UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPG-CS

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL EM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA

MESTRANDO PAULO DE TARSO FERREIRA CORRÊA

ORIENTADORA Profa. Dra. ALEXANDRA I ZUGNO

CO-ORIENTADOR Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK

CRICIÚMA, JUNHO DE 2009

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

PAULO DE TARSO FERREIRA CORRÊA

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL EM MODELO ANIMAL DE ESQUIZOFRENIA INDUZIDO POR CETAMINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Alexandra I Zugno

Co-orientador Prof. Dr. Emilio Luiz Streck

CRICIÚMA, JUNHO DE 2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C824a Corrêa, Paulo de Tarso Ferreira.

Avaliação comportamental em modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina / Paulo de Tarso Ferreira Corrêa; orientadora: Alexandra I Zugno; Co-orientador: Emilio Luiz Streck. – Criciúma: Ed. do autor, 2009.

66 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2009.

1. Esquizofrenia. 2. Comportamento - Avaliação. 3. Cetamina. I. Título.

CDD. 21ª ed. 616.8982

Bibliotecária: Flávia Caroline Cardoso – CRB 14/840

Biblioteca Central Prof. Eurico Back – UNESC

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a argüição da Dissertação de MESTRADO apresentado pelo candidato **PAULO DE TARSO FERREIRA CORREA** sob o título "**Avaliação de Modelo animal de Esquizofrenia induzido por cetamina**" para obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e argüido o candidato, os membros são de parecer pela **"APROVAÇÃO"** da Dissertação, com conceito A.

Criciúma, SC, 10 de junho de 2009.

Prof. Dr. Marcos Marques da Silva Paula
Membro Relator

Prof. Dr. Julio César Walz
Membro Externo

Profa Dra. Maria Inês da Rosa
Membro Interno

Profa Dra Alexandra Ioppi Zugno
Orientadora

Prof. Dr. João Luciano de Quevedo
Coordenador do PPGCS

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais, pelo carinho e por ter me proporcionado o gosto pela leitura.

A minha família, amada esposa e filha que foram compreensivas com minhas ausências, amo vocês do fundo do coração.

Agradeço ao Dr Napoleão e a Dra Maria Inês por ser parte integral dessa minha caminhada, por terem me guiado, orientado e incentivado meus passos em direção a este titulo.

Agradeço ao amigo Renan Ceretta pelas conversas e apoio que foram decisivos na tomada da decisão por retomar a vida acadêmica.

Ao laboratório de Neurociências, em especial aos meus "cérebros", Leila e Larissa, sua participação, dedicação e paciência foram fundamentais.

Pro fim, mas não por último, agradeço ao casal de orientadores, Cuca e Xuxa pelos ótimos amigos e maravilhosos professores, sem vocês nada disso teria acontecido.

Finalizo agradecendo a Deus, por ter arquitetado minha vida de forma que meus passos por essa caminhada foram justos e perfeitos.

Dedico esta dissertação a minha Avó, Doroty, que sempre me foi um exemplo de vida e perseverança. Que esteja com Deus.

RESUMO

O termo esquizofrenia é usado para designar um grupo de psicoses com duração de pelo menos seis meses nas quais ocorrem sintomas característicos como delírios, alucinações e catatonia. É uma doença extremamente debilitante onde ocorrem sintomas negativos (retração social, perda da vontade) e sintomas positivos (discurso desorganizado, alucinações e ilusões), bem como déficits cognitivos. A freqüência, a severidade e a topografia caracterizam a doença como heterogênea, tornando a difícil a busca pela etiologia da doença e de mecanismos para o seu tratamento. A neuropatologia e a psicopatologia da esquizofrenia ainda são mal compreendidas, portanto para que se desenvolvam estudos, tem-se utilizado muitos modelos animais, e os mesmos tem mostrado uma grande importância para a pesquisa. As doses sub-anestésicas de cetamina produzem as hiperatividades, os estereótipos, e a interação social normal, usada para modelar determinadas características da esquizofrenia. Em seres humanos, as doses sub-anestésicas da cetamina estão associadas com o comportamento semelhante ao esperado na esquizofrenia. Neste trabalho, nos realizamos um modelo animal para esquizofrenia, induzidos por doses sub-anestésicas de cetamina, onde testamos um parâmetros diferentes do comportamento. Nossos resultados demonstraram que a administração de cetamina de 25mg/kg induz um aumento na distancia coberta por ratos habituados e não-habituados nas doses de 10 e 50 mg/kg também estão aumentadas. A administração de cetamina induz déficits sociais significativos em todos as doses testadas. Entretanto, a cetamina, não induz a catalepsia. Examinamos também, a estereotipia induzida pela cetamina. Mostramos que todas as doses induzem movimentos esteriotipados em ratos habituados e não-habituados. Por fim, observamos os movimentos rotacionais, um parâmetro de ansiedade. Observamos um aumento no movimento rotatório em doses de 25 mg/kg de cetamina em ratos

habituados em sentido horário, e em 10 e 50 mg/kg em ratos habituados no sentido anti-horário. Considerando as alterações demonstradas nos comportamentos, podemos dizer que nosso modelo animal pode ser utilizado como modelo de esquizofrenia.

Palavras chaves: esquizofrenia; cetamina; cérebro.

Abstract

Schizophrenia is a debilitating mental illness characterized by positive (delusions and hallucinations, disorganized speech) and negative (affective flattering, avolition, and social withdrawal) symptoms as well as cognitive deficits. The frequency, severity, and topography characterize the disease as heterogeneous and it has complicated the search for the etiology of the disease and the mechanisms for its treatment. The neuropathology and psychopathology of schizophrenia are still poorly understood and many animal models have been showing their importance in schizophrenia. Sub-anesthetic doses of ketamine produce hyperactivity, stereotypies, and abnormal social interaction used to model certain features of schizophrenia. In humans, subanesthetic doses of ketamine and recovery from ketamine anesthesia are associated with psychotic-like behavior. In this work, we performed an animal model induced by acute sub-anesthetic doses of ketamine testing different parameters of behavioral. Our results demonstrated that administration of 25 mg/kg ketamine induced an increase of covered distance in habituated and no-habituated rats and 10 and 50 mg/kg are also increased. Ketamine administration induced significant social deficits in all doses tested. However, ketamine do not induced catalepsy. We also examined the stereotypy induced by ketamine. We showed that all the doses induced stereotypic movements in habituated and no-habituated rats. Finally, we tested rotational movements, an anxiety parameter. We observed an increase of rotational movements in 25 mg/kg of ketamine in habituated rats in a clockwise direction and in 10 and 50 mg/kg in no habituated rats in counter-clockwise direction. Considering the alterations in behavioral showed, we can say that our animal model may be used as a model of schizophrenia.

Key words: schizophrenia; ketamine; brain.

LISTA DE ABREVEAÇÕES

AMPA = α-amino-3-hidroxil-5-methil-4-isoxazol-propionato

CID 10 = Classificação Internacional de Doenças

DSM IV = Manual de Diagnóstico e Estatísticos de Transtornos Mentais

GABA = Ácido γ-aminobutírico

IPSS = International Pilot Study of Schizophrenia

NMDA = N-metil-D-aspartato

PCP = Cloridrato de Fenciclidina

PPI = Pré pulse inhibition of the startle / inibição por prepulso de reflexo do sobressalto.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO..... 12

ESQUIZOFRENIA..... 12
- História..... 12
- Conceito..... 15
- Aspecto Clínicos..... 15
- Aspectos Fisiopatológicos..... 15
- Diagnóstico..... 18
- Tratamento..... 19
- Epidemiologia da esquizofrenia..... 20

MODELO ANIMAL..... 21

CETAMINA..... 26
- Cetamina x esquizofrenia 26

OBJETIVOS DO TRABALHO..... 29
- Objetivo Geral..... 29
- Objetivos Específicos..... 29

ARTIGO 30

DISCUSSÃO..... 54

REFERÊNCIAS..... 58

INTRODUÇÃO

ESQUIZOFRENIA

Historia

A esquizofrenia é um quebra cabeças assim começa o livro *An Atlas of Schizophrenia*. Um quebra cabeças envolvendo pacientes com a síndrome, seus familiares, pessoas próximas, os médicos e psicólogos que atuam no tratamento (Stefan et al., 2002). Indiscutivelmente, é o transtorno mais severo dentre os transtornos mentais, podendo incluir uma variedade de transtornos com sintomas comportamentais similares.

Podemos encontrar descrições medicas de pessoas com sintomas semelhantes aos da esquizofrenia já no séc. XVIII. Porém a concepção moderna da doença começou a ser desenhada como conhecemos pelo psiquiatra germânico Emil Kreapelin na virada do século XX. Este descreveu os sintomas da catatonia e hebefrenia, e foi o primeiro a distinguir entre as duas. Percebeu que alguns pacientes apresentavam uma doença mais degenerativa com um início mais brando, normalmente na adolescência e com prolongado curso de duração, com uma marcante incapacidade funcional e social. (Stefan et al., 2002). Mais tarde, a esse mesmo quadro de sintomas ele denominou de *demetia preacox* e percebeu que era um processo mórbido único, mais endogênico do que adquirido, com início na juventude e com a demência como resultado. Este conceito tem um enorme peso na compreensão do transtorno, mesmo que o próprio Kraepelin tenha reconhecido suas limitações: como por exemplo, a doença nem sempre começa na juventude, a projeção para a demência não é inevitável e em alguns indivíduos a recuperação pode ser esperada (Stefan et al., 2002).

O termo esquizofrenia foi utilizado pela primeira vez por Eugen Bleuler, psiquiatra Suíço, em 1911. Bleuler associou o termo com a idéia de uma mente dividida ou partida devido à forma como o esquizofrênico sente e reage a suas emoções e humores (Kagan & Gall, 2007).

A diferença na concepção Bleuler e Kreapelin, foi a de que o primeiro entendia a esquizofrenia como sendo algo a estudar através do campo psicológico em maior ênfase do que o campo neuropatológico. O segundo dava maior importância ao campo neuropatológico. Bleuler via os sintomas como alucinação e ilusões como sendo algo secundário, um acessório para o transtorno. No centro deste, Bleuler acreditava estar um déficit psicológico mais generalizado, caracterizado por perdas das associações na forma da linguagem, por déficits de atenção e na volação, afeto impróprio, ambivalência e autismo.

Embora convincente intelectualmente como modelo de esquizofrenia, o núcleo dos sintomas para Bleuler, era difícil de definir de forma segura. (Stefan et al., 2002).

Os mesmos autores citam que em particular, os limites da esquizofrenia simples (esquizofrenia descomplicada pelos sintomas "acessórios" do transtorno) e a esquizofrenia "latente" (pessoas com personalidade peculiar, mas ditas terem alguma das características do transtorno) são difíceis de definir. Essas características foram agravadas pela heterogenia clinica da esquizofrenia, pela falta de clareza na apresentação de um prognóstico e a falha por descobrir quaisquer anormalidades patológicas definitivas, e leva a um conceito tão extensivo de esquizofrenia que acaba por se tornar um vago sinônimo para doenças mentais severas com diferentes significados em diferentes países. Na Europa ocidental, a formulação de Kraepelin era a dominante e os diagnósticos mais consistentes, parte devido aos sintomas psicóticos

positivos do transtorno, de acordo com o descrito por este psiquiatra, ser percebidos mais facilmente e confiáveis (Stefan et al., 2002).

Em 1959, Kurt Schneider estabeleceu uma lista do que seria o mais provável, na ausência de transtorno orgânico cerebral, para levar ao diagnóstico de esquizofrenia (Stefan et al., 2002). Estes sintomas de primeira classificação foram selecionados por serem relativamente fáceis de serem observados e seguramente corretos no seu diagnóstico. Envolviam *escutar os pensamentos, escutar vozes argumentando, escutar vozes comentando o comportamento alheio, disfunções do pensamento, alucinações, entre outros.*

Posteriormente o IPSS (International Pilot Study of Schizophrenia) investigou a doença em diversos locais ao redor do mundo e sugeriu um alto grau de consistência no quadro clínico da esquizofrenia quando diagnosticada utilizando regras precisas. O uso de regras operacionais para o diagnóstico facilitou a pesquisa a cerca da epidemiologia do transtorno. Como resultado o desenvolvimento e o uso de definições operacionais do Manual de Diagnóstico e Estatísticos de Transtornos Mentais (DSM IV) nos EUA e na Classificação Internacional de Doenças (CID10), na Europa e demais localidades, tem sido considerado o padrão a ser seguido (Stefan et al., 2002).

Conceito

O termo esquizofrenia é usado para designar um grupo de psicoses com duração de pelo menos seis meses nas quais ocorrem sintomas característicos como delírios, alucinações e catatonia (Kaplan et al., 2002; Bowie & Harvey, 2006). O aparecimento dos sintomas de esquizofrenia ocorre em geral entre os 16 e 30 anos com pequenas variações de acordo com o tipo (Kagan & Gall, 2007).

Aspectos Clínicos

E*m geral são caracterizados por distorções fundamentais e características do pensamento e da percepção e por um afeto inadequado ou embotado* (Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clinicas e Diretrizes Diagnósticas, 1993). *Os pensamentos, os sentimentos, e os atos mais íntimos são sentidos como conhecidos ou partilhados por outros e podem se desenvolver delírios explicativos, a ponto de que forças naturais ou sobrenaturais trabalham de forma a influenciar o pensamento e as ações do indivíduo atingido, de forma que são muitas vezes bizarra.* (Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clinicas e Diretrizes Diagnósticas, 1993)

Aspectos Fisiopatológicos

A fisiopatologia completa do transtorno é desconhecida, porém, não há dúvidas da existência de alterações anatômicas e bioquímicas cerebrais em sua gênese (Swerdlow et al., 1997). Diversos fatores sugerem que a esquizofrenia seja um transtorno poligênico onde atuam vulnerabilidades ambientais e do neurodesenvolvimento (Lewis & Lieberman, 2000) levando a crer que existiria uma lesão adormecida e dependendo dos estímulos-estresse ambientais somados à idade em que o indivíduo sofresse tais

estímulos resultaria na manifestação da esquizofrenia (Farber et al., 1995). Estudos demonstraram à existência de desequilíbrios em vários sistemas neurotransmissores, levando a formação de algumas teorias para se explicar a esquizofrenia.

A teoria dopaminérgica vem propor um aumento na ocupação dos receptores D2 pela dopamina, assim os sintomas positivos da esquizofrenia estariam associados com hiperfunção dopaminérgica (Carlsson & Lindqvist, 1963). O fato dos primeiros antipsicóticos - antagonistas dopaminérgicos - demonstrarem eficácia para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia, delírios e alucinações; isto, somado com a capacidade das anfetaminas de desencadearem alterações comportamentais nos animais, que simula os sintomas positivos da esquizofrenia, reforça a idéia da teoria dopaminérgica.

O sistema glutamatérgico também parece ter papel importante na fisiopatologia da doença, sendo um dos principais neurotransmissores estudados na esquizofrenia. Dentre as evidências científicas que levaram a pensar na participação do glutamato na fisiopatologia da esquizofrenia podemos destacar que foram encontrados níveis diminuídos de glutamato no líquor de portadores de esquizofrenia, a fenciclidina (PCP da sigla em inglês) e a cetamina, duas drogas antagonistas do receptor glutamatérgico NMDA, provocam intensos sintomas semelhantes aos observados na esquizofrenia (Park & Holzman, 1992; Krystal et al., 1994).

Duas teorias foram propostas para explicar a participação do glutamato na esquizofrenia: a teoria da hipofunção glutamatérgica (Kim et al., 1980) e a teoria da hiperfunção glutamatérgica (Deakin et al, 1989). A teoria da hipofunção glutamatérgica propõe que uma deficiência do receptor glutamatérgico de áreas fronto-corticais, provoque um estímulo no sistema dopaminérgico (Kim et al, 1980; Carlsson & Svensson, 1990). A teoria da hiperfunção glutamatérgica propõe que haja uma

hipofunção de receptores NMDA no córtex temporal, levando a uma tentativa de compensação do sistema glutamatérgico no córtex frontal, por meio de uma maior ativação de receptores AMPA, KAINATO e metabotrópicos; isto, somado a liberação provocada de outros neurotransmissores, como o a dopamina, levariam aos da esquizofrenia (Deakin et al., 1989; Deakin & Simpson, 1997; Simpson et al., 1998; Dursun & Deakin, 2001).

O sistema glutamatérgico atua como um controlador cortical da liberação de monoaminas, seja por um estímulo positivo através de neurônios glutamatérgicos ou através de neurônios GABAérgicos usados como freio, utilizando parcialmente vias de feedback do estriado e do tálamo (Carlsson et al., 2001). O sistema glutamatérgico é composto por receptores do tipo ionotrópicos e metabotrópicos. Sendo que os receptores ionotrópicos são divididos em: NMDA, AMPA e KAINATO. Cada um destes receptores com suas sub-unidades e sítios de ligação diferentes. A desregulação deste sistema pode causar tanto aumento quanto diminuição de monoaminas em determinadas áreas do cérebro, causando seu sintoma característico. Por exemplo, a diminuição de liberação de dopamina no córtex frontal, causada por uma hipofunção glutamatérgica, leva a formação de sintomas negativos. A complexidade com que o sistema glutamatérgico faz a regulação das monoaminas e sua própria é muito grande; acredita-se que haja um sistema de inter-regulação entre os diferentes tipos de receptores glutamatérgicos e apesar do NMDA ser o mais focado, alterações em qualquer outro receptor pode mimetizar uma condição de funcionamento anormal do NMDA. Alterações nos receptores metabotrópicos, apesar de teoricamente parecer promissor, ainda foram muito pouco estudadas. Os receptores do tipo Kainato estão alterados em diversas áreas corticais na esquizofrenia (Nishikawa et al., 1983), porém não foi descrita nenhuma alteração deste receptor em áreas subcorticais (Meador-

Woodruff et al., 2001; Noga et al., 1997). Vários indícios apontam para uma diminuição da expressão do receptor tipo AMPA no lobo temporal médio, envolvendo alterações da expressão gênica da subunidade do receptor, levando a crer que este tipo de receptor possa estar alterado em outras áreas do cérebro (Menuz & Nicoll, 2008).

Diagnóstico

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) ou a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), os subtipos de esquizofrenia são definidos por seus sintomas predominantes. Esses subtipos incluem: (1) o subtipo hebefrênico, no qual afeto embotado ou inapropriado é proeminente; (2) o subtipo catatônico, no qual auto-sintomas característicos (catatonia) são permanentes; (3) o subtipo desorganizado, no qual predominam discurso e comportamento desorganizados; (4) o subtipo paranóide, no qual estão presentes predominantemente ilusões ou alucinações auditivas; (5) o subtipo indiferenciado, que é uma categoria não-específica; (6) esquizofrenia simples, assim chamada por seu curso e sintomas negativos permanentes da doença. (Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clinicas e Diretrizes Diagnósticas, 1993) (DSM-IV - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais., 1995). Os sinais e sintomas são heterogêneos, porém incluem diminuição da consciência, afeto, orientação e percepção, além de déficits cognitivos e de linguagem. Os sintomas clássicos são chamados de positivos e incluem alucinações auditivas e visuais.

De acordo com o CID 10, Antes do aparecimento de sintomas esquizofrênicos típicos há às vezes um período de semanas ou meses durante o qual um pródromo de sintomas não específicos aparece (tais como perda de interesse, evitação da companhia

de outros, ausência do trabalho, irritação e hipersensibilidade). Esses sintomas não são diagnósticos de nenhum transtorno em particular, mas também não são típicos do estado sadio do indivíduo (Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clinicas e Diretrizes Diagnósticas, 1993).

Tratamento

Nos últimos anos pesquisas mostraram que existem certos aspectos em comum no cérebro de esquizofrênicos, tais como volume cerebral menor, em certas áreas o fluxo de sangue é menor, e os ventrículos são mais largos (Kagan & Gall, 2007). Sabe-se que a hiperatividade do sistema dopaminérgico é um sinal importante na esquizofrenia (Bowie & Harvey, 2006), porém a fisiopatologia dessa doença não é totalmente esclarecida e não existem fármacos curativos e preventivos. Dessa forma, desvendar o mecanismo de ação e procurar melhores tratamentos e fármacos mais eficazes é um desafio constante.

Mesmo se os fatores genéticos respondessem a 100% da etiologia da esquizofrenia, os clínicos ainda se defrontariam com um indivíduo dinamicamente complexo reagindo a uma doença profundamente perturbadora (Gabbard, 1998).

Historicamente, a esquizofrenia tem sido uma patologia de difícil tratamento, normalmente necessitando de hospitalização durante sua fase mais grave.

Nas últimas décadas o uso de drogas antipsicóticas tem sido o componente mais importante do tratamento. Elas podem controlar as ilusões e alucinações, melhorar a coerência do pensamento, e se utilizada a longo termo como base de manutenção da doença, pode prevenir as recaídas (Kagan & Gall, 2007).

Por outro lado, os medicamentos antipsicoticos, podem não funcionar para todos os pacientes, e seu uso pode ser complicado pelo aparecimento de diversos efeitos

colaterais (Kagan & Gall, 2007). Somando a esse aspecto, muitos pacientes esquizofrênicos se negam a fazer uso do medicamento devido aos efeitos colaterais dos medicamentos, ou por que sentem que estão melhores e não necessitam mais da medicação, cometem o engano de decidirem parar de tomar a medicação. Outro fator pode ser o de que o longo tempo de uso e a dependência do medicamento faz com que o sujeito se sinta mal e decida interromper o uso. A tendência do esquizofrênico de parar com o uso de medicação é muito danosa, e cada vez que o paciente interrompe o uso, os sintomas da doença retornam em intensidade maior.

Os fármacos mais comuns para o tratamento da esquizofrenia são os neurolépticos, como o haloperidol, fluphenazina, chlorpromazina, e thioridizina (Kagan & Gall, 2007)

Um avanço importante no tratamento da patologia foi o surgimento no mercado de clozapina nos anos 90. A Clozapina, que afeta os neurotransmissores, especificamente a serotonina e a dopamina, tem tido enorme sucesso em diminuir os sintomas positivos e negativos da doença, especialmente com os pacientes onde os outros medicamentos não obtiveram sucesso.

Na última década, o tratamento da esquizofrenia tem sido um combinado de medicação, psicoterapia, e vários tipos de reabilitações. O tratamento psicoterápico para familiares também tem se mostrado eficaz no auxílio ao tratamento do núcleo onde o esquizofrênico esta inserido.

Epidemiologia da esquizofrenia.

A prevalência é compreendida como sendo a medida da proporção de indivíduos que apresentam um determinado transtorno no momento em que se pesquisa, ou em um período de tempo já determinado (Mari & Leitão, 2000).

Mari & Leitão (2000) concluíram em seus estudos sobre a epidemiologia da esquizofrenia que os estudos de prevalência do transtorno originam uma estimativa de 0,5%. Já os estudos realizados nos últimos anos sugerem prevalência de 1% na população mundial. Sugerem ainda os pesquisadores que em cada 10.000 habitantes, quatro casos novos do transtorno surjam por ano de acordo com as diferentes estimativas de incidência encontradas. Citam que a incidência real deve estar entre um e sete casos novos para cada 10.000 habitantes por ano (Mari & Leitão, 2000).

Os estudos de Mari & Leitão (2000), nos fornecem o dado de que o transtorno inicia mais cedo no homem do que na mulher e que casos novos antes da puberdade e após os 50 anos de idade são raros (Mari & Leitão, 2000).

De acordo com De Pádua e seus colegas, apenas metade dos pacientes esquizofrênicos deve receber tratamento. Também citam que além de um problema para os próprios pacientes e familiares, a esquizofrenia gera um custo importante para a sociedade (De Pádua et al., 2005)

MODELO ANIMAL

Modelo de doença é qualquer preparação experimental desenvolvida para estudar quaisquer aspectos de determinada doença, inclusive métodos terapêuticos (Geyer et al., 2002). Podem ser desenvolvidos em humanos, animais de laboratório ou mesmo em culturas de células e até em simulação matemática em computadores. Os modelos apropriados a doenças mentais se distinguem, contudo, daqueles referentes à fisiopatologia somática. Nestes últimos, os efeitos produzidos, em geral, se parecem bastante com aqueles da doença humana. Nos modelos de doença mental o efeito produzido lembra de modo distante ou de maneira indireta o que acontece no individuo humano (Salgado et al., 2005).

Nas últimas décadas percebeu-se a impossibilidade de produzir modelos animais para doenças mentais, como idealizaram Mekinney e Bunnel em 1969, onde o modelo ideal seria similar a entidade clínica em sua etiologia, sintomatologia, fisiopatologia e tratamento. Em 1984 Paul Willner propôs critérios crescentes e hierárquicos, conforme o tipo de validade que o modelo pode atingir.

A esquizofrenia provavelmente tem múltipla etiologia, envolvendo fatores genéticos e ambientais e produzindo complexa disfunção nervosa. Além disso, envolve funções superiores como a abstração e a linguagem, impossíveis de serem acessadas em animais (Salgado et al., 2005).

Os estudos em biomedicina têm dependido do desenvolvimento de modelos animais dos transtornos humanos. A aproximação entre doença e as ações de medicamentos corretivos é essencial para o desenvolvimento de terapias eficazes.

Para ser válido, de acordo com estudos prévios, um modelo animal em transtornos psiquiátricos deve demonstrar três características principais: mimetizar os sintomas da doença determinada (validade fenomenológica); habilidade do modelo em reproduzir alguns aspectos fisiopatológicos da doença (validade de construção) e, por último, os agentes terapêuticos usados no tratamento devem reverter os sintomas induzidos no modelo animal (validade preditiva) (Ellenbroek & Cools, 1990)

Embora seja notória a dificuldade de se estudar a esquizofrenia através de modelo animal, alguns modelos têm sido utilizados e fornecido bons resultados. Estes modelos são:

Inibição do Pré-pulso do reflexo do sobressalto (Prepulse inhibition of the startle, PPI), modelo endofenótipo, consiste em um estimulo fraco (Pré-pulso), geralmente acústico apresentando de 10 a 200ms antes de um estimulo forte (pulso), este da mesma forma, acústico. Em todas as espécies testadas o pré-pulso impede a

resposta de sobressalto causada pelo pulso. Em algumas doenças, entre as quais a esquizofrenia, o PPI esta ausente (Braff, et al., 2001). Em doenças onde o PPI não é encontrado, percebe-se evidencias de comprometimento do circuito cortico-estriado-palido-pontino, que está relacionado a alterações na filtragem da informação sensorial ou cognitiva (Braff, et al.,2001).

Outro modelo endofenótipo é o potencial evocado a P300 e P50. O P50 consiste em dois estímulos acústicos que, com intervalo de 500ms, produzem 50 ms após o segundo estimulo, determinado potencial registrado eletrofisiologicamente (potencial evocado, no caso P50). Em pessoas saudáveis quando o estimulo P50 é apresentado, após o segundo clique, fica reduzido ou ausente. Já em pacientes esquizofrênicos a supressão do P50 não ocorre (Freedman, et al., 1987).

Quando um estímulo novo é apresentado a um individuo, tende a produzir potencial evocado quando decorridos cerca de 300 ms (P300). Percebe-se, então, que o P300 reflete o direcionamento da atenção ao estimulo novo. Os lobos temporais seriam o local onde o P300 seria gerado, outra suposição seria o giro temporal superior direito, que se encontra com volume reduzido em pacientes com esquizofrenia. Sendo assim, déficits de P300 têm sido encontrados em pacientes esquizofrênicos (Braff & Freedman, 2002; McCarley et al., 1993)

Abordagens farmacológicas também têm sido estudadas para modelo animal de esquizofrenia, sendo o foco de estudo o efeito de substancias psicoativas em indivíduos humanos. Substancias como a anfetamina e os antagonistas de receptores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), fenciclidina e cetamina, simulam sintomas da esquizofrenia (Angrist et al., 1971; Hetem et al.,2000). Sabe-se que a disfunção do sistema dopaminérgico é relevante na esquizofrenia, e que essas substâncias modulam a atividade do sistema dopaminérgico.

A hipótese dopaminérgica propõe que uma disfunção dos neurotransmissores dopaminérgicos seria a base dos sintomas do transtorno esquizofrênico. Especificamente a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, que estaria relacionada a produção de sintomas positivos da esquizofrenia (Seeman, 1987; Carlsson, 1995).

O sistema serotoninérgico também é freqüentemente relacionado com a esquizofrenia (Costal & Naylor, 1995). Drogas como o ácido lisérgico (LSD) e as fenetilaminas (mescalina) (Harrison & Burnet 1997; Penington, 1994) tem a facilidade de mediar seus efeitos através dos neurônios serotonérgicos (Aghajanian & Marek, 2000). Polimorfismos nestes receptores têm sido reportados como um fator de risco menor para a esquizofrenia (Williams et al., 1997).

É sabido haver uma interação entre os sistemas dopaminérgico e GABAérgico, e que essa interação pode gerar mudanças substanciais em redes neuronais no final da adolescência, idade típica do inicio da esquizofrenia (Goldman-Rakic & Selemon, 1997; Lewis, et al.,1999; Lewis, 2000). Evidencias da redução de GABA foram encontradas no lobo temporal, (Simpson et al.,1989) do aumento dos receptores GABA ligantes na superfície da camada do córtex singular (Volk et al., 2000; Akbarian et al., 1995) provem um suporte direto para o envolvimento do sistema GABAérgico no transtorno.

Outro modelo interessante de estudo do transtorno por via de modelo animal é a abordagem por meio de lesão, testam-se os endofenótipos em animais submetidos à lesão encefálica, em diferentes momentos do desenvolvimento. Os animais têm seu hipocampo ventral lesado no sétimo dia de vida, porém traços fenotípicos aparecem somente no período após a puberdade. Estes animais passam a apresentar comportamento alterado, incluindo aumento da locomoção (induzida por estresse, anfetaminas ou antagonistas do NMDA), potenciação das estereotipias (induzidas por

epomorfina), e apresentam também a redução do PPI, da memória operativa e da interação social. (Lipska & Weinberger, 1993).

Os animais lesionados também apresentam marcadores moleculares encontrados na esquizofrenia, como redução da descarboxilase do ácido-glutâmico, e dos níveis de N-acetil-aspartato. Estes animais ainda apresentaram uma redução da catalepsia induzida pelo fármaco haloperidol, o que se pode relacionar com uma maior tolerância aos neurolépticos, o que também é encontrado na esquizofrenia (Lipska & Weinberger, 1993; Lipska & Weinberger, 2000).

As condições do meio ambiente também são estudadas como modelo animal de esquizofrenia. Ratos isolados dos seus pares durante o período neonatal passam a mostrar alteração do PPI e da supressão de P50 (Stevens et al., 1997; Varty & Higgins, 1995) após o período da puberdade.

Varty e Higgins (1995) citam que o efeito encontrado após a puberdade pode ser revertido com o uso de neurolépticos típicos e atípicos (Varty & Higgins, 1995)

Nestes animais privados da convivência com seus pares, também foram encontradas alterações bioquímicas importantes relacionadas com a esquizofrenia. Alterações tais como a transmissão dopaminérgica no feixe meso-cortical (Leng et al., 2004). Essas modificações não são encontradas em ratos adultos quando isolados (Wilkinson et al., 1994).

Os ratos privados do cuidado materno ou manipulados de forma intensa durante um período de 6h diárias, no período pré-natal, demonstraram na vida adulta, alterações cognitivas relacionadas diretamente com a capacidade para lidar com estímulos estressantes (Lehmann et al., 2002). Essa dificuldade de lidar com o estresse esta diretamente relacionada com a esquizofrenia.

CETAMINA

O cloridrato de cetamina é uma droga dissociativa usada para fins de anestesia, com efeito hipnótico e características analgésicas (Vasconcelos et al., 2005). Foi sintetizada pela primeira vez em 1962 por Calvin Stevens nos laboratórios da Parke Davis (Domino al., 1965). É um derivado cloridrato de feniciclidina (*phencyclidine hydrochloride* - PCP) (Micallef et al., 2003)

Referencia-se a cetamina como anestésico dissociativo. Pois a mesma provoca perda sensorial marcante, analgesia e paralisia do movimento, bem como amnésia sem perda real da consciência (Rang et al., 2004; Morgan et al., 2004), também é comum relatos de intensa sensação de dissociação do meio. É utilizada como anestésico em procedimentos cirúrgicos de emergência e na medicina veterinária (Wagner et al., 2002). Citam Barash e seus colegas (1991) que a cetamina apresenta ocorrência de delírios e comportamento irracional durante o período de recuperação, sendo assim indicado o uso de benzodiazepínico em conjunto com a cetamina (Barash et al., 1991).

Cetamina X Esquizofrenia

Olney (1988) descreveu a hipótese glutamatérgica para a esquizofrenia, estabelecendo uma relação entre o bloqueio da função dos receptores NMDA por fenciclidina e os sintomas psicóticos *tipo* esquizofrenia. Assim, a hipofunção do receptor NMDA por si só pode ser um possível mecanismo para explicar a esquizofrenia (Olney, 1988; Olney et al., 1995).

Segundo Grotta e seus colegas (1995), as ações psicomiméticas de vários antagonistas do receptor NMDA podem estar relacionadas ao bloqueio neste receptor (Grotta et al., 1995). A fenciclidina e a cetamina, antagonistas não-competitivos do complexo receptor de NMDA, exacerbaram sintomas psicóticos em pacientes

esquizofrênicos e induziram sintomas positivos e negativos semelhantes a essa doença em indivíduos saudáveis (Adler et al., 1999; Luby et al., 1959). Também Krystal e seus colegas (1994) demonstraram que a administração de cetamina (0,1 ou 0,5 mg/kg) em indivíduos saudáveis produziu comportamento semelhante aos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, bem como alterações da percepção, prejuízo na fluência verbal e sintomas similares ao estado dissociativo (Krystal et al. 1994)

Entre os antagonistas de NMDA, a cetamina tem recebido atenção em uma série de trabalhos na literatura científica (Miyamoto et al., 2001; Becker et al., 2003; Duncan et al., 2000). O interesse pelo seu estudo surgiu a partir de um trabalho realizado por Lahti e seus colegas (1995), no qual a cetamina de forma dose-resposta induziu sintomatologia psicótica em voluntários humanos sadios (Lahti et al., 1995). Esse estudo também foi realizado em voluntários esquizofrênicos. Nessa pesquisa, cada voluntário participou de quatro sessões nas quais recebia uma das três doses de cetamina (0,1, 0,3 ou 0,5 mg/kg) ou placebo em um estudo duplo-cego. A droga produziu sintomas psicóticos dose-dependente em voluntários humanos sadios, além de causar um aumento de mesma magnitude nos voluntários esquizofrênicos. Os indivíduos sadios tiveram sintomas positivos e negativos e aqueles que apresentavam a patologia só demonstraram um aumento nos sintomas positivos. Voluntários normais experimentaram delírios e distorções visuais e auditivas, enquanto os esquizofrênicos reportaram fenômenos semelhantes somados às alucinações. Todos os grupos apresentaram desordens nos pensamentos, e esses sintomas duraram de 20 a 40 minutos.

Considerando que a esquizofrenia é um transtorno que ainda não tem sua origem bem delimitada, que existe uma complexidade enorme quando se fala em modelo animal para tal transtorno, viemos com essa pesquisa propor um modelo animal para a

esquizofrenia utilizando a cetamina em doses sub-anestésicas visando mimetizar os comportamentos do transtorno no animal escolhido para ser o modelo.

OBJETIVOS DO TRABALHO

Objetivo Geral:

Considerando que a esquizofrenia é uma doença complexa cujos mecanismos de ação são pouco esclarecidos; o presente projeto tem como objetivo induzir um modelo animal de esquizofrenia a fim de avaliar parâmetros comportamentais e bioquímicos causadas pela cetamina.

Objetivos Específicos

1. Avaliar parâmetros de comportamento em ratos submetidos ao modelo animal de esquizofrenia, com doses de 10mg/kg, 25mg/kg, 50mg/kg de cetamina, tais como:

a) Comportamento em campo aberto (atividade locomotora)

b) Catatonia

c) Interação social

d) Estereotipia

RESULTADOS

ARTIGO 1

VALIDATION OF AN ANIMAL MODEL OF SCHIZOPHRENIA INDUCED BY KETAMINE.

Leila Canever, Paulo de Tarso Ferreira Correa, Larissa de Oliveira, Renata D'altoe de Luca, Adalberto de Castro, João Quevedo, Emilio Luiz Streck, Alexandra Ioppi Zugno.

Artigo submetido para Brain Research Bulletin.

Validation of an animal model of schizophrenia induced by ketamine.

Leila Canever[1], Paulo T. F. Correa[1], Larissa de Oliveira[1], Renata D'altoe de Luca[1], Adalberto A. Castro[1], João Quevedo[1], Emilio L. Streck[2], Alexandra I. Zugno[1]

[1] Laboratório de Neurociências, [2] Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000 Criciúma, SC, Brazil

Running Head: Ketamine as a model of schizophrenia

Address reprint request to: Prof. Alexandra I. Zugno, Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000, Criciúma, SC, Brazil. Fax: +55 48 3341 2644. E-mail: zugno@terra.com.br

Abstract

Schizophrenia is a debilitating mental illness characterized by positive (delusions, hallucinations, disorganized speech) and negative (affective flattering, avolition, and social withdrawal) symptoms as well as cognitive deficits. The frequency, severity, and topography characterize the disease as heterogeneous and it has complicated the search for the etiology of the disease and the mechanisms for its treatment. The neuropathology and psychopathology of schizophrenia are still poorly understood and many animal models have been showing their importance in schizophrenia. Sub-anesthetic doses of ketamine produce hyperactivity, stereotypies, and abnormal social interaction and it is used as a model of schizophrenia. In humans, subanesthetic doses of ketamine are associated with psychotic-like behavior. In this work, we performed an animal model induced by acute sub-anesthetic doses of ketamine and tested different behavioral parameters. Our results demonstrated that administration of 10, 25 and 50 mg/kg of ketamine induced an increase of covered distance in habituated and non-habituated rats. Ketamine administration induced significant social deficits in all doses tested. However, ketamine did not induce catalepsy. We also examined the stereotypy induced by ketamine and observed that all the doses induced stereotypic movements in habituated and non-habituated rats. Finally, we tested rotational movements, an anxiety parameter and verified an increase of rotational movements in 25 mg/kg of ketamine in habituated rats in a clockwise direction and in 10 and 50 mg/kg in non-habituated rats in counter-clockwise direction. Considering the alterations in behavioral showed, we can say that our animal model may be used as a model of schizophrenia.

Key words: schizophrenia; ketamine; brain.

1. Introduction

Schizophrenia is arguably the most severe of the psychiatric disorders. It carries a lifetime risk of around 0.5–1%, and its early onset and tendency to chronicity mean that its prevalence is relatively high. The social and economic impact of this illness is enormous, and its impact on sufferers and their families can be devastating [12]. It is a complex disorder with a poorly defined cause. Pathophysiological findings in schizophrenia include an enlarged ventricular system accompanied by an overall reduction in brain volume, with regional decreases in the hippocampus, thalamus and frontal lobes. Neuroimaging and *postmortem* analyses have demonstrated subtle, but distinct, abnormalities in the schizophrenic brain particularly in the hippocampus and neocortex [9]. The classical symptoms of schizophrenia include positive symptoms, such as delusions and hallucinations, and negative symptoms, such as blunted affect and social withdrawals, but aspects as awareness, orientation, perception, cognitive impairments, affect, thought and language, and neurological signs are also important findings in this disease [4].

In order to understand a little more about schizophrenia, animal models have been used. These models are animal preparations that attempt to mimic a human condition of the psychopathology associated with the group of schizophrenia disorders [11]. Many models have already been described including behavioral models, psychotropic drug-induced locomotor hyperactivity and prepulse inhibition [14]. An animal model using ketamine has getting strength; it is a dissociative anaesthetic, affecting glutamatergic activity via blockade of the NMDA receptor [7]. It is already known that ketamine causes individual psychoses in remitted schizophrenic patients, and the use of this substance is also used to assess positive and negative symptoms of schizophrenia in healthy volunteers [1]. This authors also reported that sub-chronically

ketamine-treated animals give evidence that ketamine is a useful animal model of schizophrenia. Moreover, Geyer and Moghaddam [11] described in their review that in rats and monkeys, noncompetitive NMDA antagonists, including PCP and ketamine, produce a range of behavioral abnormalities that have important relationships to schizophrenic symptomatology.

Considering that schizophrenia is a complex psychiatric disorder, we performed an animal model induced by acute sub-anesthetic doses of ketamine testing different behavioral tasks. It is important to provide new information on the mechanisms involved in the symptoms and development of the disease.

2. Materials and Methods

Animals and reagents

Adult and male Wistar rats (60-day-old) were obtained from Central Animal House of Universidade do Extremo Sul Catarinense. They were caged in group of five with free access to food and water and were maintained on a 12-h light-dark cycle (lights on 7:00 am), at a temperature of $22^{o}C \pm 1^{o}C$. All experimental procedures were carried out in accordance with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the

Brazilian Society for Neuroscience and Behavior (SBNeC) recommendations for animal care, with the approval of Ethics Committee from Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Animal model of schizophrenia

The animals were injected with saline or 10, 25, 50 mg/kg ketamine (CU Chemie Uetikon, Germany) intraperitoneally (i.p.) at a volume of 1 mL/100 g.

Locomotor activity

We used the open-field task to assess locomotor activity. The task was performed in a 40 x 60 cm open field surrounded by 50 cm-high walls made of brown plywood with a frontal glass wall. The floor of the open field was divided into 12 equal rectangles by black lines. The animals were gently placed on the left rear rectangle and were allowed to explore the arena. Crossings of the black lines and rearings were counted for assessed for 60 min in an automatic arena. The habituation time was considered 20 min before the injection.

Catalepsy

Rats were treated with ketamine at different doses or saline solution, and had their catalepsy time determined 15, 30 and 60 minutes later. Catalepsy time was measured after rats forepaws were placed over a horizontal glass bar (0.6 cm diameter), elevated 11 cm from the floor. The time that the mice maintained both forepaws over the bar and both hind paws on the ground was recorded with a cut-off time of 180 s, allowing three immediate attempts to replace the animal in cataleptic position within the first 10 s.

Social Interaction

Impaired social behavior is a key behavioral feature of rodent models of autism spectrum disorders and schizophrenia [3,6,18-20]. Social interaction was tested in rats submitted to sub-anesthetic doses of ketamine (10, 25 and 50 mg/kg). Animals were tested under dim/light and unfamiliar conditions, in an open field apparatus. On the day of the experiment, the animals were socially isolated in plastic cages measuring 43x 28x15 cm (l _ w _ h) for 3.5 h prior to the experiment. This isolation period has been shown to produce a half maximal increase in the amount of social play [16]. The task consisted in placing two animals from the same experimental group but from different litters and cages into the test cage for 15 min. Pairs were tested in a randomized order for groups, and animals did not differ by more than 15 g in body weight. The social behavior was assessed for a pair of animals, so behavior of individual animals was not analyzed [20]. Latency to start social behavior (following or approaching the test partner, mounting or crawling over the test partner, sniffing or grooming any part of the body of the test partner), the total time spent engaged in social behavior, and the number of social contacts were measured [16,20].

Stereotypy

Stereotypy was defined as rapid, repetitive head and forelimb movements [2,10]. We analyzed these parameters in the same time of hyperlocomotor activity.

Statistical analysis

Data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey multiple range test when the F was significant. All analyses were performed

using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software. A value of $p<0.05$ was considered to be significant.

3. Results

In this work, we studied the effect of different doses of ketamine in 60-day-old rats to evaluate an animal model of schizophrenia. Figure 1 shows that habituated rats has a different behavioral when compared to non-habituated groups (Figure 2). We observed that the administration of 25 mg/kg ketamine induced an increase of covered distance in both groups, and 10 and 50 mg/kg also increased this parameters [$F_{(7,91)}=6.63$; $p<0.01$]. An increased of rearings at 10 mg/kg ketamine was observed, either in the habituated or non-habituated groups, when compared to control [$F_{(7,92)}=4.63$; $p<0.01$] (data not shown). Figure 3 we compared these data in the accumulated covered distance of both group in all doses tested.

Ketamine administration induced significant social deficits. There was no significant difference in the latency to start the interaction [$F_{(3,34)}=0.203$; $p=0.87$] (Figure 4A). However, comparisons revealed significant differences among groups in number of contacts in 50 mg/kg [$F_{(3,34)}=10.14$; $p<0.01$] (Figure 4B) and amount of time spent engaged in social interaction in all doses tested [$F_{(3,34)}=25.81$; $p<0.01$] (Figure 4C).

Figure 5 shows that all the doses of ketamine tested did not induce catalepsy. We observed that in all times [15 min: $F_{(3,35)}=4.402$; $p<0.01$; 30 min: $F_{(3,35)}=6.97$; $p<0.01$; 60 min: $F_{(3,35)}=11.87$; $p<0.01$] and doses tested ketamine decreased the time in the apparatus. These results corroborate with the hyperlocomotion analyzed in the open field test.

Next, we examined the stereotypy induced by the administration of ketamine. We showed that all the doses induced stereotypic movements in habituated and non-habituated rats (Figure 6) [$F_{(7,89)}$=12.630; $p<0.01$].

Finally, we tested rotational movements, an anxiety parameter. We observed an increase of rotational movements in 25 mg/kg [$F_{(7,92)}$=2.69; $p<0.05$] of ketamine in habituated rats in a clockwise direction, and in 10 and 50 mg/kg in non-habituated rats in counter-clockwise direction (Figure 7) [$F_{(7,92)}$=2.84; $p<0.01$].

4. Discussion

Schizophrenia is a polygenic disorder and the involvement with factors such as environmental and development complicates researches on the underlying mechanisms. Even so, there are some characteristic manifestations that mark the disease. The positive symptoms (delusions, hallucinations and disorganization) as well as the negative symptoms (loss of motivation and emotional vibrancy) and also disturbance in cognitive functions and memory are observed in schizophrenic patients [5].

Animal models are attempted to mimic a human condition and many models have been used to simulate schizophrenic disorders. These models, such as ketamine, amphetamine or dopaminergic psychostimulants, have faced validity for the stereotyped behavior induced in humans [11]. In contrast to amphetamine, which mimics only the positive symptoms of the disease, subanesthetic doses of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist ketamine have been reported to produce positive and negative symptoms and cognitive impairments consistent with those seen in schizophrenia [15]. These models measure locomotor hyperactivity and have been used extensively to

characterize the effects of both amphetamine and *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) of the animals [15].

In the present study, our results showed that ketamine induces hyper-locomotor activity in rats subjected to sub-anesthetic doses. We tested the animals in a 20 minutes habituation period and without habituation. Our results showed difference between doses and habituation and it demonstrated a hyperlocomotion of these animals when subjected to ketamine. We observed a hipolocomotion in 50 mg/kg in the first minutes of the analyses and we attributed this to a pre-anesthetic stage of ketamine. The habituation is important to reduce the anxiety of the animals, but we also observed this effect in non-habituated animals.

We also analyzed the social interaction (evident parameter observed in schizophrenic patients) between animals treated and not-treated with ketamine. The study showed that the time spent in social interaction was altered when compared to control groups in all doses tested. Even locomotor activity was observed, our rats presented an anti-social behavioral which corroborates with the symptoms found in schizophrenia.

Stereotyped behaviors are features of psychiatric disorders such as schizophrenia and obsessive–compulsive disorder [17], and it is broadly defined, and included a number of types of abnormal movements. We demonstrated that all doses tested and the habituated and non-habituated animals showed stereotypic movements when compared to controls.

The last behavioral parameter observed in our study was the rotational movements, a parameter that measure anxiety. This is not classical parameter in animal model of schizophrenia. However, many patients have concomitant mood symptoms

including depression and anxiety that may contribute to the incidence of suicide in schizophrenia [5]. We found difference between doses in rotational movements that is probably related to anxiety and schizophrenia.

Although behavioral disturbs are important parameters to try to understand the symptoms found in schizophrenic patients, many reported relevant biochemical and physiological abnormalities, including neuronal disorganization of the prefrontal cortex and a reduction in cortical volume. Alterations in γ-aminobutyric acid (GABA) neurons [11] as well as dopaminergic [13] and glutamatergic alterations are also fundamental in the disease [8]. The mechanisms underlying the pathophysiology of schizophrenia are still not understood. However, in agreement with many data found in literature, we can state that our animal model may be used as a model of schizophrenia.

References

[1] A. Becker, B. Peters, H. Schroeder, T. Mann, G. Huether, G. Grecksch Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 27 (2003) 687– 700.

[2] A. Hitri, D.A. O'Connor, J.M. Cohen, D.J. Keuler, S.I. Deutsch. Differentiation between MK-801- and apomorphine-induced stereotyped behaviors in mice. Clin Neuropharmacol 16 (1993) 220–236.

[3] A.R. Mohn, R.R. Gainetdinov, M.G. Caron, B.H. Koller. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. Cell 98 (1999) 427-436.

[4] C. R. Bowie, P. D. Harvey, Schizophrenia from a Neuropsychiatric Perspective. The Mount Sinai Journal of Medicine. 73 (2006) 993-998.

[5] D.A. Lewis, J.A. Lieberman. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. Neuron 28 (2000) 325-334.

[6] E. DiCicco-Bloom, C. Lord, L. Zwaigenbaum, E. Courchesne, S.R. Dager, C. Schmitz, R.T. Schultz, J. Crawley, L.J. Young. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. Journal of Neuroscience 26 (2006) 6897-6906.

[7] G. Ellison. The N-methyl-d-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioral and anatomical models of the dementias. Brain Res. Brain Res. 20 (1995) 250–267.

[8] G. Tsai, J.T. Coyle. Glutamatergic mechanismos in schizophrenia. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 42 (2002) 165–179.

[9] G.S. Robertson, S. E. Hori, K. J. Powell, Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. J Psychiatry Neurosci 3 (2006) 31.

[10] J.J. Battisti, C.B. Shreffler, N.J. Uretsky, L.J. Wallace. NMDA antagonists block expression of sensitization of amphetamine-and apomorphineinduced stereotypy. Pharmacol Biochem Behav 67 (2000) 241–246.

[11] M. A. Geyer, B. Moghaddam, Animal models relevant to schizophrenia disorders. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* Edited by Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology , USA, 2002.

[12] M. Stefan, M. Travis, R. Murray, An atlas of schizophrenia. (The encyclopedia of visual medicine series), The Parthenon Publishing Group, London, UK, 2002.

[13] M. Toda, A. Abi-Dargham. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. Curr Psychiatry Rep. 9(2007) 329-336.

[14] M. van den Buuse, B. Garner, A. Gogos, S. Kusljic, Importance of animal models in schizophrenia. Research Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 39 (2005):550–557.

[15] M.A. Covington, W.J. Riedel, C. Brown, C. He, E. Morris, S. Weinstein, J. Semple, J. Brown. Does ketamine mimic aspects of schizophrenic speech? Journal of Psychopharmacology 21 (2007) 338–346.

[16] R.J.M. Niesink, J.M. Van Ree. Involvement of opioid and dopaminergic systems in isolation-induced pinning and social grooming of young rats. Neuropharmacology 28 (1989) 411-418.

[17] R.M. Ridley, The psychology of perserverative and stereotyped behaviour. Prog. Neurobiol. 44 (1994) 221–231.

[18] S.O. Moldin, J.L. Rubenstein, S.E. Hyman. Can autism speak to neuroscience? Journal of Neuroscience 26 (2006) 6893-6896.

[19] S.S. Moy, J.J. Nadler, T.R. Magnuson, J.N. Crawley. Mouse models of autism spectrum disorders: the challenge for behavioral genetics. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 142 (2006) 40-51.

[20] T. Schneider, R. Przewlocki. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. Neuropsychopharmacology 30 (2005) 80-89.

Legends

Figure 1. Covered distance in open-field test 60 minutes after acute administration of ketamine (control, 10, 25 and 50 mg/kg) in 20 minutes- habituated rats. The distance was analyzed in 5 minute-blocks for 60 minutes. Data were analyzed by one-way analysis of variance followed by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D. for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

Figure 2. Covered distance in open-field test 60 minutes after acute administration of ketamine (control, 10, 25 and 50 mg/kg). The distance was analyzed in 5 minute-blocks for 60 minutes. Data were analyzed by one-way analysis of variance followed by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D. for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

Figure 3. Accumulated covered distance in open-field test 60 minutes after acute administration of ketamine (control, 10, 25 and 50 mg/kg). Data were analyzed by one-way analysis of variance followed by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D. for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

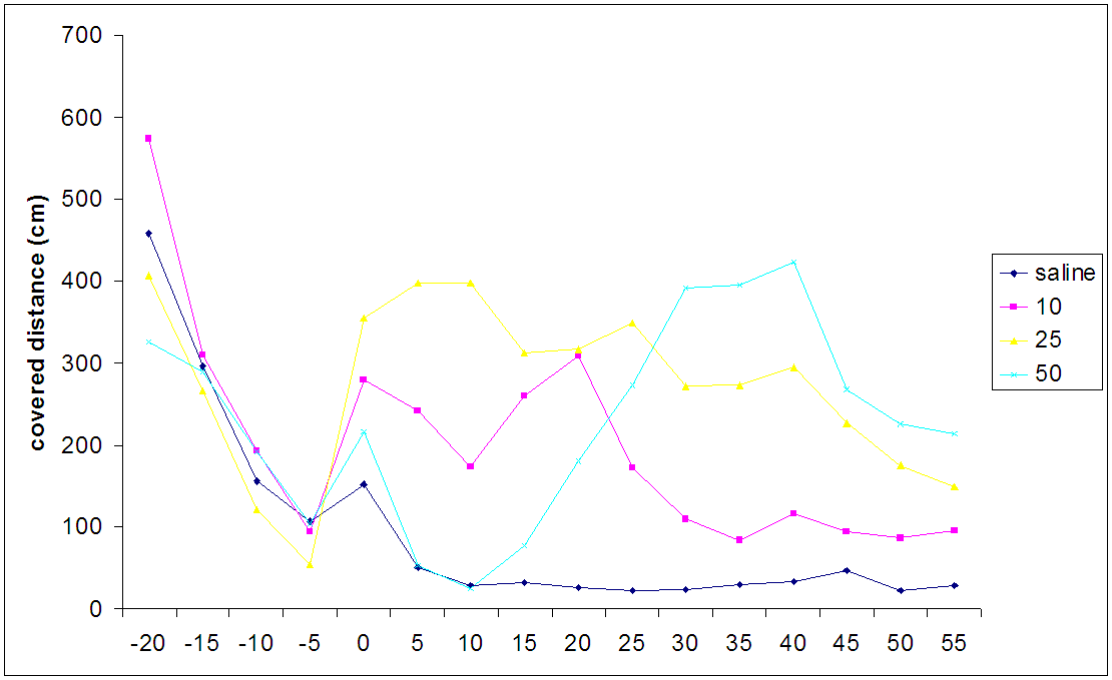
Figure 4. Social interaction induced by different doses of ketamine. *(A)* Latency to start interacting; *(B)* number of contacts; *(C)* time spent engaged in social interaction 15 minutes after injection. Data were analyzed by one-way analysis of variance followed

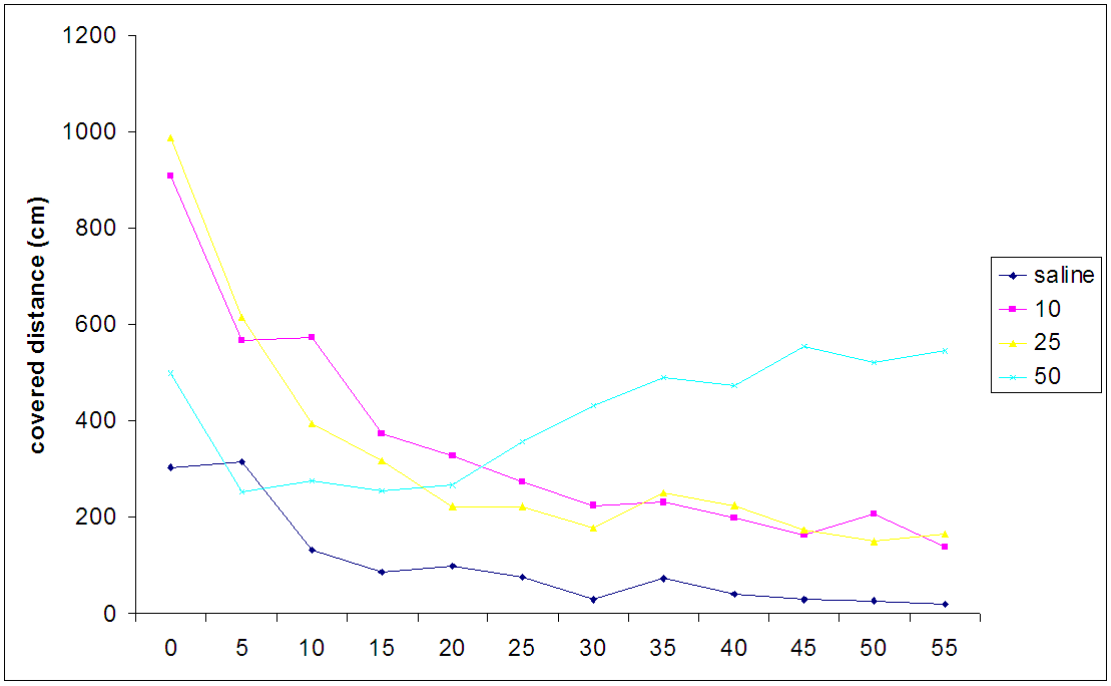
by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D., for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

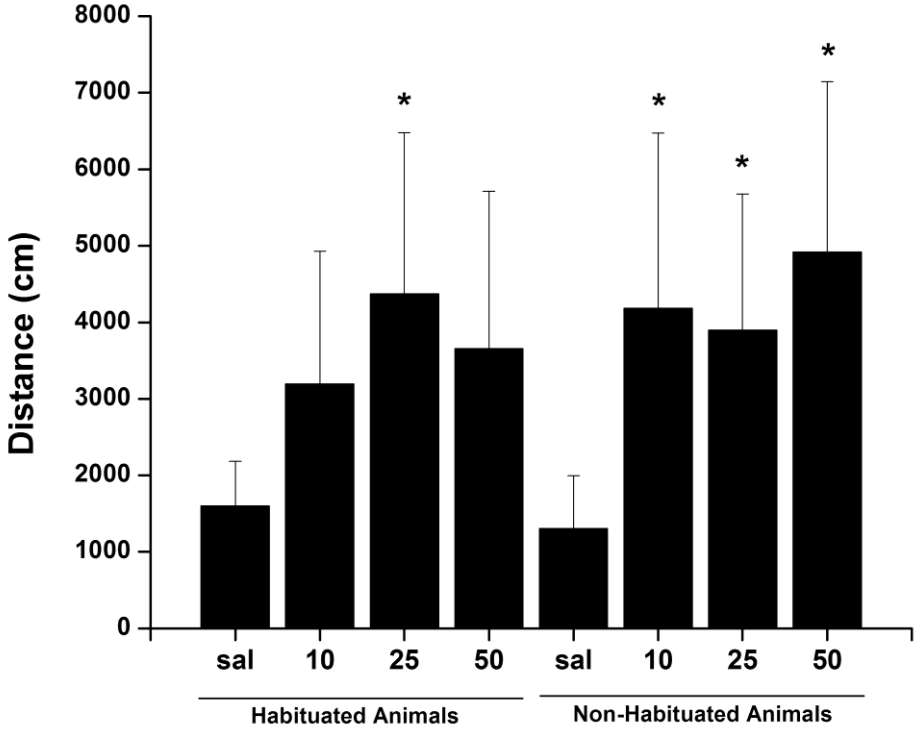
Figure 5. Catalepsy evaluation by different doses of ketamine in 15, 30 and 60 minutes after injection. Data were analyzed by one-way analysis of variance followed by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D. for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

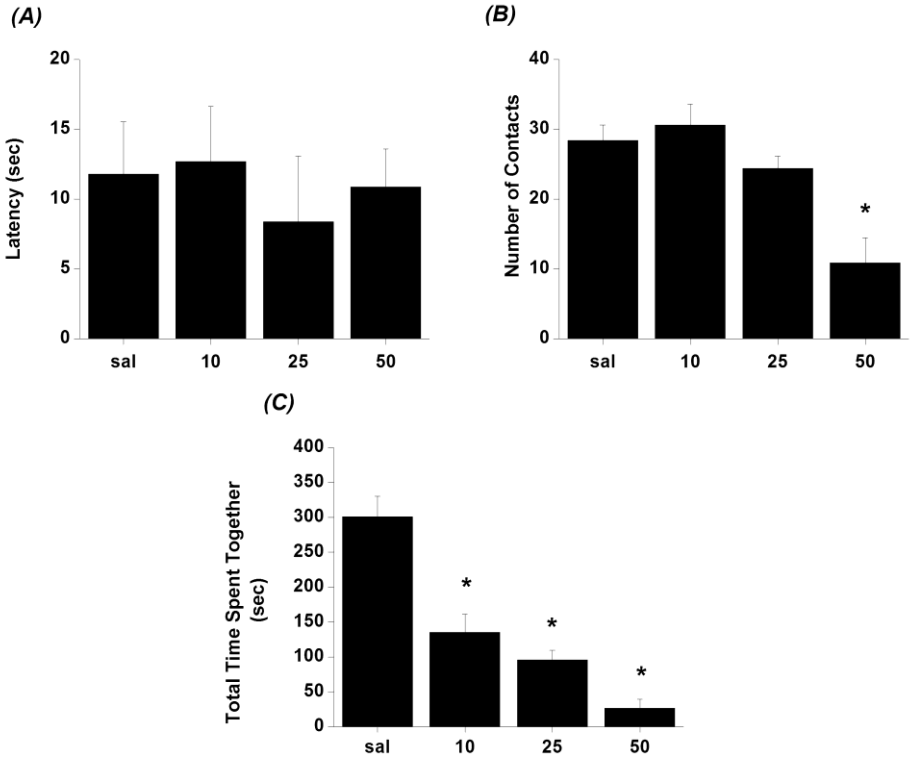
Figure 6. Stereotypic movement evaluation by different doses of ketamine in 15 minutes after injection. Data were analyzed by one-way analysis of variance followed by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D. for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

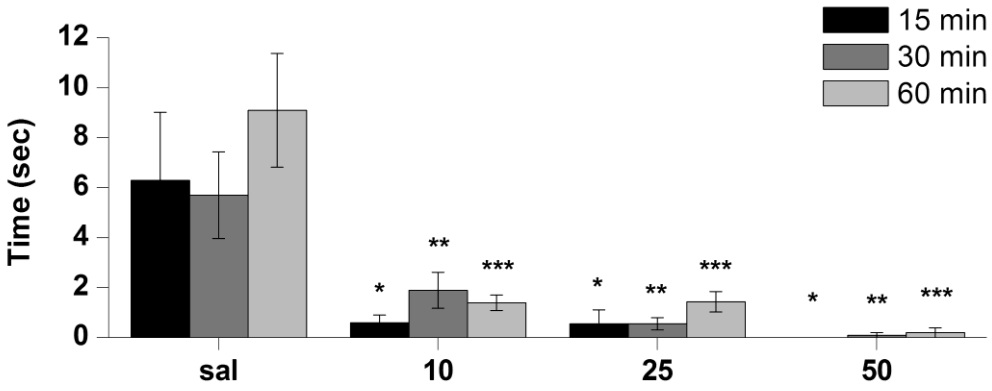
Figure 7: Rotational movements induced by different doses of ketamine. The movements are counted 60 minutes after injection. Data were analyzed by one-way analysis of variance followed by Tukey test when F was significant. Values are expressed as mean±S.D. for ten animals in each group. * Different from control; $p<0.05$.

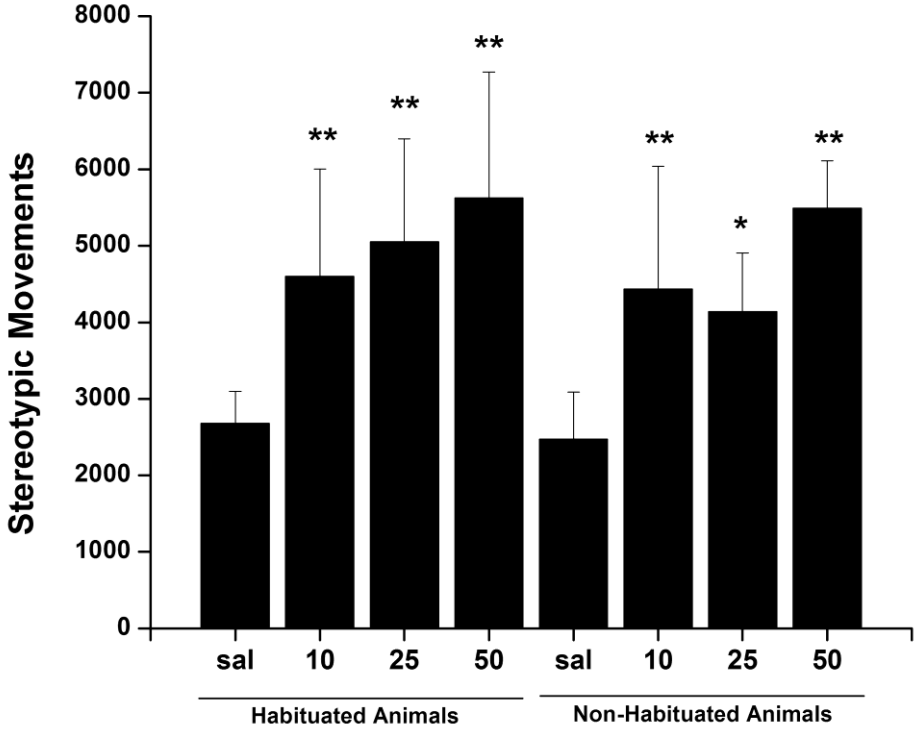

700
600
500
400
300
200
100
0
covered distance (cm)
-20
-15
-10
-5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
saline
10
25
50

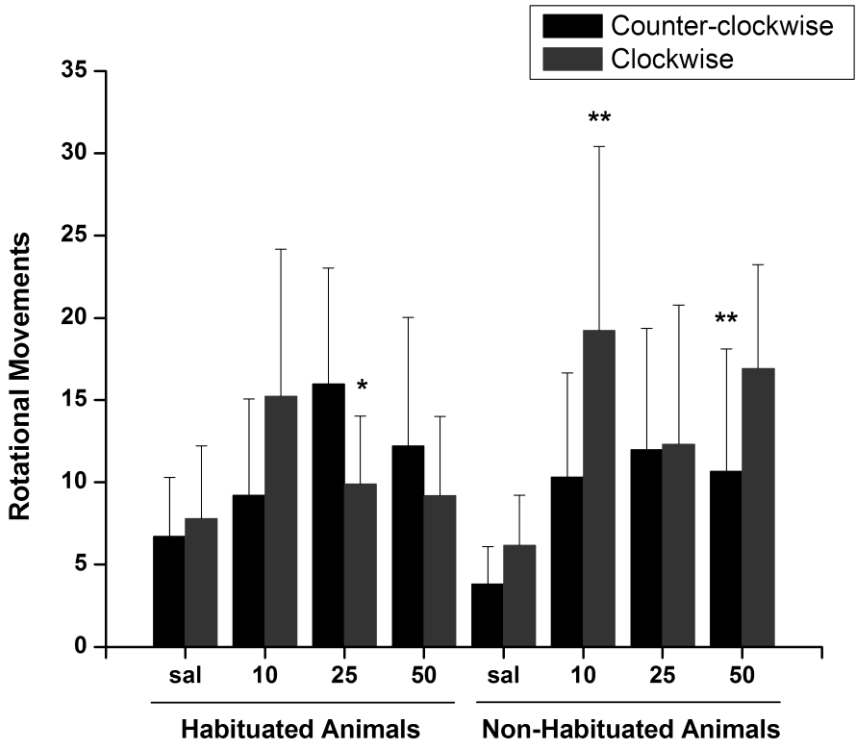

1200
1000
800
600
400
200
0
covered distance (cm)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
saline
10
25
50


8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Distance (cm)
*
*
*
*
sal
10
25
50
sal
10
25
50
Habituated Animals
Non-Habituated Animals


(A)
Latency (sec)
20
15
10
5
0
sal
10
25
50
(B)
Number of Contacts
40
30
20
10
0
*
sal
10
25
50
(C)
Total Time Spent Together (sec)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
*
*
*
sal
10
25
50


15 min
30 min
60 min
Time (sec)
12
10
8
6
4
2
0
*
**
***
*
**
***
*
**
***
sal
10
25
50


Stereotypic Movements
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
**
**
**
**
**
*
sal
10
25
50
sal
10
25
50
Habituated Animals
Non-Habituated Animals


Counter-clockwise
Clockwise
Rotational Movements
35
30
25
20
15
10
5
0
**
*
**
sal
10
25
50
sal
10
25
50
Habituated Animals
Non-Habituated Animals

DISCUSSÃO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica relativamente comum que afeta cerca de 1-8/1000 pessoas no mundo (prevalência). A incidência (número de novos pacientes por ano) está em torno de 1-7/10.000 (De Hert & Ellenbroek, 2000). Os primeiros episódios ocorrem, principalmente, após a puberdade e adolescência, entre os 20 e 40 anos, tendo os homens um pequeno aumento no aparecimento precoce da doença do que as mulheres.

A esquizofrenia é uma doença devastadora, particularmente por que afeta as pessoas em uma etapa da vida onde deveriam estar consolidando ou construindo sua personalidade, incluindo aqui os fatores sociais, econômicos, profissionais e de relacionamentos (sexuais e familiares) (Koch, 2006).

O transtorno esquizofrênico tem origem poligênica, sofrendo influencias de fatores ambientais e de desenvolvimento. Este fator poligênico pode ser um complicador no estudo aprofundado das peculiaridades da doença devido à dificuldade de conseguirmos atingir todas as esferas da esquizofrenia

De qualquer maneira, existem algumas manifestações que são características da doença. Os sintomas positivos (a desilusão, a alucinação e a desorganização) assim como os sintomas negativos (perda da motivação e da vibração emocional) e também o distúrbio em funções e na memória cognitiva são observados em pacientes esquizofrênicos (Lewis & Lieberman, 2000).

Os modelos animais desempenham um papel central na investigação cientifica do comportamento e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no controle do comportamento normal ou anormal (Holmes, 2003; Rand, 2008).

Um modelo animal com relevância biológica ou clínica nas neurociências comportamentais é um organismo vivo usado para estudar as rações do comportamento

cerebral sob condições controladas com o objetivo de atingir um conhecimento sobre o que se estuda e possibilitar um prognostico a cerca do mesmo (Van der Staay, 2006).

O modelo animal tem sido instrumento de estudo dos mecanismos fisiopatológicos, auxiliando o desenho de novas formas de tratamento mais efetivas em diversas áreas da medicina, porém o mesmo não acontece na psiquiatria (Lipska & Weinberger, 2000). Devido à dificuldade encontrada em reproduzir modelos com um mínimo de fidelidade necessária para um estudo aprofundado, o que causou em alguns pesquisadores um ceticismo sobre a validade do uso de modelos animais para doenças psiquiátricas.

De acordo com Lipska & Weinberger (2000), o obstáculo crítico encontrado para os modelos animais de doenças psiquiátricas é a informação limitada a cerca das origens de cada transtorno e dos mecanismos neuronais envolvidos (Lipska & Weinberger, 2000). Os mesmos autores citam que com o crescimento rápido dos conhecimentos sobre a neurobiologia e da genética dos transtornos psiquiátricos, os modelos animais para estes transtornos tem se tornado mais populares entre os pesquisadores, porém continua sendo bastante difícil conseguir um modelo exato para os transtornos psiquiátricos (Lipska & Weinberger, 2000).

É sabido que o objetivo de um modelo animal é o de imitar uma condição humana e que para simular as condições do transtorno esquizofrênico muitos modelos foram utilizados. Modelos estes como o da cetamina, anfetamina ou os psicoestimulantes dopaminérgicos que tem a validade fenomenológica (face validity) para o comportamento estereotipado induzido nos seres humanos.

Ao contrário da anfetamina, que imita apenas os sintomas positivos da doença, doses sub-anestésicas de *N*-methyl-D-aspartato (NMDA) antagonista da cetamina, relatou produzir sintomas positivos e negativos a degradação cognitiva semelhante

aquelas vistos na esquizofrenia (Covington et al, 2007). Estes modelos medem a hiperatividade locomotora e foram extensivamente usados para caracterizar os efeitos tanto da anfetamina quanto do *N*-methyl-D-aspartato (NMDA) nos animais (Covington et al, 2007).

No estudo atual, nossos resultados mostraram que a cetamina induz a atividade hiperlocomotora nos ratos submetidos a doses sub-anestésicas. Os animais foram testados com habituação, de 20 minutos, e sem habituação. Nossos resultados mostraram haver diferença entre as doses e o fato de ter ou não habituação, demonstrando uma hiperlocomoção nos animais que foram submetidos à cetamina. Observamos, também, uma hipolocomoção na dose de 50 mg/kg nos primeiros minutos das observações, atribuímos este comportamento a um estágio pre-anestésico da cetamina, o que também foi observado. O período de habituação se mostrou importante por reduzir a ansiedade dos animais, fato também apresentado nos animais que não passaram pela habituação.

A interação social também foi analisada, por ser um parâmetro importante observado nos pacientes esquizofrênicos, entre os animais tratados e não tratados com cetamina. O estudo mostrou que o tempo gasto na interação social esteve alterado quando comparado aos grupos de controle em todas as doses testadas. A atividade locomotora também foi observada, nossos ratos demonstraram ter comportamento anti-social, o que corrobora com os sintomas encontrados na esquizofrenia.

Os comportamentos estereotipados são características de transtornos psiquiátricos tais como a esquizofrenia e o transtorno obsessivo compulsivo (Ridley, 1994) e é definido amplamente, e incluiu um número de tipos de movimentos anormais. Nós demonstramos que todas as doses testadas nos animais habituados e não-habituados mostraram movimentos estereotipados quando comparados aos controles.

O último comportamento observado em nosso estudo foi o dos movimentos rotatórios, um parâmetro de medida de ansiedade. Este não é um parâmetro clássico de modelo animal da esquizofrenia, entretanto, muitos pacientes têm sintomas concomitantes de transtornos do humor, incluindo a depressão e a e a ansiedade que podem contribuir com a incidência do risco de suicídio na esquizofrenia (Lewis & Lieberman, 2000). Nós encontramos diferença entre as doses nos movimentos rotatórios, indicando uma possível relação entre a ansiedade e a esquizofrenia.

Alterações comportamentais em ratos são parâmetros importantes para que possamos entender os sintomas encontrados em pacientes esquizofrênicos, no entanto, a doença apresenta anomalias fisiológicas e bioquímicas, incluindo uma desorganização neuronal do córtex prefrontal, tal como redução no volume do acido γ-aminobutyrico (GABA) dos neurônios corticais (Geyer & Moghaddam, 2002) e alterações dopaminérgicas (Toda & Abi-dargham, 2007) e glutamatérgiacas sejam também fundamentais na doença (Tsai & Coyle, 2002). Os mecanismos subjacentes a fisiopatológia da esquizofrenia ainda não são de todo compreendidos.

Mais estudos são necessários para o entendimento da doença, porém, de acordo com muitos dados encontrados na literatura podemos ressaltar que nosso estudo pode ser utilizado para validar o modelo animal para esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, D. J., ZHENG, L., CHOO, K. S., Al., E. An initial animal proof-of-concept study for central administration of clozapine to schizophrenia patients. **Schizophrenia Research**, 2008; 86–96.

ADLER, C.M.; MALHOTRA, A.K.; ELMAN, I. et al. - Comparison of ketamine – induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. **Amer J Psychiat**, 1999, 156: 1646-9.

AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. **Brain Res Brain Res Rev** 2000;31(2-3):302-12.

ANGRIST BM, SHOPSIN B, GERSHON S. Comparative psychotomimetic effects of stereoisomers of amphetamine. **Nature.** 1971; 234(5325):152-3.

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HAGMAN JO, TAFAZZOLI A, BUNNEY WE JR, et al. Gene expression for glutamic acid decarboxy-lase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. **Arch Gen Psychiatry** 1995; 52 (4):258-66.

BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELLING, R.K. - **Manual de Anestesiologia Clínica**. Barueri: Manole, 1991.

BECK, A. T.; RECTOR, N. A. Cognitive Therapy of Schizophrenia: A New Therapy for the New Millennium. **American Journal of Psychotherapy**, 2000, 54, 291-300.

BECKER, A.; PETERS, B.; SCHROEDER, H. et al. - Ketamine-induced changes in art behavior: a possible animal model of schizophrenia. **Prog Neuro-psychoph**, 2003 27: 687-700.

BOWIE, C. R.; HARVEY, P. D. . Schizophrenia from neuropsychiatric perspective. **Mount Sinai J. Med.** 2006, 73, 993-998.

BRAFF DL, GEYER MA, SWERDLOW NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patients groups, and pharmacological studies. **Psychopharmacology (Berl.)** 2001; 156(2-3): 234-48. Review.

BRAFF DL, FREEDMAN R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. **Neuropsychopharmacology, the fifth generation of progress**. Baltimore, MD: Lippincott, Williams e Wilkins; 2002. Chapter 51, p. 703-16.

CARLSSON A. The dopamine theory revisited. In: Hirsch SR,Weinberger DR, editors. Schizophrenia. **Oxford: Blackwell Science**; 1995. p. 379-400

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. **Acta Pharm Toxicol**, 1963 20, 140-144.

CARLSSON, M.; SVENSSON, A. Interfering with glutamatergic neurotransmission by means of NMDA antagonist administration discloses the locomotor stimulatory potential of other transmitter systems. **Pharmacol Biochem Behav**, 199036, 45-50.

CARLSSON, A.; WATERS, N.; HOLM-WATERS, S.; TEDROFF, J.; NILSSON, M.; CARLSSON M.L. Interactions Between Monoamines, Glutamate, and GABA in Schizophrenia: New Evidence. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, 2001, 41, 237-60.

COVINGTON, M.A., RIEDEL, W.J., BROWN, C., HE, C., MORRIS, E., WEINSTEIN, S., SEMPLE, J., BROWN, J. Does ketamine mimic aspects of schizophrenic speech? **Journal of Psychopharmacology,** 2007, 21, 338–346

COSTALL B, NAYLOR RJ. Animal neuropharmacology and its prediction of clinical response. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. Schizophrenia. **Oxford: Blackwell Science**; 1995. 401-24.

DEAKIN, J.F.; SLATER, P.; SIMPSON, M.D.; GILCHRIST, A.C.; SKAN, W.J.; ROYSTON, M.C.; REYNOLDS, G.P.; GROSS, A.J. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. **Journal of Neurochemistry**, 1989, 52, 1781-1786.

DEAKIN, J.F.W.; SIMPSON, M.D.C. a two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. **Journal Psychiatry Research**, 1997,31, 277-295.

DE HERT M., ELLEMBROEK BA. Animal models of schizophrenia. **Neurosci Res Comm,** 2000 26: 279-288.

DE PÁDUA, A. C., GAMA, C. S.; LOBATO, M. I. **Psicofarmacos**. Porto alegre: Artmed. 2005.

DUNCAN, G.E.; MIYAMOTO, S.; LEIPZIG, J.N. et al. - Comparison of the effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on ketamine-induced alterations in regional brain metabolism. **J Pharmacol Exp Ther,** 2000, 293: 8-14,.

DURSUN, S.M.; DEAKIN, J.F.W. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in partients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. **Journal of Psychopharmacololgy**, 2001, 15, 297-301.

DSM-IV - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. (4 ed.). (D. Batista, Trans.) Porto Alegre: Artes Médicas. 1995.

ELLENBROEK, B. A.; COOLS, A. R. Animal models with construct validity for schizophrenia. **Behav Pharmacol,** 1990, 469-490.

FARBER, N. B., WOZNIAK, D. D., PRICE, M. T., LABRUYERE, J., HUSS, J., PETER, H. S., et al. ge-Specific Neurotoxicity in the Rat Associated with NMDA

Receptor Blockade: Potential Relevance to Schizophrenia? **Biol Psychiatry**, 1995, 38, 788-796.

FREEDMAN R, ADLER LE, GERHARDT GA, WALDO M, BAKER N, ROSE GM, DREBING C, NAGAMOTO H, BICKFORD-WIMER P,FRANKS R. Neurobiological Studies of sensory gating in schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin** 1987; 13(4): 699-78.

GABBARD, G. O. **Psiquiatria Psicodinâmica** - Baseado no DSM IV (2 ed.). (L. N. Jorge, & M. R. Hofmeister, Trans.) Porto Alegre: ArtMed. 1998.

GEYER MA, MOGHADDAM B. Animals models relevant to schizophrenia disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology, **The Fifth Generation of Progress.** Baltimore, MD: Lippincott, Williams e Wilkins; 2002; Chapter 50. p. 689-701

GOLDMAN-RAKIC PS, SELEMON LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. **Schizophr Bull** 1997;23(3):437-58.

GROTTA, J.; CLARK, W.; COULL, B. et al. - Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 (Selfotel) in patients with acute ischemic stroke. **Results of a phase IIa randomized trial.** Stroke, 1995,26: 602–5.

HARRISON PJ, BURNET PW. The 5-HT2A (serotonin2A) receptor gene in the aetiology, pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia. **J Psychopharmacol** 1997;11(1):18-20.

HETEM LA, DANION JM, DIEMUNSCH P, BRANDT C. Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. **Psychopharmacology (Berl)**. 2000;152(3):283-8.

HOLMES PV: Rodent models of depression: reexamining validity without anthropomorphic interference. **Crit Rev Neurobiol** 2003, 15:142-174.

KAGAN, J.; GALL, S. B. **"Schizophrenia" The Gale Encyclopedia of Childhood and Adolescence**. Detroit: Gale 2007.

KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J., & IZQUIERDO, I. **Bases Biológicas dos Transtornos psiquiátricos** (2 ed.). Porto Alegre: Artmed. 2004

KAPLAN, H. I., SADOCK, B. J., & GREBB, J. A. **Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica** (7 ed.). São Paulo: Artmed. 2002.

KIM, J. S., KARPER, L. P., SEIBYL, J. P., FREEMAN, G. K., DELANEY, R., BRENMER, J. D., et al. Subanesthetic affects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. **Arch Gen Psychiatry**, 1980, 20, 379-382.

KOCH, M. Animal Models of Schizophrenia. In M. Koch, **Animal Models of Neuropsychiatric Diseases** (pp. 337-403). London: Imperial College Press. 2006.

KRYSTAL, J. H., KARPER, L. P., SEIBYL, J. P., FREEMAN, G. K., DELANEY, R., BRENMER, J. D., et al. Subanesthetic affects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. **Arch Gen Psychiatry,** 1994, 51, 199-214.

LAHTI, A.C.; KOFFEL, B.; LAPORTE, D. et al. - Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology,** 1995, 13: 9-19.

LEHMANN J, PRYCE CR, JONGEN-RELO AL, STOHR T, POTHUIZEN HH, FELDON J. Comparison of maternal separation and early handling in terms of their neurobehavioral effects in aged rats. **Neurobiol Aging.** 2002; 23 (3):457-66.

LENG A, FELDON J, FERGER B. Long-term social isolation and medial prefrontal cortex: dopaminergic and cholinergic neurotransmission. **Pharmacol Biochem Behav**. 2004; 77 (2):371-9.

LEWIS DA. GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. **Brain Res Brain Res Rev** 2000; 31 (2-3):270-6.

LEWIS, D A, LIBERMAN, J A. Catching Up on Schizophrenia: Natural History ans Neurobiology**. Neuron,** 2000, 28, 325-334.

LEWIS DA, PIERRI JN, VOLK DW, MELCHITZKY DS, WOO TU. Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. **Biol Psychiatry** 1999; 46(5):616-26.

LIPSKA BK, WEINBERG DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol induce catalepsy and apomorphine induce stereotypic behaviors in the rat. **Brain Res Dev Brain Res**. 1993; 75(2):213-22.

LIPSKA BK, WEINBERG DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. **Neuropsychopharmacology**. 2000;23(3):223-39. Review.

LUBY, E.D.; COHEN, B.D.; Rosenbaum, G. et al. - Study of a new schizophrenomimetic drug: serenyl. Arch Neurol Psychiatry, 1959, 71: 363-9.

MARI JJ, LEITÃO JR. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 2000; 22(1):

McCARLEY RW, SHENTON ME, O'DONNEL BF, FAUX SF, KIKINS R, NESTOR PG, JOLESZ FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**. 1993; 50(3): 190-7

MEADOR-WOODRUFF, J.H.; DAVIS, K.L.; HAROUTUNIAN, V. Abnormal kainite receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**. 2001, 24, 545-552.

MENUZ, K.; NICOLL, R. A. Loss of inhibitory neuron AMPA receptors contributes to ataxia and epilepsy in stargazer mice. **J Neurosci**. , 2008; 10; 599-603.

MICALLEF, J., TARDIEU, S., GENTILE, S., FAKRA, E., JOUVE, E., SAMBUC, R., et al. Effects of a subanaesthetic dose of ketamine on emotional and behavioral state in healthy subjects. **Neurophysiol Clin**. 2003, 138-47.

MIYAMOTO, S.; MAILMAN, R.B.; LIEBERMAN, J.A. et al. – Blunted brain metabolic response to ketamine in mice lacking D(1A) dopamine receptors. **Brain Res,** 2001, 894: 167-80.

MORGAN, C.J.A.; MOFEEZ, A.; BRANDNER, B. et al. - Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. **Neuropsycopharmacology,** 2004, 29: 208-18.

NISHIKAWA, T.; TAKASHIMA, M.; TORU, M. Increased [^{3}H]kainic acid binding in the prefrontal córtex in schizophrenia. **Neurosci Lett**. 1983, 40. 245-250.

NOGA, J.T.; HYDE, T.M.; HERMAN, M.M.; SUPURNEY, C.F.; BIGELOW, L. B.; WEINBERGER, D.R.; KLEINMAN, J.E. Glutamate receptors in the postmortem striatum of schizophrenic, suicide, and control brains. **Synapse**, 1997, 27, 168-176.

OLNEY, J.W. Endogenous excitotoxins and neuropathological disorders. In: Lodge D (ed.). **Excitatory Amino acids in health and disease**. England: John Wiley & Sons, 1988, 337-51.

OLNEY, J.W.; FARBER, N.B. - NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. **Neuropsychopharmacology,** 1995, 13: 335-45.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clinicas e Diretrizes Diagnósticas.** (D. Caetano, Trans.) Porto Alegre: Artes médicas, 1993.

PARK, S., HOLZMAN, P. S. Schizophrenics show spatial working memory deficits. **Arch Gen Psychiatry**,1992, 49, 975-982.

RAND MS: Selection of biomedical animal models. In **Sourcebook of models for biomedical research** Edited by: Conn PM. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.

RANG H.P.; DALE M.M.; RITTER J.M. - **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

PENINGTON NJ, FOX AP. Effects of LSD on Ca++ currents in central 5-HT-containing neurons: 5-HT1A receptors may play a role in hallucinogenesis. **J Pharmacol Exp Ther** 1994;269(3):1160-5.

RIDLEY, R.M. The psychology of perserverative and stereotyped behaviour. **Prog. Neurobiol**., 1994; 44, 221–231.

SALGADO, J. V., HETEM, L. A., SANDNER, G. Modelos experimentais de esquizofrenia – uma revisão. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** 2005;135-141.

SEEMAN P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse 1987;1(2):133-52.

SIMPSON, M.D.C.; SLATER, P.; DEAKIN, J.F.W. Comparison of Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Uptake Binding Sites in Frontal and Tyemporal Lobes in Schizophrenia. **Society of Biological Psychiatry**, 1998; 44, 423-427.

SIMPSON MD, SLATER P, DEAKIN JF, ROYSTON MC, SKAN WJ. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. **Neurosci Lett** 1989;107(1-3):211-5

STEFAN, M., TRAVIS, M., & MURRAY, R. M. **An Atlas of Schizophrenia**. New York: The Parthenon Publishing Group. 2002.

STEVENS KE, JOHNSON RG, ROSE GM. Rats reared in social isolation show schizophrenia-like changes in auditory gating. **Pharmacol Biochem Behav**. 1997;58(4):1031-6.

SWERDLOW, R. H., PARKS, J. K., CASSARINO, D. S., MAGUIRE, D. J., MAGUIRE, R. S., BENNET, J. P., et al. Cybrids in Alzheimer's disease: a celular model of the disease? **Neurobiology,** 1997; 918-925.

TODA, M., ABI-DARGHAM, A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. **Curr Psychiatry Rep**. 2007; 9, 329-336.

TSAI, G.; COYLE, J.T. Glutamatergic mechanismos in schizophrenia. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002; 42, 165–179.

VAN DER STAAY FJ: Animal models of behavioral dysfunctions: basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. **Brain Res Brain Res Rev** 2006, 52:131-159.

VASCONCELOS, Silvânia M. M. et al . Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. **Rev. psiquiatr. clín**., São Paulo, 32, 1, 2005 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000100002&lng=en&nrm=iso>. access on21 May 2009. doi: 10.1590/S0101-60832005000100002.

VARTY GB, HIGGINS GA. Examination of drug-induced and isolation-induced disruptions of prepulse inhibition as models to screen antipsychotic drugs. **Psychopharmacology (Berl).** 1995;122(1):15-26.

VOLK DW, AUSTIN MC, PIERRI JN, SAMPSON AR, LEWIS DA. Decreased glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-**aminobu-tyric acid neurons in subjects with schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry 2000;57(3):237-45.

WAGNER, A.E.; WALTON, J.A.; HELLYER, P.W. et al. - Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **J Am Vet Med Assoc,** 2002; 221: 72-5.

WILLIAMS J, MCGUFFIN P, NOTHEN M, OWEN MJ. Meta-analysis of association between the 5-HT2A receptor T102C polymorphism and schizophrenia. **EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia** [letter]. Lancet 1997;349:1221.

WILKINSON LS, KILLCROSS SS, HUMBY T, HALL FS, GEYER MA, ROBBINS TW. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition. **Neuropsychopharmacology**. 1994;10(1):61-72.

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