetina em alta dose (BOURIN, 2003; KOLLER & CERSOSIMO, 2004).

Comparando os efeitos comportamentais da paroxetina investigados em camundongos e ratos com outros antidepressivos. Em sua primeira linha de opção de tratamento da depressão inclui os SSRIs. Esses resultados demonstram a

eficácia da paroxetina e o sucesso no tratamento da depressão e prevenção de recorrência em longo prazo dos distúrbios depressivos (HIRANO et. al., 2005).

4.3 Fluoxetina

A fluoxetina é um inibidor seletivo da captação da serotonina no nível dos neurônios serotoninérgicos e das plaquetas. Não inibe a captação de outros neurotransmissores e não tem afinidade pelos receptores adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos, histamínicos, serotoninérgicos ou dopaminérgicos. Tanto a fluoxetina como seu metabólito principal, a norfluoxetina apresentam meia-vida plasmática longa, o que permite sua administração em dose única diária (COPPEN & DOOGAN, 1988).

A formulação é semelhante a sertralina e outros SSRIs, que possibilitam afinidade e interação seletiva com os transportadores serotoninérgicos. A farmacologia da fluoxetina tem sido bem explicada nos estudos in vitro. Efeitos farmacológicos parecem ser mediados exclusivamente pelos inibidores de recaptção de serotonina. Esta seletividade pelos transportadores serotoninérgicos é útil para a exploração farmacológica que induz ao aumento da transmissão serotoninérgica. A fluoxetina, útil no tratamento de desordens psiquiátricas pode ser usada para a investigação da modulação serotoninérgica na ação dos antidepressivos (FULLER, WONG & ROBERTSON, 1991).

Pesquisas experimentais com tratamento de SSRIs fluoxetina, estudadas aguda e cronicamente, sobre a frequência de disparos no núcleo accumbens, apresentaram alterações no tratamento crônico, com redução da frequência de disparos dos neurônios mesolímbicos, provavelmente por ativação dopaminérgica, o que sustenta a hipótese de que o núcleo accumbens esteja envolvido na ação antidepressiva (RODRIGUEZ-LANDA et al., 2003). A administração da fluoxetina induz a mudanças adaptativas no sistema dopaminérgico e aumenta a resposta funcional dos receptores D_2 e D_3 . No entanto, o quanto esse aumento de reponsividade é importante para eficácia antidepressiva ainda precisa de maiores investigações (COPPEN & DOOGAN, 1988).

Pesquisas realizadas nos últimos anos, na área da neurobiologia proporcionaram um melhor entendimento da fisiopatologia e dos fatores biológicos relacionados à depressão. Dentre os principais focos de atenção das pesquisas, estão a questão em determinar se há ou não uma anormalidade serotoninérgica central nos transtornos psiquiátricos (quando se verificou que o tratamento da depressão respondia aos antidepressivos que bloqueiam preferentemente a recaptação de serotonina), alterações neuroanatômicas e a associação com outras doenças (GREIST, JEFFERSON & KOBAK, 1995).

A hipótese para se explicar esses efeitos imediatos dá-se através do aumento dos subtipos de receptores específicos de 5-HT em regiões do corpo onde os processos fisiológicos são regulados. Diferenças marcantes entre os SSRIs no que diz respeito aos efeitos das enzimas do sistema do citocromo P450, têm demonstrado a probabilidade de interação farmacocinética dessas drogas. Embora não esteja clara esta relação entre a eficácia clínica, a concentração de SSRIs e a concentração tóxica, o monitoramento terapêutico da droga pode ser útil para populações específicas, como de pacientes idosos (VASWANI, LINDA & RAMESH, 2003).

A demonstração de que a depressão responde favoravelmente à utilização de antidepressivos que inibem a recaptação da serotonina (5-HT), deram ênfase à hipótese da existência de uma disfunção serotoninérgica central. Estudos neurofarmacológicos recentes demonstram as evidências de que a serotonina pode ter um importante papel na fisiopatologia da depressão, na modulação dos sintomas, e nos transtornos de humor. As pesquisas mais empregadas no estudo do envolvimento da serotonina são: resposta aos fármacos, medidas de marcadores periféricos ou centrais da função 5-HT ou de seus metabólitos, e estudos farmacológicos (por exemplo, administração aguda de um agonista de 5-HT). Até o momento, as principais evidências do papel da serotonina na depressão são obtidas nos estudos de resposta aos fármacos (DE FOUBERT et al., 2004).

A escolha do antidepressivo depende muito mais de tolerância. As condições clínicas associadas e das características individuais do paciente. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina são usualmente as drogas de primeira opção, por terem perfil mais adequado de segurança, tolerabilidade e facilidade posológica (NEMEROFF, 2003).

É clinicamente relevante a possibilidade de interação das drogas. Vários fatores podem ocorrer quando se avalia a extensão e a significância da interação metabólica da droga. (1) A potência e a concentração de um índice terapêutico inibidor ou indutor podem afetar enzimas; (2) O risco para cada indivíduo na experiência dos efeitos adversos e; (3) Os fatores epidemiológicos de probabilidade de interação da droga (DOOGAN & CAILLARD, 1988).

Embora drogas antidepressivas sejam muito prescritas para uma variedade de distúrbios afetivos, as adaptações celulares e moleculares que acontecem na ação terapêutica destes tratamentos permanecem ainda obscuras. Diversos estudos demonstram vários níveis de adaptação da adenosina monosfato cíclico (AMPC) na cascata de transdução de sinais em resposta ao tratamento com antidepressivos, incluindo aumento da ligação da proteína G e adenil ciclase e aumento do nível de AMPC. Isto sugere que a ação do tratamento com antidepressivo é mediado, em parte pelo aumento da função na cascata de transdução de sinal da AMPC (BAUMANN, 1996).

5. DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) foi descrita pelo médico inglês James Parkinson, em 1817, inicialmente denominada como paralisia agitante. Nessa doença ocorre degeneração das células pigmentadas na parte compacta da substância negra, porém, a perda neuronal também pode acontecer em outros locais, como na área tegmental ventral, no lócus ceruleus, no núcleo dorsal vago e nos núcleos da base de Meynert (VAGLINI et al., 2004; GRAYBIEL, 1996).

Essa doença é a mais comum de uma série de desordens do movimento e afeta aproximadamente 1% de adultos acima de 60 anos. A história usual de quem apresenta a DP consiste em um aumento gradual dos tremores, maior lentidão de movimentos, alteração na marcha devido a rigidez muscular, além de importantes sintomas de ordem cognitiva, comportamental e afetiva (SAMII & RANSOM, 2004, KOLLER & CERSOSIMO, 2004).

Há uma degeneração crônica dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra no cérebro e depleção da DA no estriado. Existem vários distúrbios motores nessa doença incluindo a bradicinesia (lentidão dos movimentos), hipocinesia (diminuição da qualidade do movimento), rigidez (músculos hipertônicos), tremor não intencional e instabilidade postural (devido a rigidez de tronco). Conjuntamente a estes sintomas motores, podem se desenvolver sintomas não motores como a depressão, déficit cognitivo e psicoses. Esses sintomas aumentam o risco de quedas, e, conseqüentemente aumentam os fatores de risco para dependência e perda de autonomia (BOSBOOM & WOLTERS, 2004).

Certas complicações psiquiátricas são associadas aos vários estágios da DP. As causas possíveis são objetos de pesquisas. A depressão é uma das desordens mentais que predomina nesta doença. A DP e a síndrome da depressão ocorrem freqüentemente em pessoas idosas e estão associadas a perda de autonomia e independência funcional. A depressão independe da alteração relacionada à

habilidade do paciente e pode ser sucessivamente monitorada somente com antidepressivos. Essa doença produz uma variedade de sinais e sintomas relacionados às regiões de gânglios basais, que comprometem o comportamento motor (MARAL & MOURADIAN, 2002; DANIELCZYK, 1992).

O corpo estriado, composto do caudado e do putâmen, é o maior complexo nuclear dos núcleos da base. O estriado recebe aferências excitatórias de várias áreas do córtex cerebral, bem como aferências das células dopaminérgicas da parte compacta da substância nigra (SNc). Essas aferências corticais e nigrais são recebidas pelos neurônios de proteção de dois tipos: os que se projetam diretamente no segmento interno do globo pálido (GPi), o principal ponto de eferência dos núcleos da base, e os que se projetam no segmento externo do globo pálido (GPe), estabelecendo uma via antagonista indireta ao GPi pelo núcleo subtalâmico (NST). As ações complementares das vias direta e indireta regulam a saída neuronal do GPi, o que proporciona aferência inibitória tônica para os núcleos talâmicos que se projetam às áreas motoras primárias e suplementares. A via direta inibe GPi, resultando numa desinibição procedente do tálamo motor e facilitação das projeções talamocorticais. A via indireta, por meio de suas conexões seqüenciais pelos GPe e NST, proporciona aferência excitatória para GPi, aumentando a ação inibitória sobre as projeções talamocorticais (OBESO et al., 2000).

O hipocampo também pode apresentar uma função crítica na fisiopatologia e no tratamento da depressão. Muitas linhas de pesquisa evidenciam que as funções do hipocampo correspondem a alterações encontradas na depressão e muitas funções hipocâmpais são reguladas pelo sistema serotoninérgico, o qual é alvo de tratamento antidepressivo, sugerindo que mecanismos eletroquímicos possam resultar na observação de mudanças na fisiologia e neurogênese hipocâmpal. Vários tratamentos crônicos com antidepressivos aumentam a neurogênese do hipocampo, porém a importante função desse fenômeno ainda não foi esclarecida. Métodos genéticos e radiológicos demonstram que ruptura da neurogênese pode produzir efeitos comportamentais (SANTARELLI et al., 2003).

A função do sistema troncocerebral-gangliobasal através do tegumento mesopontino é o controle de vários tipos de expressão comportamental. Primeiro, este sistema pode contribuir no controle automático dos movimentos, no movimento rítmico dos braços e ajustamento do tônus postural durante a locomoção, a qual ocorre em conjunto com os processos do controle voluntário. Segundo, este sistema pode estar envolvido na regulação do sono. Pesquisas têm demonstrado a possibilidade do sistema troncocerebral-gangliobasal ser responsável pela integração do movimento volitivo e do disparo emocional nos comportamentos motores. Essa teoria indica que a disfunção desse sistema conjuntamente com o circuito gangliobasal cortical está envolvida na patogênese dos distúrbios comportamentais nas disfunções do gânglio basal (TAKAKUSAKI et al., 2004).

Segundo Kropotov & Etlinger (1999) o sistema troncocerebral-ganglio basal pode ser ativado: (1) pelos circuitos talamocortical-gangliobasal que são ativados somente quando o estímulo é atendido ou quando é realizado o movimento voluntário; quando está envolvido pelo processo de seleção de estímulos sensoriais apropriados e no processo da ação motora para a conclusão da meta; (2) pelos circuitos neuronais responsáveis pela avaliação da ação e para atos motores que são solicitados; (3) pelos mecanismos neuronais inibitórios que são implementados para iniciação e supressão de ações apropriadas; e (4) pela preparação para iniciar diferentes ações que estão associadas com atividades preparatórias diferentes. Para explicar esses achados, a hipótese de programação da ação tem sido formulada. De acordo com esse entendimento, o comportamento humano é dividido em ações cognitiva, motora e sensorial. Enquanto o cérebro é dividido em sistemas de planejamento para diferentes funções na organização das ações, o sistema para seleção das ações, que inclui os circuitos talamocortical-gangliobasal, possui a função crítica de inicialização, preparação e supressão dessas ações.

Mudanças funcionais identificadas em pacientes com depressão estão associadas a uma grande variedade de desordens neurológicas. Recentes dados demonstram que a depressão é um fator de risco para o desenvolvimento de várias desordens

neurológicas que causam um impacto negativo no curso e tratamento das doenças (TOLOSA & VALLDEORIOLA, 1998).

6. MODELO DE IMOBILIDADE CATALÉPTICA

A catalepsia induzida por administração de haloperidol é mensurada através do teste de repetição, conhecido pelo efeito de mensuração repetida. Este modelo é freqüentemente utilizado como procedimento para estudo dos efeitos da farmacologia de antagonistas dopaminérgicos. A ação farmacológica é realizada com o objetivo de avaliar os efeitos das drogas na catalepsia neuroléptica induzida e para estudo do fenômeno relacionado com a sua tolerância ou sensibilização tempo-dependente (FERRÉ et al., 1990).

A catalepsia constitui uma medida condicional extensamente empregada em psicofarmacologia, porém não existe uma clara padronização nos testes desenvolvidos para avaliar este fenômeno. A prova mais utilizada pelos investigadores é o "teste de barra", que consiste em colocar as patas anteriores de um animal sobre uma barra que está situada a certa altura apropriada e, as patas posteriores devem ficar no solo, e depois se contabiliza o tempo em que o animal se manteve nesta postura (NEIL-BELIVEAU; JOYCE & KUCKI, 1993).

Esse fenômeno também pode ser definida como um estado, em que o animal é colocado numa posição não natural ou desagradável, e ao mesmo tempo permanece nesta posição por algum tempo. Esse cataléptico é referido como rigidez muscular, quando induzido por opióides, e caracterizado por duas ocorrências: (1) sensibilidade para diferentes testes, utilizado em baterias e (2) diferença do estado tonal (WADENBERG, 1996).

Essa repetição do teste em animal em animal é utilizado para verificar a ação farmacológica dos neurolépticos, para investigar mecanismos e locais de ação das drogas sobre o fenômeno induzido, sendo a mensuração de efeitos uma necessidade para a descoberta de novos medicamentos psicoterapêuticos, e para o estudo de seu modo de ação. Nenhum modelo utilizado satisfaz totalmente os três critérios de validade (preditabilidade, analogia e homologia), porém, a escolha do modelo para experimentos depende do ensaio e das conveniências práticas. A

cataplexia é uma resposta rigorosa, e extremamente sensível a variações bruscas nos parâmetros experimentais do ambiente, pois dificulta ou impossibilita, em certas situações, a comparação entre os resultados obtidos em diferentes laboratórios (COSTALL, HUI & NAYLOR, 1978; SANBERG, 1980).

Pesquisas têm sido realizadas com psicoestimulantes para avaliar o comportamento locomotor. O efeito dessas drogas depende da ativação do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Acredita-se que a cataplexia possa ser mediada pelo sistema nigro-dorso-estriatal e que a administração de neurolépticos causem mudanças nos padrões de neurônios de projeção, modificando sua sensibilização à resposta motora. Na cataplexia induzida por haloperidol em ratos, foram avaliadas as importantes variáveis envolvidas na mensuração experimental e estabelecidos alguns critérios para a melhora dos resultados. Um desses critérios se relaciona com a dose do neuroléptico usado, que tem de ser suficientemente pequeno para a mensuração de total ou real duração da cataplexia e suficientemente maior para prevenir o desenvolvimento da pseudocataplexia (adaptação da postura) (FERRÉ et al., 1990).

Podem induzir a cataplexia em roedores, os neurolépticos típicos. Os antagonistas de receptores de 5-HT_{1A} reduzem a imobilidade cataléptica, aventando que este tipo de receptor serotoninérgico tenha a função de modular a transmissão dopaminérgica nigrostriatal (PIRES et al., 1993).

A cataplexia está mediada principalmente por receptores dopaminérgicos pós-sinápticos localizados no estriado (SANBERG, 1980). Diversos estudos constatarem este fato onde se observa que as lesões dessa estrutura, destroem os neurônios dopaminérgicos (CALDERÓN, SANBERG & NORMAN, 1988).

É complexa a neuroquímica da cataplexia e está mediada fundamentalmente por receptores dopaminérgicos, porém, existem outros sistemas de neurotransmissores envolvidos nesta mediação (serotonina, ácido glutâmico, acetilcolina, noradrenalina, GABA, adenosina). O modelo animal de cataplexia pode ser útil para se examinar os

efeitos da administração crônica (tolerância) e intermitente (sensibilização) de diferentes psicofármacos, especialmente os neurolépticos (EZRIN-WATERS & SEEMAN, 1977).

7. MODULAÇÃO SEROTONÉRGICA NA TRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA NIGROSTRIATAL

Estudos realizados demonstraram em meados de 1950, que a dopamina (DA) estava presente em altas concentrações em algumas regiões do SNC, semelhante a outras catecolaminas e, ainda, apresentava uma distribuição tissular diferente das mesmas (COOPER & MITCHELL, 1995; WEBSTER, 2001 citado por VALENTIM JÚNIOR, 2003).

A dopamina é um neurotransmissor sintetizado por certas células nervosas que agem em regiões do cérebro promovendo, entre outros efeitos, o prazer e a motivação. Depois de sintetizada, a dopamina é armazenada dentro de vesículas sinápticas. Quando chega um impulso elétrico no terminal nervoso, as vesículas se direcionam para a membrana do neurônio e liberam o conteúdo da dopamina na fenda sináptica que então, atravessa a fenda e se liga aos seus receptores específicos na membrana do neurônio pós-sináptico. Uma série de reações ocorre quando a dopamina ocupa receptores dopaminérgicos deste neurônio. Alguns íons entram e saem do neurônio e algumas enzimas são liberadas ou inibidas. Após a dopamina ter se ligado ao receptor pós-sináptico ela é recaptada por sítios transportadores de dopamina localizados nos neurônios pré-sinápticos (MAERTENS et al., 2002).

O sistema dopaminérgico mesolímbico é uma estrutura chave da neuroanatomia da ação das drogas antidepressivas, como o núcleo accumbens, é um mecanismo neurobiológico comum nos tratamentos com antidepressivos, resultando em um aumento da estimulação do sistema dopaminérgico. Outras considerações sobre o estriado podem ser feitas, como a divisão estabelecida de um putâmen motor, um caudado límbico e o estriado ventral (núcleo accumbens), recebendo respectivamente, as projeções corticais motoras e límbicas associativas (ZANGEN et al., 2001).

A diminuição da dopamina e as conseqüentes mudanças fisiopatológicas que ocorrem nos circuitos do gangliobasal determinam uma severidade de sinais parkinsonianos. Restabelecer o déficit de dopamina depende da magnitude e duração da resposta motora que é avaliada pelo grau de severidade motor e separação dos mecanismos homeostáticos, cujos circuitos STN-Gpe/Gpi possuem importantes funções (OBESO et al., 2004).

Do ponto de vista fisiopatológico ocorre uma redução na atividade dopaminérgica no nível do estriado. Isto acontece devido à degeneração dos neurônios pigmentados da substância nigra do mesencéfalo que se projetam para o corpo estriado, estrutura dos núcleos da base constituída pelo núcleo caudado e putâmen. Estes neurônios produzem dopamina que é liberada na sinapse. O neurônio pós-sináptico, por sua vez, projeta-se para o globo pálido, que é outra estrutura dos núcleos da base onde estão localizados os receptores dopaminérgicos. Com a idade, há redução do número de receptores D_2 e aumento de D_1 . O aumento da proporção $D_1:D_2$ é uma das hipóteses para explicar a maior sensibilidade do indivíduo idoso aos efeitos extrapiramidais dos neurolépticos. A dopamina encontra-se distribuída ao longo de quatro sistemas principais: nigro-estriatal, mesolímbico, mesocortical e tuberoinfundibular. Este neurotransmissor tem cinco receptores descritos (D_1 a D_5), distribuídos de maneira irregular ao longo dos sistemas dopaminérgicos. No trato nigro-estriatal, há maior proporção de receptores D_2 envolvidos na regulação do tônus muscular e movimento junto ao sistema extrapiramidal (SEGMAN et al., 1995).

Pesquisas demonstram a contribuição do stress oxidativo para a degeneração das células dopaminérgicas na DP; no entanto, o stress oxidativo está intimamente ligado a outros componentes do processo degenerativo, como a inflamação e disfunção mitocondrial e também a toxidade de óxido nítrico. Porém há uma dificuldade em se determinar se é o stress oxidativo ou sua conseqüência que produz degeneração das células dopaminérgicas (JENNER, 2003).

A DP resulta primariamente da morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra. O principal obstáculo ao desenvolvimento de terapias neuroprotetoras é o

entendimento limitado dos eventos moleculares que provocam a neurodegeneração. A descoberta do gen da DP precede à hipótese para um melhor entendimento sobre a fisiopatologia molecular, na qual se acredita que a disfunção mitocondrial e o stress oxidativo possam também atuar, em parte, dos eventos deletérios nos neurônios dopaminérgicos. Modelos de neurotoxina são importantes na elucidação da cascata molecular da morte celular dopaminérgica. Modelos de DP, baseados na manipulação genética, podem ser importantes no estudo da doença, como na vulnerabilidade seletiva de neurônios dopaminérgicos da substância nigra no processo degenerativo (DAUER 2003; NOBUTAKA, 2004).

Lesões experimentais em ratos foram provocadas para elucidar a função do estriado na catalepsia induzida por neurolépticos. Lesões bilaterais do corpo estriado foram analisadas quanto à atenuação da catalepsia. Os resultados levam-nos a crer que o corpo estriado pode ser o local primário na ação das drogas neurolépticas na produção da catalepsia. Esse fenômeno, porém, pode não ser exclusivamente mediado pelo estriado (KOFFER, BERNEY & HORNYKIEWICZ, 1978).

A figura 1 representa as vias dopaminérgicas onde o estriado é visto como a principal estrutura aferente (input) dos gânglios da base. O segmento palidal interno (GPi) e também a substância nigra reticulada (SNr) são vistos como estruturas eferentes (output). Estruturas aferentes possuem a via direta monossináptica e originam-se de neurônios estriatais, e, estruturas eferentes apresentam vias de ligação indireta pós-sináptica envolvendo o segmento palidal externo (GPe) e o núcleo subtalâmico (STN) (WEBSTER, 2001, citado por VALENTIM JÚNIOR, 2003).

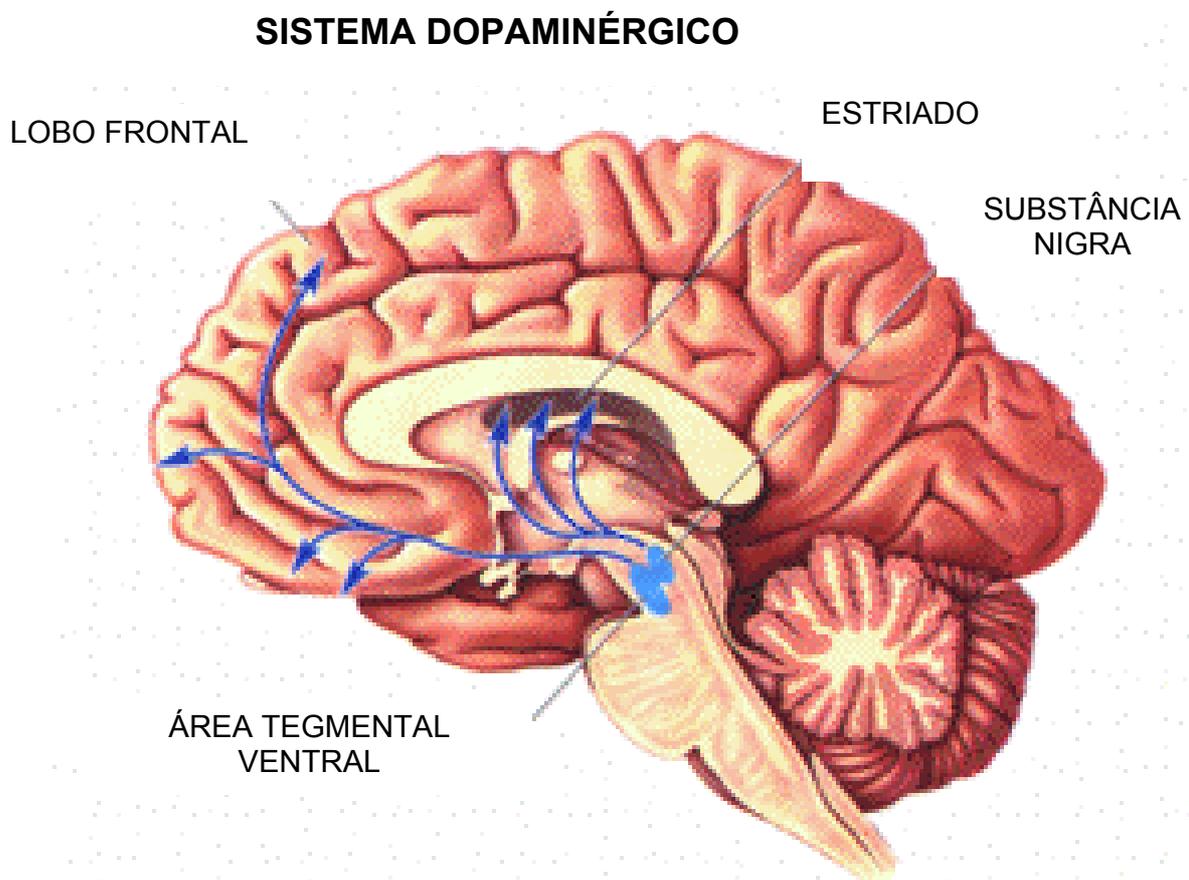


Figura 1. Representação das vias dopaminérgicas em cérebro humano (extraído da internet: www.er.uqam.ca/nobel/d254000/dopamine.gif)

Estudos demonstram intensificação da catalepsia em ratos com permanente neurodegeneração da substância nigra. A questão é dirigida na frequência de intensificação da catalepsia, que pode ser dependente do nível de dopamina nos gânglios basais. Esses resultados indicam que a frequência do aumento da catalepsia não depende da proporção da depleção da DA. Isto significa a importância do contexto da expressão e argumentação dos sintomas da DP durante o curso da doença e a neurodegeneração dopaminérgica, que poderia não produzir distúrbios motores isolados (SRINIVASAN & SCHMIDT, 2004).

Os núcleos da base representam uma importante conexão subcortical entre o córtex motor e o restante do córtex cerebral. Atuam, portanto, na interface entre o planejamento, programação e ação motora com as demais funções corticais. Eles são constituídos por grandes estruturas, bem delimitadas, entre as quais se destacam o núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido. Os receptores dopaminérgicos, D₁ e D₂, estão criticamente envolvidos no controle do comportamento motor e, a transmissão dopaminérgica no globo pálido pode produzir a acinesia, quando houver lesão ou hipofunção dopaminérgica (ICHIKAWA & MELTZER, 1995; HAUBER & LUTZ, 1999).

Têm aparecido algumas revisões literárias de anatomia funcional do gânglio da base e da sua relação com o sistema estriado. O gânglio basal, incluindo o estriado, globo pálido, núcleos subtalâmicos e substância nigra estão envolvidos em um número de funcionalidade que segrega o circuito cortical-subcortical. Esse circuito auxilia em uma extensa função cerebral emocional, motivacional, cognitiva e sensório-motora. A sua principal função é a seleção e o aprendizado da maior parte dos programas comportamentais e motores. A organização funcional interna do gânglio basal é muito bem processada pelos mecanismos de seleção durante o desenvolvimento humano e na vida adulta (GROENEWEGEN, 2003; GUIGONI et al., 2005).

O gânglio da base implica no comportamento motor, na execução de ações automáticas e movimentos involuntários anormais que afetam principalmente as extremidades, tronco e mandíbula, e ocorrem como manifestação de um processo de doença subjacente. As condições caracterizadas por episódios persistentes ou recidivantes de discinesia com manifestação primária da doença podem ser referidas por síndromes de discinesias, que são também uma manifestação relativamente comum das doenças dos gânglios da base (WHELAN et al., 2004).

A dopamina estriatal aumenta a transmissão pela via direta (via receptor D₁) e diminui a transmissão pela via indireta (via receptor D₂). A DA também atua nos receptores do GPe, GPi, SNr e STN. Estudos eletrofisiológicos com utilização de neurotoxina dopaminérgica têm demonstrado a redução da atividade neural do GPe

e um aumento da descarga na STN, GPi e SNr. Esses achados são compatíveis com a teoria na qual a diminuição da DA, aumenta a atividade da via indireta podendo resultar em mudanças na atividade dos circuitos locais ou anormalidade no circuito tálamocortical-gângliobasal (POPOVA et al., 1997).

Pariezek et al., 1971 argumentam que o estriado e o núcleo acumbens recebem aferências dos núcleos da rafe, assim como o corpo dos neurônios dopaminérgicos na SN. O modelo funcional do gânglio da base tem recentemente sendo alvo de críticas, onde a separação das vias diretas e indiretas e a segregação dos receptores D₁ e D₂ têm sido questionadas. Esses resultados sugerem que as mudanças nos padrões de descarga, na sincronização entre neurônios do gânglio basal e nas interações de conexões anormais e mecanismos compensatórios são no mínimo, importantes na fisiopatologia da DP como mudança na frequência das descargas nos núcleos basais. Lesões no GP ou STN produzem sintomas parkinsonianos, porque reduzem ou abolem as saídas do gânglio basal, inabilitando o circuito para o funcionamento normal (WICHMANN & DELONG, 2003).

Experimentos em animais demonstram que a sensibilização de receptores dopaminérgicos D₂, no sistema mesolímbico pode representar uma via comum na ação antidepressiva. Todavia, o mecanismo de ação da drogas antidepressivas ainda não está claramente determinado, por apresentar vários locais primários de ação em uma variedade de sistemas de neurotransmissores, incluindo o sistema serotoninérgico quando designa um modulador da ação dopaminérgica nigrostriatal (WILLNER, HALE & ARGYROPOULOS, 2005).

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) é uma indolamina, produto da hidroxilação e descarboxilação do aminoácido L-Triptofano na seguinte seqüência bioquímica: L-Triptofano - L-5HT Triptofano-5-OH Triptamina ou Serotonina. A mais alta concentração de 5-HT (90%) é encontrada nas células enterocromafins do trato gastrointestinal. A maioria do restante corporal é encontrada nas plaquetas e no SNC. Os efeitos do 5HT são sentidos de maneira mais proeminente no sistema cardiovascular, com efeitos adicionais no sistema respiratório e nos intestinos. A

vasoconstricção é a resposta clássica à administração de 5-HT (BRILEY & MORET, 1993).

A serotonina tem efeito inibidor na conduta juntamente com um efeito modulador geral da atividade psíquica. Assim sendo, a 5-HT influi sobre quase todas as funções cerebrais, inibindo-a de forma direta ou estimulando o sistema GABA. É dessa forma que a serotonina regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas (ANTHONY, SEXTON & NEUMAIER, 2000).

Os neurônios serotoninérgicos localizam-se na linha média do tronco cerebral formando um agrupamento denominado núcleos da rafe. Desses partem fibras em direção ao cérebro que inervam inúmeras estruturas. A serotonina é formada e estocada em vesículas de terminais nervosos, podendo ser liberada em virtude de um impulso nervoso que atua pós-sinapticamente em diversos subtipos de receptores. A nível pré-sináptico existem receptores serotoninérgicos inibitórios de sua própria liberação. O sistema serotoninérgico é complexo, e os subtipos de receptores encontrados aumentam a cada dia. Pesquisa tem demonstrado que a ativação de diferentes subtipos pode provocar até mesmo efeitos antagônicos (BAKER, HALLIDAYM & TORK, 1990).

É amplo o alcance do sistema serotoninérgico, que projeta axônios praticamente para todo o sistema nervoso central, o que induziu os pesquisadores a classificá-lo como um sistema modulador, cuja ação depende do alvo e também do tipo de fibra e terminações nervosas presentes. As sinapses formadas por tais neurônios variam desde tipos bem definidos, com ação rápida e localizada, a tipos difusos, com ação similar à hormonal, que atinge áreas maiores e, em geral, têm efeito prolongado. Alterações nos níveis serotoninérgicos no cérebro do adulto podem alterar a morfologia das células-alvo. A função principal da serotonina está na homeostase dos tecidos celulares de uma numerosa variedade de sistemas biológicos de atividades comportamentais e doenças associadas com os neurônios serotoninérgicos (AZMITIA, 1999). A organização anatômica dos núcleos da rafe e das projeções

serotonérgicas no cérebro do rato, parte dos núcleos caudais (magno, pálido e obscuro) para a medula espinhal, do núcleo pontino para o cerebelo, e dos núcleos rostrais (mediano paramediano e linear) para o mesencéfalo. Existe um feixe dorsal específico que parte dos núcleos medianos e dorsal para o prosencéfalo. Outra característica dos neurônios serotonérgicos é sua localização no sistema nervoso central. Ao contrário do que sugere sua ampla ação, tais neurônios estão restritos ao tronco encefálico, mas sua ocorrência também já foi relatada, algumas vezes, no diencéfalo. No tronco encefálico, esses neurônios compõem agregados de células chamaos de núcleos da rafe representadas na figura 2 (JACOBS & AZMITIA, 1992).

Nos mamíferos, com algumas variações entre as espécies, há oito desses agregados: obscuro, pálido, magno, pontino, mediano, paramediano, dorsal e linear. Os três primeiros situam-se na região caudal (próximos à medula espinhal), os quatro últimos na região rostral (próximos ao córtex cerebral) e o núcleo pontino na região central do tronco encefálico. A enorme abrangência de ação desses neurônios deve-se às conexões que se estabelecem com alvos distantes. Assim, além das ligações locais e recíprocas entre os oito núcleos, os caudais conectam-se (através dos prolongamentos dos neurônios, os axônios) com a medula espinhal. Os rostrais projetam-se extensivamente para o córtex cerebral, além do hipocampo, do tálamo e do hipotálamo, enquanto os do núcleo pontino destinam-se principalmente ao cerebelo. A variedade de funções atribuída à serotonina é bem compreendida quando se considera, além dessa molécula, e do neurônio serotonérgico, também o circuito neuronal em que ela atua, a estrutura onde se origina seu alvo, a organização sináptica e o tipo de receptor na membrana pós-sináptica. São conhecidos hoje mais de sete tipos de receptores para serotonina, e vários subtipos identificados com base em suas respostas a agentes farmacológicos e alterações fisiológicas. Nesses receptores, em geral, ela exerce efeito inibitório, mas existem circuitos que induzem a excitação. O receptor 5-HT₁ aparece também na célula serotonérgica, onde, quando é ativado, inibe a liberação de serotonina (TURLEJSKI, 1996).

SISTEMA SEROTONÉRGICO

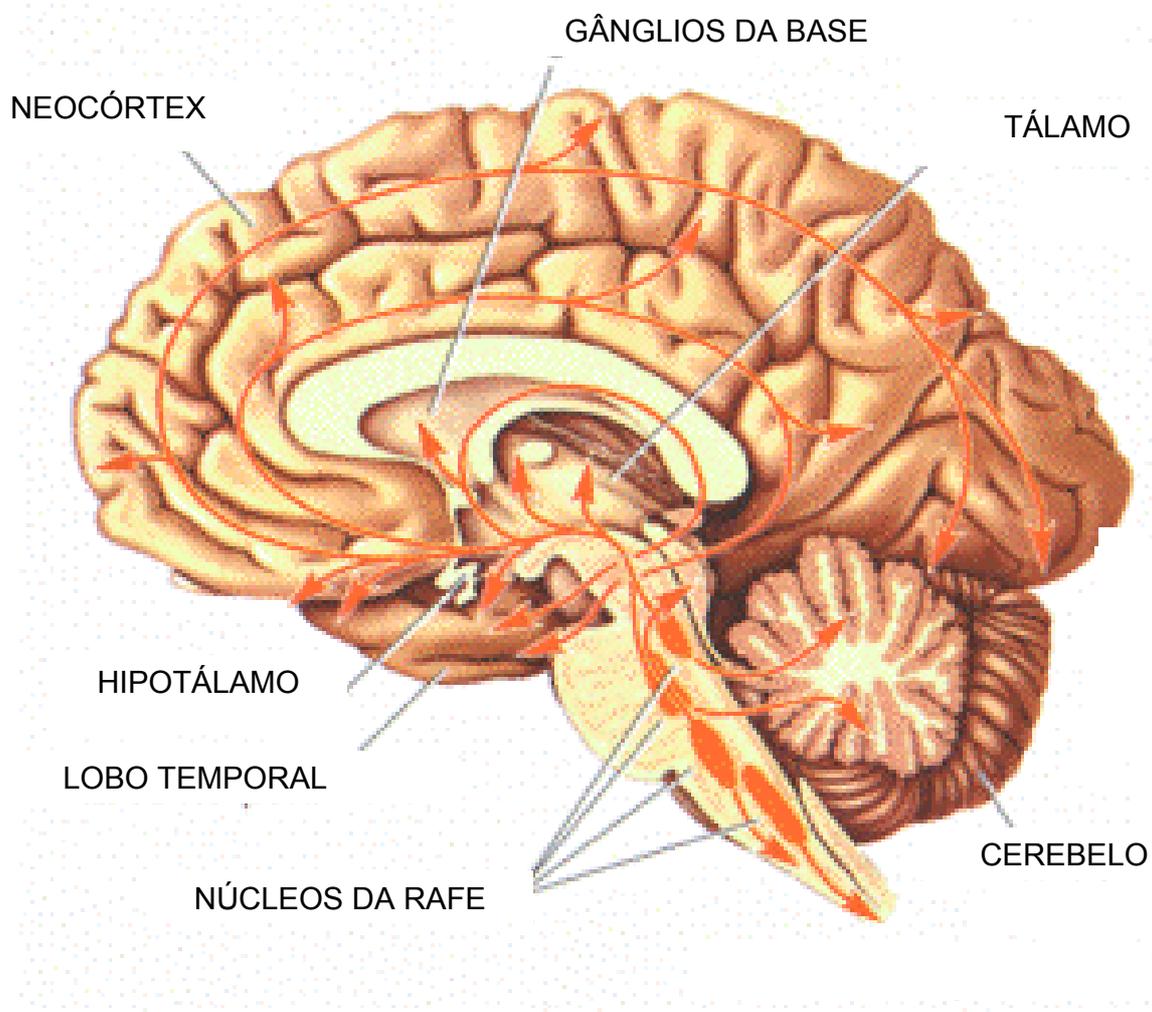


Figura 2. Representação da via serotoninérgica no cérebro extraído da internet: www.er.uqam.ca/nobel/d254000/dopamine.gif

Diversos neurotransmissores implicam na fisiopatologia da depressão. Apesar de repetidos esforços, as perturbações na neurotransmissão relacionadas às modificações do humor não estão totalmente esclarecidas. Evidências recentes indicaram que o aumento na neurotransmissão serotoninérgica pode estar

vinculada à resposta terapêutica de diferentes tipos de antidepressivos. Duas séries de observações clínicas produziram resultados convincentes que dão suporte a essa linha de abordagem: fármacos inibidores da recaptação da serotonina que têm demonstrado eficácia no tratamento da depressão maior. Esses compostos pertencem a famílias químicas diferentes, e têm em comum a propriedade de elevar os níveis de serotonina na sinapse (BERGSTROM et al. 1992; SAWABINI & WATTS, 2004).

Há resultados de pesquisas que demonstram que a serotonina promove ativação de subtipos de receptores serotoninérgicos pré e pós-sinápticos na via nigrostriatal que modulam o sistema de neurotransmissão dopaminérgico. Essas possíveis interações com subtipos de receptores 5-HT foram comprovadas por vários estudos que avaliaram a interação dos diversos sistemas de neurotransmissão, sendo proposto que o neurotransmissor 5-HT pode se ligar a autorreceptores pré-sinápticos induzindo um feedback negativo para a liberação de 5-HT, conseqüentemente não promovendo uma inibição da neurotransmissão dopaminérgica na via nigrostriatal, ocasionando melhora da função motora. Esta teoria aumenta o entendimento da plasticidade dentro do circuito talamocortical-gangliobasalcortical, com implicação da degeneração neuronal dopaminérgica no entendimento e no desenvolvimento de novas terapêuticas na doença de Parkinson (AHLENIUS & SALMI, 1995, MILLAN, LEJEUNE & GOBERT, 2000 BEZARD, GROSS & BROTCHE, 2003).

METODOLOGIA

8. METODOLOGIA

Experimentos realizados com camundongos albinos machos, pesando 26-36 g, mantidos em gaiolas de polipropileno medindo 48x18x13 cm, forradas com serragem. Os grupos foram assim divididos 8 animais por gaiola, com exceção da 11ª gaiola que continha 4 animais, o que totaliza 84 camundongos. Estes animais foram selecionados e marcados para identificação quanto à administração das drogas e veículo apropriado. As caixas foram enumeradas com grupos de drogas teste e controle.

Para cada droga-teste foram administradas duas doses diferentes. A administração das drogas foi realizada diariamente durante 21 dias, sendo que cada grupo de 12 animais recebeu a mesma droga, e eles permaneceram no biotério, sem restrição de alimento e água. Em ambiente sem barulho, no período das 7:00 as 17:00 h, com temperatura entre 22° e 24°, fizeram a administração das drogas e salina, e também observaram imobilidade cataléptica. Na observação cada animal foi testado uma única vez, e sacrificado após o experimento.

8.1. Administração das Drogas

As drogas utilizadas foram: haloperidol (Haldol®, Janssen, São Paulo, Brasil) e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs): cloridrato de fluoxetina (Eli Lilly do Brasil, São Paulo, SP), cloridrato de sertralina (Laboratório Pfizer Ltda., São Paulo, SP) e cloridrato de paroxetina (Smith Kline Beecham Brasil Ltda., São Paulo, SP).

O haloperidol foi diluído em salina 0,9%, e as outras foram dissolvidas por sonificação em salina 0,9%. Os SSRIs foram injetados intraperitonealmente (i.p.) utilizando-se uma seringa descartável de 1 ml, com agulha 13x4 durante 21 dias consecutivos, o que caracteriza como experimento crônico. O volume de solução injetado variou de 0,10 a 0,14 mL (relativo ao peso do animal).

As doses das drogas utilizadas foram as seguintes: cloridrato de fluoxetina 1 e 5 mg/kg/dia i.p (N=12); cloridrato de sertralina 1 e 5 mg/kg/dia i.p. (N=12); cloridrato de paroxetina 1 e 5 mg/kg/dia i.p.(N=12). O grupo controle foi administrado com salina 6 mL/kg/dia i.p. (N=12). O volume injetado por animal não excedeu a 0,22 mL .

8.2. Procedimento

No dia do experimento, ou seja, no 22º dia do tratamento crônico, os animais não receberam droga teste ou salina. Foram separados e transportados para o laboratório onde lhes administraram haloperidol 0,75 mg/kg (i.p.), 30 minutos antes do teste na barra padronizada. Após a administração do haloperidol, os animais foram recolocados na gaiola, sendo a dose administrada relacionada com o peso inicial do animal.

A administração do haloperidol foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram selecionados dois animais que receberam a dose de haloperidol e recolocados na gaiola. Após 10 minutos e outros 2 animais receberam o mesmo tratamento.

Avaliados em dias alternados quatro (4) camundongos no período matutino e quatro (4) no período vespertino, sendo que em alguns dias o experimento só houve em um apenas um período.

Após 30 minutos da administração do haloperidol os animais foram colocados na barra teste para observação da imobilidade cataléptica.

8.3. Mensuração do Fenômeno da Catalepsia

O fenômeno foi mensurado com o animal mantido em postura antifisiológica, os membros anteriores apoiados na barra de madeira (3 cm de altura e 0,9 cm de diâmetro) e os membros posteriores apoiados no solo. Ao término do trabalho foram

foi anotados os movimentos da cabeça exploratoriamente, ou removeu-se os membros anteriores da barra, tempo de corte de 720 segundos.

Mensurada a imobilidade cataléptica dos animais em intervalos de 30, 60, 90 120 150 e 180 minutos, após a administração do haloperidol, procedeu-se a análise estatística; o tempo em que o animal se manteve imóvel realizando três tentativas de colocação na barra-teste para cada intervalo de tempo. Avaliadas as diferenças entre os grupos drogas-teste e o controle quanto ao tempo de imobilidade cataléptica. Adotamos critérios de permanência na barra-teste para avaliação da catalepsia:

1. Se o animal permanecesse por 720 segundos em imobilidade cataléptica, seja na 1°, 2° ou 3° tentativa, o animal seria retirado da mesma e recolocado na gaiola. O tempo para contagem seria registrado como 720 segundos de catalepsia.
2. Se o animal permanecesse por 720 segundos em imobilidade como somatória da 1°e 2° ou 1°, 2° e 3° tentativas, o animal seria recolocado na gaiola e registrado a média de valores das 3 tentativas.
3. Se o animal permanecesse como somatória da 1°, 2° e 3° tentativas++, com o tempo menor que 720 segundos, o animal seria recolocado na gaiola e registrada a média dos 3 valores obtidos.
4. Se o animal permanecesse na 1° tentativa com valor maior que 360 e menor que 720 segundos, o animal seria observado até realizar algum movimento e registrado o tempo que permaneceu em imobilidade cataléptica;
5. Se o animal permanecesse como somatória da 1°e 2° tentativas com valor maior que 360, não seria realizado a 3° tentativa e o registro do valor seria a média entre as duas tentativas.

Para comparar estatisticamente o efeito dos fármacos sertralina, paroxetina e fluoxetina sobre a imobilidade cataléptica, utilizou-se o programa computacional

SPSS 11.5 e Corel Draw e Slide Write para reprodução dos gráficos. Foi realizada o teste não paramétrico, ANOVA (análise de variância) adotando significância de 5% para análises exibidas.

A seguir, será representada através de gráficos, a análise descritiva do tempo de reação dos animais pelos períodos medidos, sendo adotado significância de 5% para as análises exibidas.

RESULTADOS

9. RESULTADOS

O tempo de imobilidade cataléptica induzida pelo haloperidol em camundongos albinos machos, após 21 dias de tratamento crônico com antidepressivo, inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Teve como objetivo comparar o efeito das drogas, fluoxetina 1 e 5 mg/kg, sertralina 1 e 5 mg/kg e paroxetina 1 e 5 mg/kg com o grupo controle salina.

9.1 Curva dose-resposta de Paroxetina na Catalepsia Neuroléptica

A dose-resposta da droga paroxetina em 1 mg/kg foi comparada com a dose-resposta do controle (salina 6 mL/kg). Ao se analisar a curva dose-resposta da paroxetina e a curva dose-resposta do controle se pode verificar que não houve diferença significativa na duração dos tempos de imobilidade cataléptica em todos os intervalos de tempo. A dose de paroxetina usada não foi significativa para modificação do tempo de catalepsia.

A curva da resposta da paroxetina 5 mg/kg em comparação com a curva dose-resposta do controle não foi significante no fenômeno da catalepsia, mensurados nos intervalos de tempo de 30, 60, 90, 120, 150, e 180 minutos após a administração do haloperidol (Figura 3).

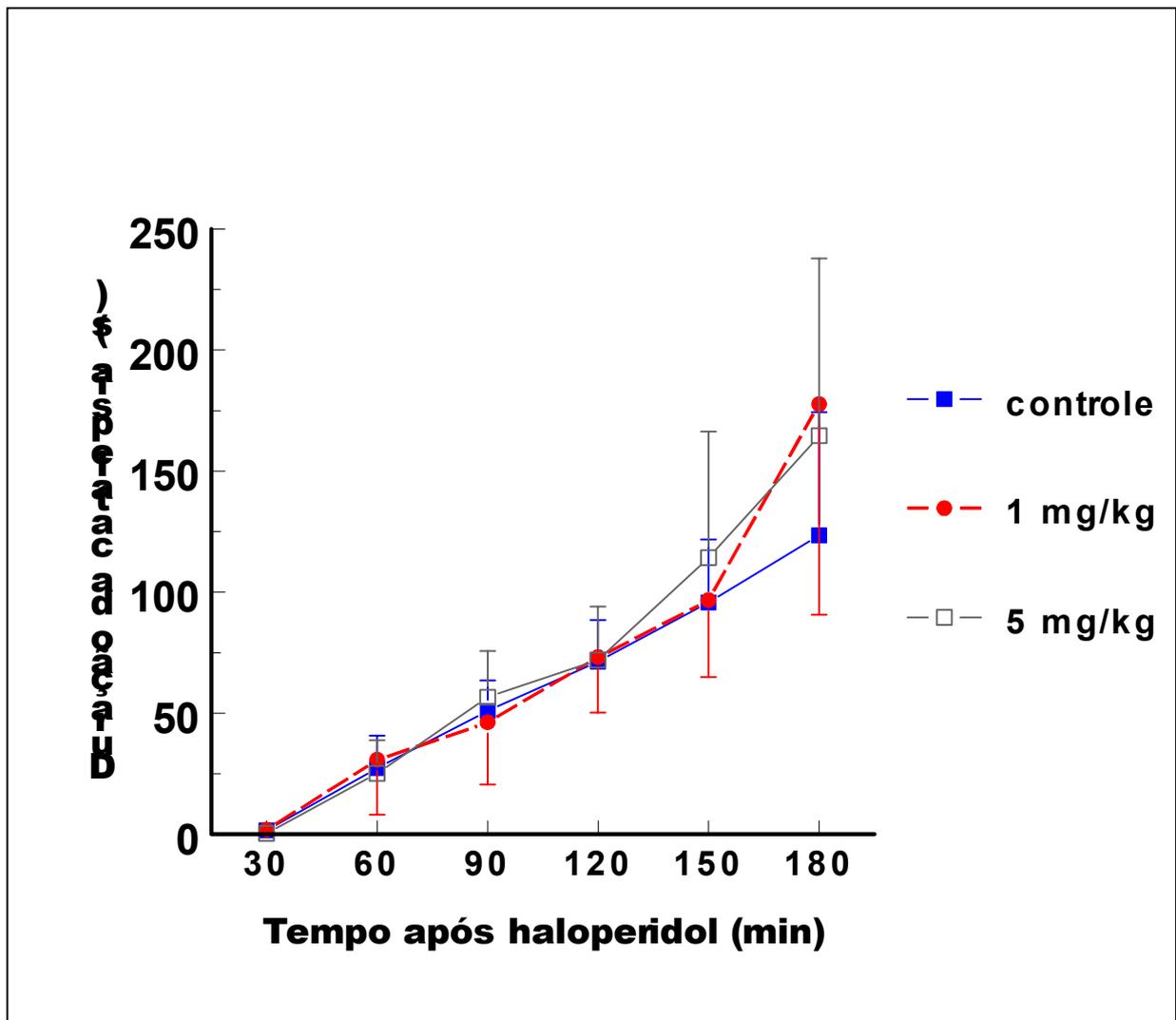


Figura 3.

Efeitos da administração crônica da droga teste paroxetina (doses de 1 e 5 mg/kg i.p.) na catalepsia induzida por haloperidol em camundongos machos (n=12 p/ cada dose). O gráfico representa curvas dose-resposta que demonstram a variação na duração de tempos de imobilidade cataléptica após 30 minutos da injeção de haloperidol (0,75 mg/kg i.p.) nos intervalos de tempo de minutos (30, 60, 90, 120,

180). O gráfico demonstra que não houve diferença estatística na duração de tempos de imobilidade cataléptica.

9.2 Curva dose-resposta de Fluoxetina na Catalepsia Neuroléptica

A dose-resposta da fluoxetina 1 mg/kg foi comparada com a dose-resposta do controle (salina 6mL/kg). Ao se analisar a curva dose-resposta fluoxetina e a curva dose-resposta do controle, pode se verificar que não houve diferença significativa na duração do tempo de imobilidade cataléptica em todos os intervalos de tempo. A dose de fluoxetina usada não foi significativa para a modificação da duração do tempo da catalepsia. A análise estatística não demonstrou diferenças significativas na atenuação ou no aumento do tempo de imobilidade cataléptica entre o controle e a fluoxetina 1 mg/kg.

A curva da resposta da fluoxetina 5 mg/kg em comparação com a curva dose-resposta do controle, não apresentou significância no fenômeno da catalepsia, mensurados nos intervalos de tempo 30, 60, 90, 120, 2150 e 180 minutos após a administração do haloperidol. A análise estatística não demonstrou diferenças significativas da atenuação ou do aumento do tempo quando foram comparadas as medianas da duração do tempo de imobilidade cataléptica entre o controle e a fluoxetina 5 mg/kg (Figura 4).



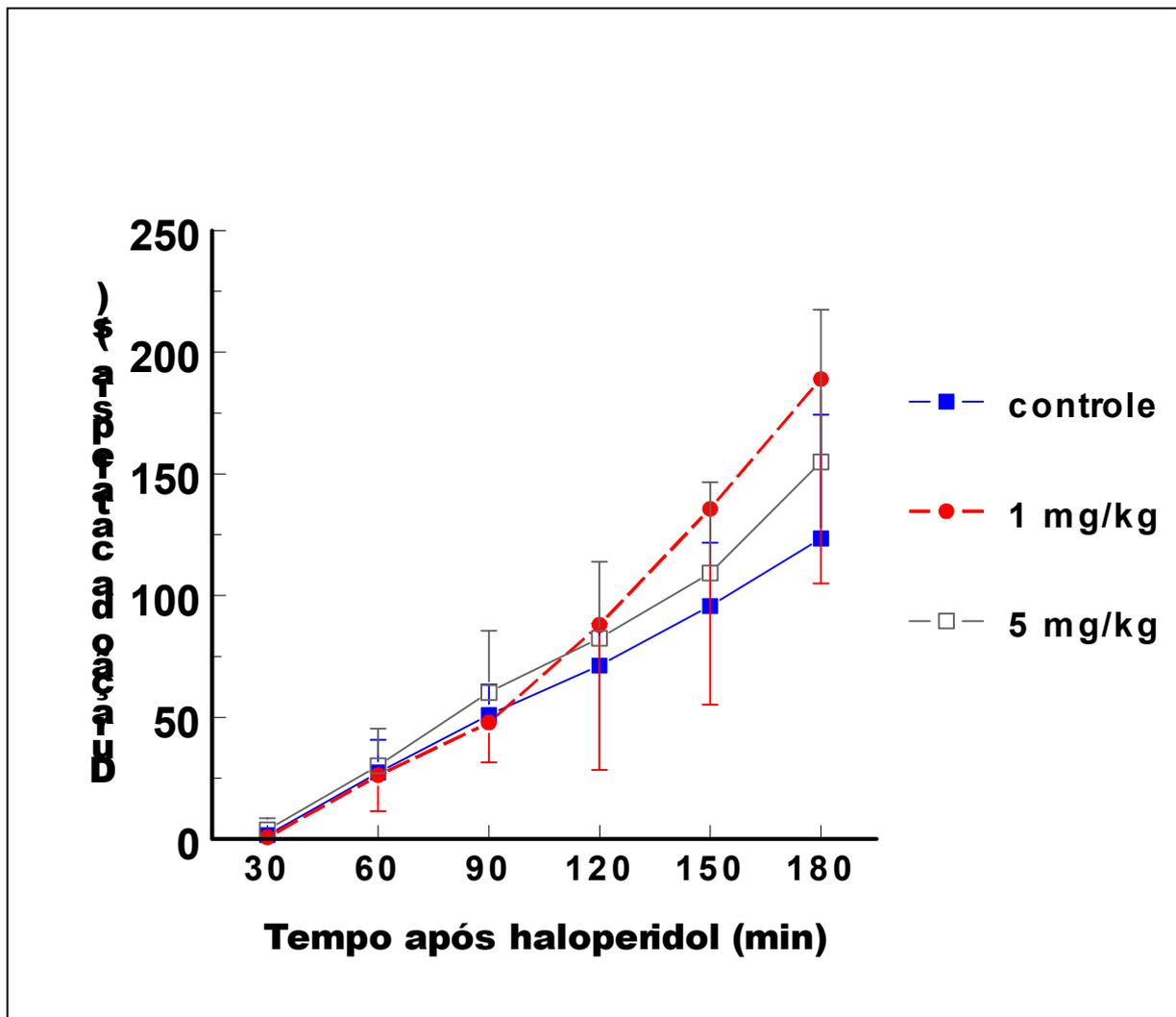


Figura 4.

Efeitos da administração crônica da droga teste fluoxetina (doses de 1 e 5 mg/kg i.p.) na catalepsia induzida por haloperidol em camundongos machos (n=12 p/ cada dose). O gráfico representa curvas dose-resposta que demonstram a variação na duração de tempos de imobilidade cataléptica após 30 minutos da injeção de haloperidol (0,75 mg/kg i.p) nos intervalos de tempo de minutos (30, 60, 90, 120, 180).

O gráfico demonstra que não houve diferença estatística na duração de tempos de imobilidade cataléptica.

9.3 Curva dose-resposta de Sertralina na Catalepsia Neuroléptica

Na figura 5 está representada a curva dose-resposta da sertralina, na dosagem de 1 e 5 mg/kg, comparada a curva dose-resposta do controle. Na curva dose-resposta da sertralina, na dosagem de 1 mg/kg, não houve diferença significativa no fenômeno da catalepsia. A análise estatística não demonstrou atenuação ou do aumento de duração da catalepsia quando foram comparadas as medianas da duração do tempo de imobilidade cataléptica entre o controle e a sertralina 1 mg/kg.

A curva da sertralina 5 mg/kg em comparação com curva a dose-resposta do controle não ofereceu diferença significância no fenômeno da catalepsia, mensurados nos intervalos de tempo de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração do haloperidol. A análise estatística não apresentou diferenças significativas da atenuação ou do aumento do tempo de duração da catalepsia quando foram comparadas as medianas da duração do tempo de imobilidade cataléptica entre o controle e a sertralina 5 mg/kg.

Essas drogas utilizadas no experimento não obtiveram diferença significativa na modificação da duração do tempo da catalepsia. A ausência de potencialização da catalepsia neuroléptica foi observada nos três grupos de droga-teste e suas respectivas doses em comparação ao grupo controle.

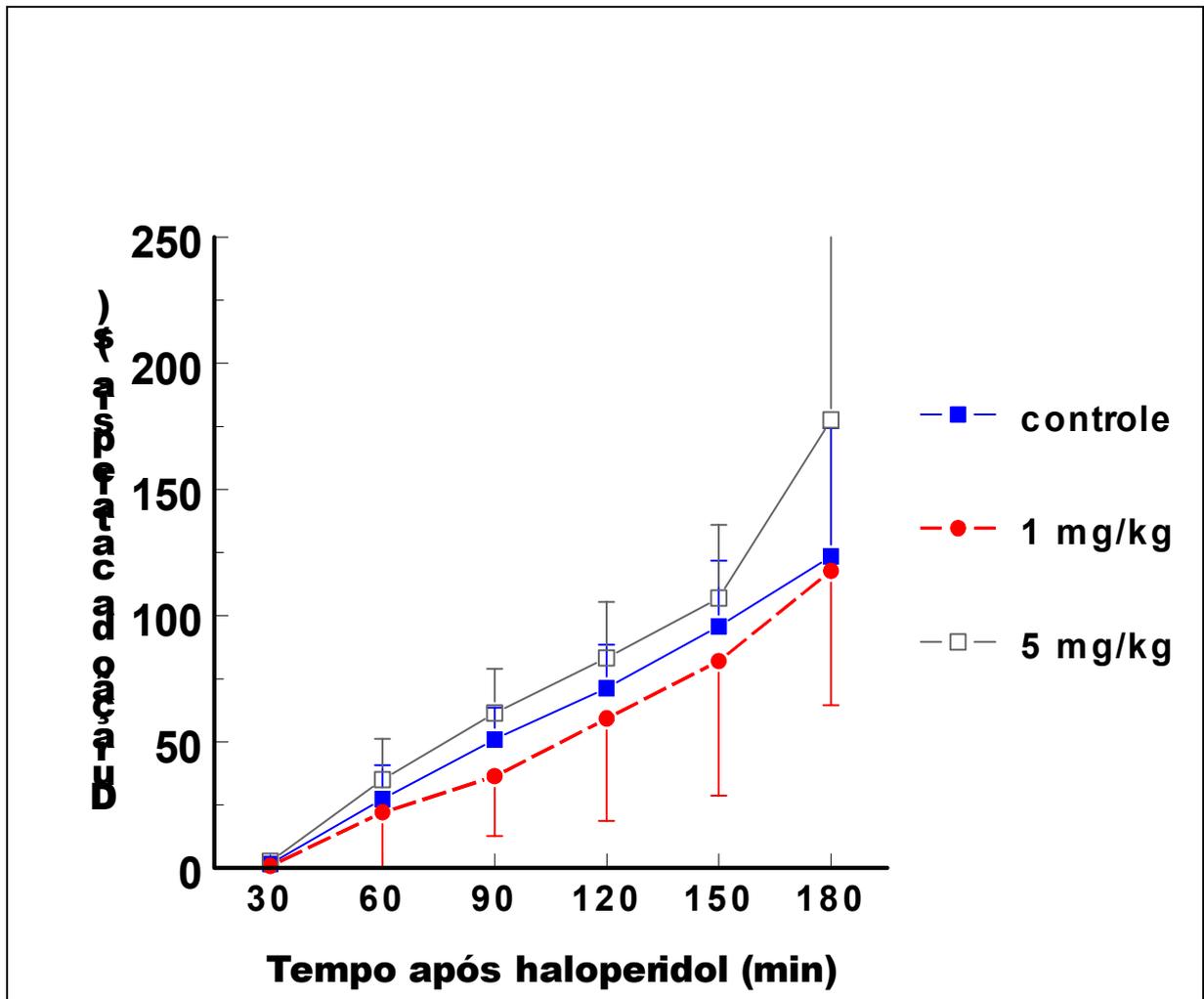


Figura 5.

Efeitos da administração crônica da droga teste sertralina (doses de 1 e 5 mg/kg i.p.) na catalepsia induzida por haloperidol em camundongos machos (n=12 p/ cada dose). O gráfico representa curvas dose-resposta que demonstram a variação na duração de tempos de imobilidade cataléptica após 30 minutos da injeção de haloperidol (0,75 mg/kg i.p) nos intervalos de tempo de minutos (30, 60, 90, 120, 180).

O gráfico demonstra que não houve diferença estatística na duração de tempos de imobilidade cataléptica.

Os resultados dos testes indicam que há diferença entre os tempos analisados quanto à droga, e aos tempos interagindo com a mesma, mas não se observou significância na diferença dos efeitos, ou seja, o efeito que a fluoxetina 1mg/kg, por exemplo, têm no decorrer do tempo de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos apresentaram resultados iguais às demais drogas testadas. A diferença refere-se aos tempos independentes das drogas.

DISCUSSÃO

10. DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que os camundongos expostos à administração crônica de antidepressivos sertralina, fluoxetina e paroxetina não apresentaram aumento ou diminuição do tempo de imobilidade cataléptica sobre o grupo controle. Há controvérsia entre os resultados que investigam essa interação DA/5-HT na via nigrostriatal, inclusive experimentos em catalepsia induzida por neurolépticos, pois pode ocorrer a comprovação que o neurotransmissor 5-HT demonstre ser inibitório ou excitatório neste tipo de experimento. Embora somente a administração sistêmica das drogas não permita concluir acerca dos sítios das correspondentes ações da serotonina nos vários subtipos de receptores 5-HT, a ação modulatória do sistema serotoninérgico sobre o sistema dopaminérgico pode ter ocorrido através da interação da serotonina com vários subtipos de receptores 5-HT promovendo assim ação moduladora sobre a DA na via nigrostriatal que podem ser ativados também, por vários mecanismos neuroadaptativos para equilibrar a função dos sistemas de neurotransmissão do circuito cortexgangliobasal-talamocortical (HERVAS et al., 1998; HALLETT et al., 2005). Os estudos sobre a interação DA/5-HT, dão-nos respostas contraditórias, tanto na ação modulatória exercida pela serotonina sobre as vias nigrostriatais, quanto na estrutura de origem dessas fibras serotoninérgicas que modulam o sistema dopaminérgico na via nigrostriatal. Os resultados de investigações sobre esta interação e o envolvimento de 5-HT na imobilidade cataléptica induzida por neuroléptico podem apresentar ou não uma ação inibitória ou excitatória. A evidência das alterações do sistema dopaminérgico em animais induzidos por tratamento crônico é discutida. Drogas como SSRIs podem ocasionar super ou subsensibilidade de receptores, o que modifica os efeitos do tratamento antidepressivo na função do sistema dopaminérgico. A subsensibilidade dos receptores pré-sináptico da DA pode ocasionar uma variedade de modificações comportamentais. Estes dados são inconsistentes para se concluir sobre a ação dos antidepressivos (WALDMEIER, 1984; STAHL, 1997).

Os SSRIs constituem uma classe de drogas com segurança e tolerabilidade para tratamento da depressão. Dentre essas de drogas, a ação farmacológica, a eficácia antidepressiva e os efeitos adversos são marcadamente similares. No entanto, o

perfil farmacocinético dos SSRIs são substancialmente diferente, especialmente com respeito a farmacocinética mediada pela interação droga-droga. O acúmulo desses altos níveis pode resultar em aumento dos efeitos adversos, dependente da farmacologia (CATTERSON & PRESKORN, 1996).

Muitos fármacos empregados no tratamento da depressão determinam modificações nos níveis de neurotransmissor na sinapse. Os inibidores da monoamina-oxidase aumentam a transmissão noradrenérgica e serotonérgica por reduzir o metabolismo do neurotransmissor. Inibidores da recaptção de serotonina, como fluoxetina, paroxetina, sertralina, são empregados igualmente no tratamento da depressão. Apesar de atuarem por mecanismos diferentes, os compostos dessas três classes farmacológicas têm em comum a capacidade de promover um aumento de 5-HT na sinapse. O entendimento dos mecanismos de ação da depressão sugere que mudanças neuroquímicas modificam os níveis de serotonina desencadeando uma degeneração neuronal crônica progressiva (THANVI, MUNSHI & VIJAYKUMAR, 2003).

Alguns subtipos de receptores 5-HT estão relacionados, na clínica, aos efeitos colaterais promovidos no início do tratamento com drogas que interferem no sistema serotonérgico. No entanto, esses efeitos colaterais desaparecem após início da manifestação da melhora dos sintomas de depressão, e os receptores 5-HT_{2c} podem estar envolvidos nos efeitos terapêuticos dos SSRIs. Alguns antidepressivos, como a fluoxetina, demonstraram moderada a alta afinidade para os receptores 5-HT_{2c}, tendo uma relação recíproca e específica sobre os receptores 5-HT_{2c} e 5-HT_{1a} (BERENDSEN & BROEKKAMP, 1990).

Os SSRIs atuam no tratamento dos sinais clínicos da depressão. Há trabalhos contraditórios sobre as modificações dos efeitos dos antidepressivos na disfunção motora da doença de Parkinson. JIMENEZ-JIMENEZ et al. (1994) argumentam que há um aumento dos sinais extrapiramidais após o tratamento com fluoxetina, paroxetina e sertralina; porém, outros pesquisadores acreditam que os SSRIs não

apresentaram associação com exacerbação dos sinais parkinsonianos (CALEY & FRIEDMAN, 1992).

Neste estudo realizou-se a investigação experimental em camundongos, cujo objetivo foi de se obter respostas aos efeitos dos fármacos: sertralina, paroxetina e fluoxetina sobre a imobilidade cataléptica, pesquisa da acinesia, um dos sintomas da DP. A análise estatística desta pesquisa experimental não demonstrou diferenças significativas da atenuação ou aumento da duração da catalepsia.

Não existem dados que confirmem que a regulação dos receptores serotoninérgicos possam ser o único fator responsável pelos efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos. A administração sistêmica dos SSRIs não promoveu efeitos sobre a liberação de DA. Assim, o grau de atividade dos neurônios nigrostriatais poderia constituir um fator chave para a expressão da interação 5-HT/DA, como também, a síntese e/ou liberação de DA poderia ser requeridas para permitir a ocorrência do controle modulatório do neurotransmissor 5-HT sobre a via nigrostriatal (GRAYBIEL, 1996).

Os efeitos do tratamento crônico, com fluoxetina em ratos, foram avaliados em estudos de alguns mecanismos envolvidos na neurotransmissão serotoninérgica. Modificações adaptativas de recaptção da 5-HT em locais do cérebro foram encontradas por mensuração funcional. O tratamento crônico não apresentou efeito nos autorreceptores pré-sinápticos, o que caracteriza uma inibição da indução da despolarização, o mesmo ocorrendo em relação ao córtex. Esses resultados indicam um número variável de subtipos de receptores atuando, ou sugerindo que ocorram modificações adaptativas no transporte de 5-HT em várias áreas cerebrais (GOBBI et al., 1997).

Outros estudos apresentam hipóteses mais complexas sobre a fisiopatologia dos transtornos de humor, focalizando os múltiplos sistemas de neurotransmissão e as adaptações celulares e moleculares aos medicamentos antidepressivos, melhorando a compreensão da etiopatogenia no auxílio da detecção precoce e no desenvolvimento de novos tratamentos como predição da resposta terapêutica

(SACKEIM & PROHOVNIK, 1993). Os SSRIs são potentes e seletivos inibidores de recaptação de serotonina e resultam da potencialização dos neurotransmissores serotoninérgicos. A recaptação da serotonina apresenta um avanço da atividade terapêutica no tratamento da depressão. No entanto, os mecanismos de ação dos SSRIs são estruturalmente diversos com variações claras de seus perfis farmacodinâmico e farmacocinético (GOODNICK & GOLDSTEIN, 1998).

O tratamento crônico com drogas antidepressivas produz uma variedade de mudanças na transmissão dopaminérgica, mas notavelmente na sensibilização das respostas comportamentais da ação antagonista dos receptores $D_{2/3}$ com o núcleo acumbens. Animais com depressão indicam que estes efeitos são cruciais para a terapêutica dos antidepressivos (LAFER, RENSHAW & SACHS, 1997; WILLNER, HALE & ARGYROPOULOS, 2005). Segundo ELENA, et al. (2003) o tratamento crônico do antidepressivo fluoxetina pode conduzir a mudanças nas propriedades dos receptores pré e pós sinápticos de $5-HT_{1A}$ devido a modificações no receptor proteína G. Avaliou-se em cérebros de ratos, o efeito do tratamento crônico de fluoxetina (10mg/kg/dia) nos receptores $5-HT_{1A}$ utilizando diferentes técnicas. A indução de 8-OH-DPAT atenuou significativamente o estímulo no núcleo dorsal da rafe após administração crônica de fluoxetina, demonstrando que este fármaco induz a dessensibilização dos autorreceptores de $5-HT_{1A}$. Esse relevante achado demonstra a hipersensibilidade de regiões específicas após o tratamento crônico com fluoxetina. Essas mudanças adaptativas no cérebro podem sustentar o mecanismo de ação dos antidepressivos e também contribuir para os efeitos clínicos da administração crônica de SSRIs.

Já a pesquisa com o SSRIs fluoxetina administrado cronicamente apresentou uma dessensibilização de autorreceptores $5-HT_{1A}$ envolvidos nas mudanças do nível de transcrição. Os antidepressivos afetam a liberação dopaminérgica em várias áreas cerebrais e as revisões literárias são discutidas em termos da possibilidade do mecanismo de entendimento da indução dos antidepressivos na supersensibilidade a respostas comportamentais mediadas pela DA e nas possíveis implicações da eficácia terapêutica dessas drogas. Estudos radiográficos quantitativos

demonstraram que nenhum dos sítios ligantes de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} e 5-HT₃ em várias áreas cerebrais foram afetados por este tratamento. Comparando os ligantes específicos de receptores de 8-OH-DPAT funcionalmente acoplados na proteína G revelaram mudanças não significativas no tratamento com SSRIs. Consequentemente a proporção funcional de receptores 5-HT_{1A} (acoplados a proteína G) não mostrou alteração durante as três semanas de tratamento com a fluoxetina e a paroxetina. Todavia, estudos eletrofisiológicos, *in vitro*, dos neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe permitiram a demonstração do funcionamento nítido de dessensibilização dos autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos. Dessa forma, o potencial dos autorreceptores de agonistas 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT deprimem os disparos dos neurônios serotoninérgicos em lâminas de tronco cerebral após três dias de tratamento com esses SSRIs (LE POUL et al., 1995; LE POUL et al., 2000).

PEI et al. (2003) demonstram que o estudo crônico com antidepressivo paroxetina pode resultar em ativação do sistema AMPc em regiões específicas do cérebro, incluindo alteração da função do fator neurotrófico em certas populações de neurônios, no hipocampo e córtex cerebral. A importância dessas mudanças está no fato de que essas alterações funcionais podem estar envolvidas na depressão, confirmadas nos estudos de imagens e apresentando diminuição do volume em certas estruturas cerebrais. Esses achados contribuem para a hipótese celular e molecular da depressão. Os SSRIs administrados agudamente durante quinze dias produzem uma adaptação tempo-dependente na transmissão serotoninérgica capaz de mediar a dessensibilização do receptor 5-HT.

O desafio das pesquisas sobre o mecanismo antidepressivo dos fármacos é determinar exatamente o que produz a resposta terapêutica. Os principais mecanismos incluem a regulação de enzimas e da expressão gênica que contribuem para mudanças e para eficácia sináptica. Um melhor entendimento desses mecanismos pode inclusive permitir a integração de fatores ambientais e biológicos na fisiopatologia da recorrência dos episódios ao longo do tempo (SHENG & GREENBERG, 1990; POST, 1992).

Alguns estudos focalizam a interação da 5-HT/DA, dando ênfase aos subtipos de receptores 5-HT₂ por apresentarem significativa contribuição para o tratamento de

distúrbios neuropsiquiátricos relacionados às disfunções dopaminérgicas no sistema nervoso central. Diversos antipsicóticos atípicos têm alta afinidade pelos receptores 5-HT₂ podendo produzir atenuação da ação do bloqueio dos receptores dopaminérgicos no estriado, aumentando a liberação de DA, levando a diminuição dos efeitos adversos extrapiramidais. Outros estudos afirmam que antagonistas de receptores 5-HT_{2C} apresentam propriedades anticatalépticas. O mecanismo desse efeito ainda não foi esclarecido. Os neurolépticos típicos demonstram a habilidade dos antagonistas de 5-HT₂ e sua ação modulatória nos neurônios dopaminérgicos nigrostriatais quando investigados com a administração de neurolépticos típicos, pode ter ação efetiva, apenas, abaixo de certo limiar de ocupação de receptores dopaminérgicos. Há estudos que apresentam os subtipos de receptores 5-HT_{2A} que facilitam a liberação da DA no estriado dependente das condições basais de dopamina, porém, os receptores 5-HT_{2C} promovem a inibição do fluxo dopaminérgico (DREMENCOV et al., 2004).

Outras pesquisas demonstram os mecanismos de entendimento da plasticidade neuronal envolvidos na ação dos antidepressivos. No entanto, muitos predominam nas afecções dos níveis cerebrais dos neurotransmissores monoaminérgicos, interferindo na sinapse e utilizando o neurotransmissor glutamato com análises das modificações na transmissão sináptica e modificações moleculares induzidas pelos antidepressivos com potencialização em longo prazo nas sinapses glutamaérgicas no hipocampo. A função central das mudanças sinápticas é exercida pela plasticidade sináptica e por mediadores moleculares. Esta plasticidade, discutida em relação à ação dos antidepressivos, tem por objetivo encontrar novos alvos moleculares da ação das drogas na terapia da depressão (POPOLI, GENNARELLI & RACAGNI, 2002; DREVETS et al., 1997).

Trabalho experimental com administração aguda com a droga paroxetina, sertralina e fluoxetina demonstrou que o fenômeno da catalepsia foi atenuado, sendo a paroxetina e a sertralina. Essas drogas promoveram seus efeitos farmacológicos sobre o comportamento de imobilidade cataléptica. Neste mesmo experimento, as drogas apresentaram sua potência farmacológica na dosagem de 5 mg/kg, sendo a

paroxetina mais potente que a sertralina e essa mais potente que a fluoxetina (BONIKOVSKI, 2003).

A concentração de 5-HT extracelular é controlada pela ação enzimática e pela atividade dos receptores pré-sinápticos (autorreceptores): receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} localizados no corpo celular neuronal, dendritos e por subtipos 5-HT_{1B} presentes na terminação do neurônio. Em torno de 80% da 5-HT liberada é recaptada pelo neurônio pré-sináptico por meio de transporte específico de membrana, mediado pela ativação dos autorreceptores. A administração de SSRIs determina um padrão semelhante ao fisiológico em que, inicialmente, é observada ativação dos autorreceptores somatodendríticos serotoninérgicos, decorrente da presença de altas concentrações de serotonina no espaço extracelular (HYTTEL, 1993; FEIGHNER, 1999). Para investigar as mudanças funcionais do transportador serotoninérgico cerebral (SERT) após administração crônica de antidepressivos, várias técnicas avaliam a atividade, a densidade ou nível de mRNA do SERT. Estudos eletroquímicos in vivo foram realizados para se estimar a habilidade dos SSRIs. Utilizaram níveis de mRNA para o SERT no núcleo da rafe foram inalterado pelo tratamento crônico com paroxetina. Com base nestes dados, autores sugerem que ocorra um “*downregulation*” no SERT por administração crônica de SSRIs (BENMANSOUR et al., 1999).

Estudos sugerem que a fluoxetina pode ter outros efeitos aparentemente não relacionados com a inibição de recaptação de 5-HT. Acredita-se também que a fluoxetina induz dilatação das arteríolas do músculo esquelético e das pequenas artérias cerebrais de rato. Efeito esse independente da função endotelial e não é mediado pela abertura dos canais de potássio. Além disto, a fluoxetina antagoniza a constricção arteriolar mediada por 5-HT e norepinefrina, no qual sugerem que sua ação não se limita as vias serotoninérgicas. Sabe-se que a 5-HT e a norepinefrina produzem incrementos de cálcio intracelular no músculo liso vascular. Portanto, postulam os pesquisadores que a fluoxetina atua diretamente sobre estas células, interferindo com a transdução de sinais, induzida pelas variações da pressão sanguínea (UNGVARI, PACHER & KOLLER, 2000).

A degeneração da via dopaminérgica nigrostriatal indicam-nos que há uma redução do conteúdo de dopamina do estriado, onde esta redução cursa com prejuízo da transmissão GABAérgica no estriado que, controla a atividade de seus principais canais de saída, as vias palidais GABAérgicas inibitórias. Uma redução da atividade dopaminérgica na via nigrostriatal favorece a atividade inibitória dos neurônios palidais, causando uma diminuição importante do funcionamento da via tálamo-cortical. A perda de aferência dopaminérgica para o estriado leva a uma redução funcional da atividade da via direta e a uma facilitação da via indireta. Estas alterações podem resultar em aumento da saída excitatória para o GPi e hiperinibição concomitante do tálamo motor. A saída inibitória excessiva do GPi reduz a saída talâmica para áreas motoras suplementares que são críticas para a execução normal dos movimentos (DREMENCOV et al., 2003).

Constatou-se que o efeito dos SSRIs pode ser instalado de forma mais precoce com administração simultânea de drogas antagonistas dos autorreceptores da serotonina. Assim, a partir das observações anteriores, a introdução de fármacos capazes de produzir um bloqueio dos autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} passou a ser adotada em pacientes depressivos, numa antecipação mais precoce do efeito terapêutico. O antagonismo dos autorreceptores, com a administração concomitante de SSRIs promove um aumento imediato e sustentado na concentração extracelular de 5-HT no córtex e hipocampo de ratos (HJORTH & AUERBACH, 1994; PIGOTT & SEAY, 1999).

Existe a possibilidade de que as drogas SSRIs tenham promovido seus efeitos químicos com antagonistas de receptores 5-HT_{2C} e, ainda, agonistas de receptores 5-HT_{1A} (NI & MILEDI, 1997). Parece que os resultados de um estudo experimental levam-nos a concluir que a fluoxetina é um antagonista reversível de receptor 5-HT_{2C} e, que alguns de seus efeitos terapêuticos podem estar envolvidos no bloqueio de receptores 5-HT. No entanto, é possível ligar-se ao transportador 5-HT que se ligará a subtipos de receptores 5-HT para que promova seus efeitos terapêuticos ou colaterais, na dependência do tempo de tratamento dos fármacos. Experiência

realizada por PIRES et al. (1998) demonstra que a catalepsia induzida por neurolépticos foi reduzida por fluoxetina na dose de 5 mg/kg.

As alterações da função dos sistemas de neurotransmissores podem ocorrer através da mudança na sensibilidade de receptores pré e pós-sinápticos. Essa observação permitiu que a hipótese da deficiência de neurotransmissores fosse modificada, para a proposta da dessensibilização dos receptores. Tal hipótese propunha que o atraso no aparecimento do efeito terapêutico dos antidepressivos estaria relacionado a alterações no número e sensibilidade dos receptores monoaminérgicos. Como esse efeito demora dias ou semanas para ocorrer, os investigadores acreditam que a depressão pode ser explicada por uma supersensibilidade de receptores betadrenérgicos (KATZ et al., 2004; DELL'AGNELLO et al., 2001; KLEMM, 1985).

Influenciadas as projeções do sistema serotoninérgico por impulsos intrínsecos e extrínsecos eles são levadas para diferentes áreas corticais no cérebro. A neurotransmissão serotoninérgica ajusta a neuromodulação com consecutiva adequação da estimulação da rede neuronal. Isso depende do equilíbrio apropriado da estocagem e liberação dos neurônios pré-sinápticos, mas também da recaptação dos transportadores serotoninérgicos (KLENAN, 1985; BEZARD et al.; 2000).

Existem evidências de que os receptores 5-HT_{1B} podem ter a função de modular a ativação das vias ascendentes dopaminérgicas, promovendo suas ações tanto no terminal, quanto no corpo dos neurônios na área tegmental ventral e na substância nigra. Demonstrou-se que a ativação do receptor 5-HT_{1B} aumenta a liberação de DA no núcleo accumbens e no córtex frontal. Esses receptores 5-HT_{1B} estão relacionados às desordens psiquiátricas e seus tratamentos atuam nas regiões hipocâmpais, no córtex frontal, amígdala e no estriado, propondo-se então que esses receptores serotoninérgicos que apresentam características correspondentes aos heterorreceptores e que promovem suas ações nos terminais de neurônios não-serotoninérgicos, modulem a liberação de outros neurotransmissores (BARNES & SHARP, 1999; GOBERT et al., 1997).

Estudos indicam a cooperação dos receptores pré e pós-sinápticos. A resposta pós-sináptica do segundo mensageiro na sinalização mediada pelos receptores pós-sinápticos, envolvidos na regulação central de 5-HT e mudanças na função neuronal. A função do sistema serotoninérgico possui uma grande adaptabilidade na sua transmissão sendo capaz de compensar disfunções neuromodulatórias no cérebro, por mecanismos que medeiam a síntese, liberação e recaptção de 5-HT pelo estímulo dos receptores pré e pós-sináptico. O adequado funcionamento do sistema 5-HT permite a intercomunicação na transmissão neuronal, otimizando a neuromodulação comportamental (STRUDER & WEICKER, 2001).

Experimentos utilizando o haloperidol e drogas SSRIs demonstraram interação sobretudo nos efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos pouco conhecidos na literatura científica, sugere-se então com base em estudos de neurotransmissão, um suposto mecanismo de compensação de recaptção de neurotransmissores. O conceito dos mecanismos seletivos de recaptção ocorre com predomínio no terminal pré-sináptico para eliminar o neurotransmissor da fenda sináptica. Entretanto outras investigações propõem um mecanismo alternativo, determinado pela neurotransmissão por volume (não sináptico). A serotonina promove ativação de subtipos de receptores 5-HT pré e pós sináptico na via nigrostriatal que possui a ação de modular o sistema de neurotransmissão dopaminérgico, levando assim a sua ação terapêutica (ZOLI et al., 1998).

Dependendo das condições fisiológicas, propõe-se que quando os transportadores específicos de cada neurônio (mecanismos de recaptção pré-sináptico) estão comprometidos, ou funcionalmente inadequados, pode ocorrer um mecanismo alternativo para a recaptção dos neurotransmissores. Esse mecanismo alternativo sugere que os neurônios possam acumular neurotransmissores que não são sintetizados por eles. Portanto um neurotransmissor pode ser retirado do meio extra-sináptico por transportadores não correspondentes especificamente a eles (ZHOU et al., 2002; WILLIS & KENNEDY, 2004).

Foi demonstrado que a liberação de DA no estriado ocorre em sítios sinápticos e não-sinápticos segundo MORRE et al., (1999). A concentração de DA sináptica mais alta e fásica e a concentração de DA extra-sináptica baixa e tônica, todavia, questiona-se a importância da interação e sua interferência com drogas antipsicóticas nas ações sinápticas da DA, comprova-se que os efeitos adversos extrapiramidais e os efeitos terapêuticos estão relacionados à utilização das doses dessas drogas e à ocupação por essas drogas nos receptores D₂.

THOME, DUMAN & HENN (2002), argumentam que as teorias simples de neurotransmissão não são capazes de explicar o modo de ação dos antidepressivos. A farmacologia demonstra que o tratamento com antidepressivos, inicialmente, modula a interação receptor-neurotransmissor. O tratamento crônico com antidepressivos modula o sistema de segundo mensageiro e aumenta a expressão de fatores neurotróficos. Além disso, os antidepressivos promovem a neurogênese hipocampal. Um melhor entendimento dos efeitos moleculares e celulares da teoria com drogas antidepressivas deve ser estimulado para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento buscando-se assim, maior eficácia e tolerância.

Neste estudo que avalia a imobilidade cataléptica induzida por haloperidol, foi também analisada as mudanças comportamentais dos animais do experimento durante o período de administração dos fármacos e salina. Os animais não apresentaram alterações comportamentais durante o período de tratamento crônico com SSRIs. Isto pode confirmar os resultados apresentados demonstrando-se a ausência de alterações no tempo de imobilidade cataléptica.

DÁQUILA et al., (2000) em sua pesquisa, apresentaram evidências dos efeitos na administração de antidepressivos na transmissão dopaminérgica. O tratamento crônico com antidepressivos promove respostas comportamentais desencadeadas pela estimulação de receptores dopaminérgicos e reduz a imobilidade cataléptica em camundongos usados no teste da natação forçada. O SSRIs sertralina levou a uma

diminuição da imobilidade, quando foi administrado na dose de 2 mg, contrastando com a fluoxetina.

Discute-se em literatura discutem a possibilidade de mecanismos de supersensibilidade induzida pelos antidepressivos, nas respostas comportamentais mediadas pela dopamina, e a possível implicação dos efeitos terapêuticos dessas drogas na potencialização da neurotransmissão. Assim, para se promover um reequilíbrio fisiológico na neurotransmissão anormal, pode ser necessária a ativação de vários sistemas neuroquímicos. A interação dessas drogas promove efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos que não estão totalmente elucidados. Nesta pesquisa, as magnitudes da imobilidade cataleptica induzida por haloperidol ,para cada uma das drogas-teste, não mostraram ser estatisticamente diferentes daquelas encontradas nos respectivo grupo controle. As curvas dose-resposta correspondentes às drogas-teste fluoxetina, paroxetina e sertralina não apresentaram significância, podendo-se especular que existam vários processos neuroadaptativos que podem agir sobre a modulação serotoninérgica da transmissão dopaminérgica nigrostriatal. Tratando-se de um experimento comportamental ,devemos considerar as muitas variáveis a serem controladas durante a investigação que podem apresentar alguma interferência nas respostas comportamentais.

O modelo da catalepsia experimental induzida por neuroléptico em roedores é útil na detecção de possível toxicidade extrapiramidal de fármacos. Em princípio, as drogas que potencializam, ou que atenuam a catalepsia neuroléptica, podem, respectivamente, agravar ou atenuar sintomas extrapiramidais. As alterações presentes na sensibilidade e no número de receptores podem ser vistas como marcadores de adaptações crônicas dos neurônios serotoninérgicos ao invés de representarem o mecanismo terapêutico. Não há dados convincentes de que a regulação dos receptores serotoninérgicos seja o único fator responsável pelos efeitos terapêuticos das drogas antidepressivas. A hipótese de dessensibilização tem limitações e não fica claro se a super ou subsensibilização de receptores é apenas um fenômeno ou é um passo fundamental na ação antidepressiva.

Finalmente, o estudo experimental realizado foram analisados os efeitos das drogas SSRIs sobre o fenômeno da catalepsia induzida por haloperidol. Pode-se constatar que não houve diferenças significativas entre os fármacos avaliados quanto ao tempo de imobilidade cataléptica, o que sugere que estes resultados possivelmente possam ser utilizados com segurança nas disfunções motoras apresentadas na doença de Parkinson.

CONCLUSÕES

11. CONCLUSÕES

Os efeitos dos antidepressivos SSRIs foram avaliados em estudo da imobilidade cataléptica experimental. Este modelo se aplica, devido à acinesia ser um dos sinais na doença de Parkinson. O que implica os sintomas parkinsonianos produzidos por mecanismos compensatórios, relacionados com a DA, dentro e fora do gânglio basal e na modulação serotoninérgica sobre o sistema dopaminérgico.

Modelos de experimentos em animais para o estudo das desordens neuropsiquiátricas são implementados com o objetivo de investigar os aspectos específicos da doença. Na DP vários desses modelos utilizados para se estudar as conseqüências comportamentais e bioquímicas da degeneração da DA, teve-se intenção de obter maior entendimento da etiologia da doença e auxiliar no tratamento. Na DP estão envolvidos numerosos sistemas de neurotransmissão, e seu potencial de ativação por outras vias neurotransmissoras, ainda não está inteiramente clarificado.

Analisaram-se em caráter experimental, os efeitos químicos dos fármacos fluoxetina, paroxetina e sertralina na avaliação quantitativa da duração do tempo de imobilidade cataléptica. Este estudo permitiu-nos analisar o mecanismo fisiopatológico da DP por intermédio da catalepsia induzida por neurolépticos, sobre as disfunções motoras apresentadas na DP, como a acinesia. O tratamento com antidepressivos SSRIs influencia o aumento ou diminuição da imobilidade cataléptica. Os resultados estatísticos não apresentaram significância dos efeitos catalépticos quando administrados os SSRIs cronicamente. Há controvérsia entre as análises resultantes dos estudos que investigam a interação DA/5-HT na via nigrostriatal, incluindo-se também experimentos em catalepsia induzida por neurolépticos, isto porque pode ocorrer a inibição ou excitação do neurotransmissor 5-HT.

As alterações da função dos sistemas de neurotransmissores ocorrem na mudança na sensibilidade de receptores, pré e pós-sinápticos, e que também contribuem para o entendimento da participação do sistema serotoninérgico na gênese do comportamento depressivo e da ação dos antidepressivos, embora o conhecimento

desse mecanismo responsável por estas interações ainda não estejam completamente elucidados. Espera-se melhor compreensão da ação desse grupo de drogas, o que nos permitirá sua utilização mais adequada, mo melhor controle das manifestações típicas da doença em suas diversas fases, como prevenir ou atenuar as freqüentemente complicações motoras.

Embora somente a administração sistêmica das drogas não permita concluir acerca das ações da serotonina nos vários subtipos de receptores 5-HT, este pode ser diferencialmente estimulado após a facilitação serotoninérgica no cérebro. Os efeitos agudos ou em longo prazo, podem produzir seus efeitos terapêuticos por alterar a transmissão serotoninérgica, por inibição do transportador de 5-HT, apresentando efeitos mínimos ao não promoverem efeitos sobre os outros sistemas de neurotransmissão. Embora vários mecanismos adaptativos tenham sido identificados, a implicação desse processo compensatório ainda permanece um enigma, devido à natureza dos mecanismos adaptativos dopaminérgicos relacionados com sua ação, a sua ativação seqüencial em relação à severidade da degeneração e sua eficácia com respeito à manutenção do nível normal de atividade do gânglio basal.

A descoberta de que, vários subtipos de receptores podem ser formados por combinações de subunidades implica a provável existência de dezenas de receptores funcionalmente distintos para alguns neurotransmissores. Variações, nas combinações de um número finito de subunidades, podem afetar significativamente a seletividade ou afinidade molecular, a cinética de ativação do receptor e as respostas iônicas ou metabólicas.

O desenvolvimento de drogas com afinidade para subtipos de receptores 5-HT e drogas que promovam suas ações nesses possíveis mecanismos neuroadaptativos podem trazer benefícios no tratamento de doenças neurológicas e, ainda, promoverem benefícios terapêuticos quando utilizados conjuntamente com outras drogas no tratamento, o que objetiva minimizar ou reverter os efeitos extrapiramidais que estão associados com as desordens psiquiátricas. Os sistemas de

neurotransmissão que participam de vários circuitos cerebrais são funcionalmente específicos e dependentes uns dos outros para manter o funcionamento normal dos circuitos cerebrais; portanto, qualquer desequilíbrio nesses sistemas de neurotransmissão pode desenvolver doenças psiquiátricas e neurológicas.

Embora os locais destes receptores não estejam totalmente determinados, os efeitos de 5-HT mediados por interação específica de vários subtipos de receptores podem ser úteis no tratamento dos efeitos extrapiramidais associados à administração de antipsicóticos. Nenhuma teoria serotoninérgica englobará, de forma simples todas as pesquisas sobre os sinais parkinsonianos. Consequentemente se faz necessário um maior conhecimento sobre o complexo de sistema de neurotransmissão nos vários circuitos neuronais.

REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS

12. REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS

1. AHLENIUS, S.; SALMI, P. Antagonism of reserpine-induced suppression of spontaneous motor activity stimulation of 5-HT_{1A} receptors in rats. **Pharmacology & Toxicology**, 76:149-156, 1995.
2. ANTHONY, J.P.; SEXTON, T.J.; NEUMAIER, J.F. Antidepressant-induced regulation of 5-HT (1b) mRNA in rat dorsal raphe nucleus reverses rapidly after drug discontinuation. **Journal of Neuroscience Research**, 61:82-87, 2000.
3. AVERY, D.; SILVERMAN, J. Psychomotor retardation and agitation in depression. Relationship to age, sex, and response to treatment. **Journal of Affective Disorders**, 7:67-76, 1984.
4. AZMITIA, E.C. Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. **Neuropsychopharmacology**, 21(2 Suppl):33S-S45, 1999.
5. BAKER, K.G.; HALLIDAY, G. M.; TORK, I. Cytoarchitecture of the human dorsal raphe nucleus. **Journal of Comparative Neurology**, 30:147-161, 1990.
6. BARNES, N.M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, 38:1083-1152, 1999.
7. BAUMANN, P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. **Clinical Pharmacokinetics**, 31:444-469, 1996.
8. BAZYAN, A.S.; GETSOVA, V. M.; ORLOVA, N.V. Haloperidol catalepsy consolidation in the rat as a model of neuromodulatory on integration. **Neuroscience**, 99:279-288, 2000.

9. BENMANSOUR, S.; CECCHI, M.; MORILAK, D.A.; GERHARDT, G.A.; JAVORS, M.A.; GOULD, G.G.; FRAZER, A, Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level. **Journal of Neuroscience**, 19:10494-10501, 1999.
10. BERENDSEN, H.H.G.; BROEKKAMP, C.L.E. Behavioral evidence for functional interactions between 5-HT - receptors subtypes in rats and mice. **British Journal of Pharmacology**, 101:667-673, 1990.
11. BERGSTROM, R.F.; PEYTON, A.L.; LEMBERGER, L. Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, 51:239-248, 1992.
12. BERRIOS, G.E. Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. **British Journal of Psychiatry**, 153:298-304, 1988.
13. BEZARD, E.; GROSS, C.E.; BROTCHE, J.M. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. **Trends in Neurosciences**, 26: 215-221, 2003.
14. BEZARD, E.; JABER, .M.; GONON, F.; BOIREAU, A.; BLOCH, B.; GROSS, C.E. Adaptive changes in the nigrostriatal pathway in response to increased 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurodegeneration in the mouse. **European Journal of Neuroscience**, 12:2892-2900, 2000.
15. BLIER, P.; BERGERON, R. Early onset of therapeutic action in depression and greater efficacy of antidepressant treatments: are they related? **International Clinical Psychopharmacology**, 12 Suppl 3:S21-S28, 1997.
16. BONIKOVSKI, V. **Efeitos dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina sobre a catalepsia induzida por neurolépticos em camundongos**

- machos e fêmeas.** Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2003.
17. BOSBOOM, J, L.; WOLTERS, E.C.H. Psychotic symptoms in Parkinson's disease: pathophysiology and management. **Expert Opinion of Drug Safety**, 3:209-220, 2004.
18. BOURIN, M. Use of paroxetine for the treatment of depression and anxiety disorders in the elderly: a review. **Human Psychopharmacology**, 18:185-190, 2003.
19. BOURIN, M.; CHUE, P.; GUILLON, Y. Paroxetine: a review. **CNS Drug Review**, 7:25-47, 2001.
20. BRILEY, M.; MORET, C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. **Clinical Neuropharmacology**, 16:387-400, 1993.
21. BURN, D.J. Depression in Parkinson's disease. **The European Journal of Neurology**, Suppl 3:44-54, 2002.
22. CALDERÓN, S.F.; SANBERG, P.R. Y; NORMAN, A.B. Quinolinic acid lesions of rat striatum abolish D₁ and D₂-dopamine receptor mediated catalepsy. **Brain Research**, 450:403-407, 1988.
23. CALEY, C.F.; FRIEDMAN, J.H. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? **Journal of Clinical Psychiatry**, 53:278-282, 1992
24. CATTERSON, M.L.; PRESKORN, S.H. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: clinical relevance. **Pharmacology & Toxicology**, 78:203-208, 1996.
25. COOPER, A.J.; MITCHELL, I.J. Fos immuno-positive neurons in the subthalamic nucleus following reversal of parkinsonian symptoms by antagonism of excitatory

- amino acid transmission in the entopeduncular nucleus of the monoamine depleted rat. **Neuroscience Letter**, 201:251-254, 1995.
26. COPPEN A.J.; DOOGAN, D.P. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Suppl 49:4-11, 1988.
27. COSTALL, B.; HUI, S.C.G.; NAYLOR, R.J. Correlation between multitest and single test catalepsy assessment. **Neuropharmacology**, 17:761-764, 1978.
28. DANIELCZYK, W. Mental disorders in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, Suppl. 38:115-127, 1992.
29. D'AQUILA, P.S.; COLLU, M.; GESSA, G.L.; SERRA, G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. **European Journal of Pharmacology**, 405:365-373, 2000.
30. DAUER, W.S. Parkinson's disease: mechanisms and models. **Neuron**, 39:889-909, 2003.
31. DE FOUBERT, G., ET AL. Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. **Neuroscience**, 128:597-604, 2004.
32. DELL'AGNELLO, G., ET AL. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. **Clinical Neuropharmacology**, 24:221-227, 2001.
33. DOOGAN, D.P.; CAILLARD, V. Sertraline: a new antidepressant. **Journal of Clinical Psychiatry**, 49:46-51, 1988.
34. DEVANE, C. L. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of paroxetine and fluoxetine. **Psychopharmacology Bulletin**, 37:29-41, 2003.

35. DEVANE, C.L.; LISTON, H.L.; MARKOWITZ, J. S. Clinical pharmacokinetics of sertraline. **Clinical Pharmacokinetics**, 41:1247-1266, 2002.
36. DEWAN, M.J.; ANAND, V.S. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. **Journal of Nervous and Mental Disease**, 187:96-101, 1998.
37. DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. **Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America**, 85:5274-5278, 1988.
38. DREMENCOV, E.; ET. AL. The serotonin-dopamine interaction is critical for fast-onset action of antidepressant treatment: in vivo studies in an animal model of depression. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, 28:141-147, 2004.
39. DREMENCOV, E. ET. AL., M.E. Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hippocampus. **Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry**, 27:729-739, 2003.
40. DREVETS, W.C., ET. AL.. Course of antidepressant treatment with tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor agents: a comparison in managed care and fee-for-service environments. **American Journal of Managed Care**, 3:453-65, 1997.
41. DUMONT, G.J.; DEVISSER, S.J.; COHEN, A.F.; VAN GERVEN, J.M. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 59:495-510, 2005.

42. EBERT, D.; EBMEIER, K.P. The role of the cingulate in depression: from functional anatomy to neurochemistry. **Biological psychiatry**, 39:1044-1050, 1996.
43. ELENA, C. M.; DIAZ, A.; DEL OLMO, E.; PAZOS, A. Chronic fluoxetine induces opposite changes in G protein coupling at pre and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors in rat brain. **Neuropharmacology**, 44:93-101, 2003.
44. EZRIN-WATERS, C. Y.; SEEMAN, P. Tolerance to haloperidol catalepsy. **European Journal of Pharmacology**, 41:321-327, 1977.
45. FANG, J.; BACKER, G.; SILVERSTONE, P.; COUTTS, R. Involvement of CYP3A4 and CYP2D6 in the metabolism of haloperidol. **Cellular and Molecular Neurobiology**, 17:227-233, 1997.
46. FEIGHNER, J.P. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Suppl 4:4-11, 1999.
47. FÉRRE, S.; GUIX, T.; PRAT, G.; JANE, F.; CASAS, M. Is experimental catalepsy properly measured? **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 35:753-757, 1990.
48. FULLER, R.W.; WONG, D.T.; ROBERTSON, D.W. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake. **Medicinal Research Reviews**, 11:17-34, 1991.
49. GOBBI, M.; CRESPI, D.; FODDI, M.C.; FRACASSO, C.; MANCINI, L.; PAROTTI, L.; MENNINI, T. Effects of chronic treatment with fluoxetine and citalopram on 5-HT uptake, 5-HT_{1B} autoreceptors, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors in rats. **Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology**, 356:22-28, 1997.

51. GOBERT, A. ET. AL. Potentiation of the fluoxetine-induced increase in dialysate levels of serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely moving rats by combined blockade of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors with WAY 100,635 and GR 127,935. **Journal of Neurochemical**, 68:1159-1163, 1997.
52. GOODNICK, P.J.; GOLDSTEIN, B.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders. Basic pharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, 12 Suppl 3:S5-S20, 1998.
53. GOVONI, S.; RACCHI, M.; MASOERO, E.; ZAMBONI, M.; FERINI-STRAMBI, L. Extrapyramidal symptoms and antidepressant drugs: neuropharmacological aspects of a frequent interaction in the elderly. **Molecular Psychiatry**, 6:134-142, 2001.
54. GRAYBIEL, A. M. Basal ganglia: new therapeutic approaches to Parkinson's disease. **Current Biological**, 6:368-367, 1996.
55. GRAYBIEL, A. M. Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. **Parkinsonism Related Disorders**, 10:293-296, 2004.
56. GREIST, J.H.; JEFFERSON, J.W.; KOBAC, K.A. Efficacy and Tolerability of Serotonin Transport Inhibitors in Obsessive-compulsive Disorder. A meta-analysis. **Achieve of Genetic Psychiatry**, 52:53-60, 1995.
57. GROENEWEGEN, H. J. The basal ganglia and motor control. **Neural Plasticity**, 10:107-120, 2003.
58. GUIGONI, C. ET. AL. Involvement of sensorimotor, limbic, and associative basal ganglia domains in L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia. **The Journal of Neuroscience**, 25:2102-2107, 2005.
59. HALLETT, P.J., ET. AL. Alterations of striatal NMDA receptor subunits associated with the development of dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. **Neuropharmacology**, 48:503-516, 2005.

-
60. HAUBER, W.; LUTZ, S. Dopamine D1 or D2 receptor blockade in the globus pallidus produces akinesia in the rat. **Behavioral Brain Research**, 106:143-150, 1999.
61. HERVAS, I. ET. AL. F. In vivo control of 5-hydroxytryptamine release by terminal autoreceptors in rat brain areas differentially innervated by the dorsal and median raphe nuclei. **Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology**, 358:315-322, 1998.
62. HIEMKE, C.; HARTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, 85:11-28, 2000.
63. HIRANO, K. ET. AL.. Relationship between brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioral effect of selective serotonin reuptake inhibitors. **British Journal of Pharmacology**, 144:695-702, 2005.
64. HJORTH, S.; AUERBACH, S.B. Further evidence for the importance of 5-HT_{1A} autoreceptors in the action of selective serotonin reuptake inhibitors. **European Journal of Pharmacology**, 260:251-255, 1994.
65. HYTTEL, J. Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). **Nordic Journal of Psychiatry**, 47suppl 30:5-20, 1993.
66. ICHIKAWA, J.; MELTZER, H. Effect of antidepressants on striatal and accumbens extracellular dopamine level. **European Journal of Pharmacology**, 21:255-261, 1995.
67. JACOBS, L.B.; AZMITIA, E.C. Structure and function of the brain serotonin system. **Physiological Reviews**, 72:165, 1992.
68. JENNER, P. Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease. **Current Opinion of Neurology**, 16 Suppl 1:S3-S7, 2003.

-
69. JIMENEZ-JIMENEZ, F. J.; ET. AL. Parkinsonism exacerbated by paroxetine. **Neurology**, 44:2406, 1994.
70. KATZ, M. M. ET. AL. A. Onset and Early Behavioral Effects of Pharmacologically Different Antidepressants and Placebo in Depression. **Neuropsychopharmacology**, 29:566-579, 2004.
71. KLEMM, W.R. Evidence for a cholinergic role in haloperidol-induced catalepsy. **Psychopharmacology**, 85:139-142, 1985.
72. KLENAM, W.R. Neuroleptic induced catalepsy: a D2 blockade phenomenon. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, 23:911-915, 1985.
73. KOFFER, K.B.; BERNEY, S.; HORNYKIEWICZ, O. The role of the corpus striatum in neuroleptic- and narcotic-induced catalepsy. **European Journal of Pharmacology**, 47:81-86, 1978.
74. KOLLER, W.C.; CERSOSIMO, M.G. Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal. **Current Neurology Neuroscience Reports**, 4:277-283, 2004.
75. KROPOTOV, J.D.; ETLINGER, S.C. Selection of actions in the basal ganglia-thalamocortical circuits: review and model. **International Journal of Psychophysiology**, 31:197-217, 1999.
76. LAFER, B.; RENSHAW, P.F.; SACHS, G.S. Major depression and the basal ganglia. **The Psychiatric Clinics of North American**, 20:885-896, 1997.
77. LAMBERT, G.; JOHANSSON, M.; AGREN, H.; FRIBERG, P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. **Archives of General Psychiatry**, 57:787-793, 2000.

78. LE POUL, E.; ET. AL.. Central serotonin receptors and chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the rat: comparative effects of fluoxetine and paroxetine. **Encephale**, 21:123-132, 1995.
79. LE POUL, E., ET AL. Differential adaptation of brains 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetine. **Neuropharmacology**, 39:110-122, 2000.
80. MARAL, M.; MOURADIAN, M.D. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. **American Academy of Neurology**, 58:179-185, 2002.
81. MAERTENS, C., ET AL.. Block of volume-regulated anion channels by selective serotonin reuptake inhibitors. **Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, 366:158-65, 2002.
82. MAREK, G.J., ET. AL.. The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 enhances antidepressant-like behavioral effects of the SSRI fluoxetine. **Neuropsychopharmacology**, 11, 2005.
83. MILLAN, M. J.; LEJEUNE, F.; GOBERT, A. Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. **Journal of Psychopharmacology**, 14:114-138, 2000.
84. MORRE H. WEST, A.R.; GRACE, A.A. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and a psychopathology of schizophrenia. **Biological Psychiatry**, 46:40-55, 1999.
85. MUIJSERS, R.B.; PLOSKER, G.L.; NOBLE, S. Sertraline a review of its use in the management of major depressive disorder in elderly patients. **Drugs Aging**, 19:377-392, 2002.

-
86. NEIL-BELIVEAU, B.S.; JOYCE, J.N.Y; KUCKI, I. (Serotonergic involvement in haloperidol-induced catalepsy **Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics**, 265:207-217, 1993.
87. NEMEROFF, C.B. Improving antidepressant adherence. **The Journal of Psychiatry**, 64:25-30, 2003.
88. NI, Y.; MILEDI, R. Blockade of 5HT_{2c} serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). **Proceedings of the National Academy Science of United States of America**, 94:2036:2040, 1997.
89. NIKOLAI, A, ET. AL. Transmitter metabolism as a mechanism of synaptic plasticity: a modeling study. **The Journal of Neurophysiology**, 91:25-39, 2004.
90. NOBUTAKA, H. Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. **Lancet**, 943:722-724, 2004.
91. OBESO, J.A., ET AL.M. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. **Neurology**, 62 Suppl 1: S17-S30, 2004.
92. OBESO, J.A., ET AL; Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. **Neurology**, 12 Suppl 6:S7-S12, 2000.
93. OZDEMIR, V., ET AL. Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine: contribution of cytochrome P450_{2D6} inhibition in vivo. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, 62:334-347, 1997.
94. PAPESCHI, R.; RANDRUP, A. Catalepsy, sedation and hypothermia induced by alpha-methyl-p-tyrosine in the rat. An ideal tool for screening of drugs active on central catecholaminergic receptors. **Pharmacopsychiatry and Neuropsychopharmacology**, 6:137-157, 1973.

-
95. PARIZEK, J.; HASSLER, R. BAK,I.J.. Light and electron microscopic autoradiography of substantia nigra of rat after intraventricular administration of tritium labeled norepinephrine, dopamine, serotonin and precursors. *Z. Zellforsch*:137-148,1971.
96. PEI, Q.; ZETTERSTROM, T. S.; SPRAKES, M.; TORDERA, R.; SHARP, T. Antidepressant drug treatment induces Arc gene expression in the rat brain. **Neuroscience**, 121:975-982, 2003.
97. PIGOTT, T. A.; SEAY, S.M. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, 60:101-106, 1999.
98. PIRES, J.G.P., ET AL. Evidence of interaction between fluoxetine and isosorbide dinitrate on neuroleptic-induced catalepsy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 31:417-420, 1998.
99. PIRES, J.G.P., ET AL.. Influence of median raphe nucleus lesions on neuroleptic-induced catalepsy and on the anticataleptic effect of buspirone. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 26:323-326, 1993.
100. POPOLI, M.; GENNARELLI, M.; RACAGNI, G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. **Bipolar Disorders**, 4:166-182, 2002.
101. POPOVA, N.K.; KULIKOV, A.V.; AVGUSTINOVICH, D.F.; BARYKINA, N.N. Involvement of striatum serotonergic system in the expression of genetically defined catalepsy. **Rossiiski Fiziologheskii Zhurnal Imeni I M Sechenova**, 83:66-79, 1997.
102. POST, R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. **Journal of Psychiatry**, 149:999-1010, 1992.

-
103. PRESKORN, S.H. 1993 Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to the treatment. **Journal Clinical of Psychiatry**, 54 suppl 9:14-34, 1993.
104. PRESKORN, S.H. Targeted pharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline. **International Clinical Psychopharmacology**, 9:13-19, 1994.
105. REYNOLDS, C.F. Paroxetine treatment of depression in late life. **Psychopharmacology Bulletin**, Spring; 37 Suppl 1:123-134, 2003.
106. RICHARD, I.H. Depression in Parkinson's disease. **Current Treatment Options in Neurology**, 2:263-274, 2000.
107. RICKARDS, H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, 76 Suppl 1:48-52, 2005.
108. RICHELSON, E. Pharmacokinetic interactions of antidepressants. **Journal of Clinical Psychiatry**, 59 Suppl 10:22-26, 1998.
109. RODRIGUEZ-LANDA, J.F.; CONTRERAS, C.M.; GUTIERREZ-GARCIA, A.G.; BERNAL-MORALES, B. Chronic, but not acute, clomipramine or fluoxetine treatment reduces the spontaneous firing rate in the mesoaccumbens neurons of the rat. **Neuropsychobiology**, 48:116-123, 2003.
110. SACKEIM, H.A.; PROHOVNIK, I. Biology of depressive disorders. **Journal Affects of Disorder**, 26:31-44, 1992.
111. SAMII, A.N.J.; RANSOM, B.R. Parkinson's disease. **Lancet**, 363:1783-1793, 2004.

-
112. SANBERG, P. R. Haloperidol-induced catalepsy is mediated by postsynaptic dopamine receptors. **Nature**, 284:472-473, 1980.
113. SANTARELLI, L.; SAXE, M.; GROSS, C.; SURGET, A.; BATTAGLIA, F.; DULAWA, S.; WEISSTAUB, N.; LEE, J.; DUMAN, R.; ARANCIO, O.; BELZUNG, C.; HEN, R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. **Science**, 301:805-809, 2003.
114. SAWABINI, K.A.; WATTS, R.L. Treatment of depression in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, 10 Suppl 1:S37-S41, 2004.
115. SEGMAN, R.H.; SHAPIRA, B.; GORFINE, M.; LERER, B. Onset and time course of antidepressant action psychopharmacological: Implications of electroconvulsive. **Psychopharmacology**, 119:440-448, 1995.
116. SHENG, M.; GREEBERG, M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. **Neuron**, 4:477-485, 1990.
117. SPINA, E.; SCORDO, M.G.; D'ARRIGO, C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agent. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, 17:517-538, 2003.
118. SRINIVASAN, J.; SCHMIDT, W.J. Serotonergic influence on the potentiation of D-amphetamine and apomorphine-induced rotational behavior by the alpha (2)-adrenoceptor antagonist 2-methoxy idazoxan in hemiparkinsonian rats. **Journal of Neural Transmission**, 112:1223-1236, 2004.
119. TAHL, S. M. **Psychopharmacology of Antidepressants**, London: Martin Dunitz; 1997.

-
120. STRANGE, P.G. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. **Pharmacological Reviews**, 53:119-133, 2001.
121. STRUDER, H.K.; WEICKER, H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. **Part I. International Journal Sports Medicine**, 22:467-481, 2001.
122. TAKAKUSAKI, K.; SAITOH, K.; HARADA, H.; KASHIWAYANAGI, M. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. **Neuroscience Research**, 50:137-151, 2004.
123. TOLOSA, E.; VALLEDONIA, F. Progressive supranuclear palsy. **Parkinson's Disease and Movement Disorders**, 3:221-244, 1998.
124. THANVI, B. R.; MUNSHI, S. K.; VIJAYKUMAR, L.O. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. **Postgraduate Medical Journal**, 79:561-565, 2003.
125. THOME, J.; DUMAN, R.S.; HENN, F. A. Molecular aspects of antidepressive therapy. Transsynaptic effects on signal transduction, gene expression and neuronal plasticity. **Nervenarzt**, 73:595-599, 2002.
126. TURLEJSKI, K. Evolutionary ancient roles of serotonin: long- lasting regulation of activity and development. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, 56:619-636, 1996.
127. UNGVARI, Z.; PACHER, P.Y.; KOLLER, A. La fluoxetina disminuye el tono miogénico arteriolar. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, 35:849-854, 2000.
128. VAGLINI, F.; PARDINI, C.; VIAGGI, C.; BARTOLI, C.; DINUCCI, D.; CORSINI, G.U. Involvement of cytochrome P450 2E1 in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-

- tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**, 91:285-298, 2004.
129. VALENTIM JÚNIOR, S.J.R. **Modulação dopaminérgica da memória operacional no córtex pré-frontal medial em ratos: envolvimento de receptores dos tipos D1 e D4**. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2003.
130. VASWANI, M.; LINDA, F.K.; RAMESH, S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, 2:85-102, 2003.
131. WADENBERG, M. L. Serotonergic mechanisms in neuroleptic-induced catalepsy in the rat. **Neuroscience and Behavior Reviews**, 20:325-339, 1996.
132. WALDMEIER, P.C. Effects of chronic antidepressant treatment on pre and post-synaptic dopaminergic mechanisms. A short review of the literature and some complementary experiments. **Polish Journal of Pharmacology**, 36: 201-216, 1984.
133. WHELAN, B.M.; MURDOCH, B.E.; THEODOROS, D.G.; DARNELL, R.; SILBURN, P.; HALL, B. Redefining functional models of basal ganglia organization: role for the posteroventral pallidum in linguistic processing? **Movement Disorders**, 19:1267-1278, 2004.
134. WICHMANN, T.; DELONG, M.R. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. **Neurobiology**, 6:751-758, 2003.
135. WILLIS, G.L.; KENNEDY, G. A. The implementation of acute versus chronic animal models for treatment discovery in Parkinson's disease. **Review in the Neuroscience**, 15:75-87, 2004.

-
136. WILLNER, P.; HALE, A.S.; ARGYROPOULOS, S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. **Journal of Affective Disorders**, 86:37-45, 2005.
137. ZANARDI, R.; ARTIGAS, F.; MORESCO, R.; COLOMBO, C.; MESSA, C.; GOBBO, C.; SMERALDI, E.; FAZIO, F. Increased 5-hydroxytryptamine-2 receptor binding in the frontal cortex of depressed patients responding to paroxetine treatment: a positron emission tomography scan study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 21:53-58, 2001.
138. ZANGEN, A.; NAKASH, R.; OVERSTREET, D.H.; YADID, G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. **Psychopharmacology**, 155:434-439, 2001.
139. ZOLI, M.; TORRI, C.; FERRARI, R.; JANSSON, A.; ZINI, I.; FUXE, K.; AGNATI, L.F. The emergence of the volume transmission concept. **Brain Research Review**, 26:136:147, 1998.
140. ZHOU, F.C.; TAO CHENG, J.H.; SEGU, L.; PATEL, T.; WANG, Y. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence. **Brain Research**, 805:241-254, 2002.

APÉNDICE

APÊNDICE 1 – Análise Estatística

Utilizou-se o SPSS 11.5, adotando significância de 5% para as análises exibidas. Abaixo, análise descritiva do tempo de reação dos animais pelos períodos medidos.

| Período | Droga | N | Média | D. Padrão | Mínimo | Máximo |
|---------|-------------------|----|--------|-----------|--------|--------|
| 30min. | Salina | 12 | 1,67 | 3,98 | 0 | 12 |
| | Fluoxetina 1mg/kg | 12 | 0,75 | 1,36 | 0 | 4 |
| | Fluoxetina 5mg/kg | 12 | 3,75 | 4,73 | 0 | 14 |
| | Sertralina 1mg/kg | 12 | 0,92 | 1,44 | 0 | 4 |
| | Sertralina 5mg/kg | 12 | 2,67 | 3,70 | 0 | 12 |
| | Paroxetina 1mg/kg | 12 | 1,92 | 2,57 | 0 | 7 |
| | Paroxetina 5mg/kg | 12 | 0,42 | 0,67 | 0 | 2 |
| | Total | 84 | 1,73 | 3,09 | 0 | 14 |
| 60min. | Salina | 12 | 27,33 | 13,38 | 11 | 57 |
| | Fluoxetina 1mg/kg | 12 | 26,25 | 14,75 | 6 | 57 |
| | Fluoxetina 5mg/kg | 12 | 30,17 | 15,13 | 10 | 59 |
| | Sertralina 1mg/kg | 12 | 22,17 | 21,96 | 0 | 77 |
| | Sertralina 5mg/kg | 12 | 35,00 | 16,28 | 10 | 67 |
| | Paroxetina 1mg/kg | 12 | 30,83 | 22,73 | 9 | 84 |
| | Paroxetina 5mg/kg | 12 | 25,25 | 13,69 | 0 | 44 |
| | Total | 84 | 28,14 | 17,05 | 0 | 84 |
| 90min. | Salina | 12 | 51,00 | 12,59 | 24 | 73 |
| | Fluoxetina 1mg/kg | 12 | 47,92 | 16,42 | 11 | 74 |
| | Fluoxetina 5mg/kg | 12 | 60,25 | 25,35 | 33 | 106 |
| | Sertralina 1mg/kg | 12 | 36,42 | 23,76 | 7 | 89 |
| | Sertralina 5mg/kg | 12 | 61,42 | 17,50 | 21 | 84 |
| | Paroxetina 1mg/kg | 12 | 46,33 | 25,74 | 14 | 109 |
| | Paroxetina 5mg/kg | 12 | 56,67 | 19,03 | 27 | 89 |
| | Total | 84 | 51,43 | 21,47 | 7 | 109 |
| 120min. | Salina | 12 | 71,33 | 17,23 | 47 | 111 |
| | Fluoxetina 1mg/kg | 12 | 88,00 | 59,51 | 13 | 252 |
| | Fluoxetina 5mg/kg | 12 | 82,58 | 31,34 | 47 | 133 |
| | Sertralina 1mg/kg | 12 | 59,33 | 40,63 | 16 | 163 |
| | Sertralina 5mg/kg | 12 | 83,33 | 22,17 | 50 | 134 |
| | Paroxetina 1mg/kg | 12 | 73,17 | 22,89 | 33 | 112 |
| | Paroxetina 5mg/kg | 12 | 72,00 | 22,08 | 34 | 111 |
| | Total | 84 | 75,68 | 33,74 | 13 | 252 |
| 150min. | Salina | 12 | 95,75 | 26,06 | 54 | 133 |
| | Fluoxetina 1mg/kg | 12 | 135,67 | 80,40 | 23 | 324 |
| | Fluoxetina 5mg/kg | 12 | 109,25 | 37,44 | 62 | 196 |
| | Sertralina 1mg/kg | 12 | 82,08 | 53,42 | 28 | 233 |
| | Sertralina 5mg/kg | 12 | 107,00 | 28,95 | 66 | 170 |
| | Paroxetina 1mg/kg | 12 | 96,75 | 31,86 | 50 | 145 |
| | Paroxetina 5mg/kg | 12 | 114,25 | 90,29 | 53 | 388 |
| | Total | 84 | 105,82 | 55,55 | 23 | 388 |
| 180min. | Salina | 12 | 123,42 | 51,00 | 78 | 241 |
| | Fluoxetina 1mg/kg | 12 | 189,00 | 83,93 | 26 | 425 |
| | Fluoxetina 5mg/kg | 12 | 155,00 | 62,56 | 81 | 263 |
| | Sertralina 1mg/kg | 12 | 117,83 | 53,40 | 35 | 499 |
| | Sertralina 5mg/kg | 12 | 177,58 | 89,59 | 93 | 426 |
| | Paroxetina 1mg/kg | 12 | 197,67 | 52,15 | 47 | 434 |
| | Paroxetina 5mg/kg | 12 | 164,58 | 73,25 | 66 | 478 |
| | Total | 84 | 160,73 | 115,37 | 26 | 720 |

Tabela1: Estatística descritiva das drogas por período.

Pela tabela abaixo se observa a significância da não-homogeneidade das variâncias no período igual a 30 minutos, ou seja, as drogas apresentam variabilidade diferente no tempo de reação do animal quando analisados nos primeiros 30 minutos após aplicação da droga.

| Período | Levene | Significância |
|---------|--------|---------------|
| 30min. | 5,29 | 0,0001 |
| 60min. | 0,69 | 0,6575 |
| 90min. | 1,15 | 0,3420 |
| 120min. | 1,88 | 0,0942 |
| 150min. | 1,86 | 0,0981 |
| 180min. | 1,15 | 0,3405 |

Tabela 2: Teste de homogeneidade de variâncias das drogas (por período).

Observa-se pela tabela abaixo que em todos os períodos as drogas apresentaram efeitos estatisticamente iguais, ou seja, não houve diferença significativa no efeito das drogas em nenhum dos períodos analisados. Sendo assim, não existe a necessidade da realização do teste de Dunnett para comparar os efeitos das drogas com o tratamento controle (dois-a-dois).

| Período | F | Significância |
|---------|------|---------------|
| 30min. | 1,86 | 0,0994 |
| 60min. | 0,72 | 0,6354 |
| 90min. | 2,21 | 0,0506 |
| 120min. | 0,99 | 0,4380 |
| 150min. | 1,13 | 0,3551 |
| 180min. | 0,85 | 0,5345 |

Tabela 3: Resultado da ANOVA das drogas por período.

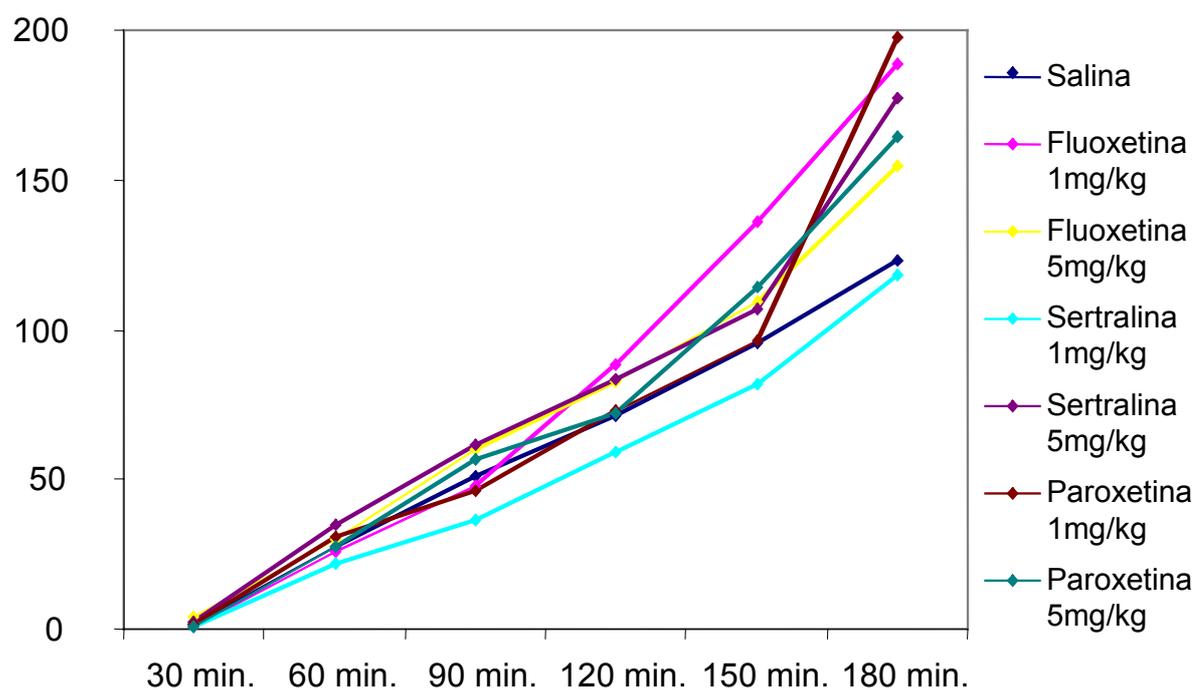


Figura 6. O gráfico acima mostra o comportamento das drogas de acordo com o período de tempo analisado.

APÊNDICE 2 - Ficha de Registro da Duração do Tempo da Imobilidade Cataléptica

FICHA DE REGISTRO DA DURAÇÃO DO TEMPO DE IMOBILIDADE CATALÉPTICA

Animal: camundongo albino macho Peso: _____

Horário:

MARCA
CAIXA**Drogas utilizadas**

Droga-teste: Sertralina

Volume injetado: _____ ml em 21 dias Início: 20/12/2003 Término: 10/01/2004

Indução da catalepsia: haloperidol Dose: 0,75 mg/Kg Hora: 14:00 Volume a injetar: 0,20 ml

| HORA | 14:30 | 15:00 | 15:30 | 16:00 | 16:30 | 17:00 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Score/ tempo (min) | | | | | | |
| 1º tentativa | | | | | | |
| 2º tentativa | | | | | | |
| 3º tentativa | | | | | | |
| Σ | | | | | | |
| Média | | | | | | |

FICHA DE REGISTRO DA DURAÇÃO DO TEMPO DE IMOBILIDADE CATALÉPTICA

Animal: camundongo albino macho Peso: 32 g.

Horário: 14:00

MARCA
CAIXA**Drogas utilizadas**

Droga-teste: Sertralina

Volume injetado: _____ ml em 21 dias Início: 20/12/2003 Término: 10/01/2004

Indução da catalepsia: haloperidol Dose: 0,75 mg/Kg Hora: 14:00 Volume a injetar: 0,20 ml

| HORA | 14:30 | 15:00 | 15:30 | 16:00 | 16:30 | 17:00 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Score/ tempo (min) | | | | | | |
| 1º tentativa | | | | | | |
| 2º tentativa | | | | | | |
| 3º tentativa | | | | | | |
| Σ | | | | | | |
| Média | | | | | | |

APÊNDICE 3 – Fotos do Animal na Barra-Teste

Fotos do Animal na Barra-Teste



Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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