



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Artur Ian Bueno Modena

Revisão dos Modelos Animais dos Sintomas Positivos da Esquizofrenia

Florianópolis
2023

Artur Ian Bueno Modena

Revisão dos Modelos Animais dos Sintomas Positivos da Esquizofrenia

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientador: Prof. Orientador, Dr. Geison Souza Izídio

Florianópolis
2023

Artur Ian Bueno Modena

Revisão dos Modelos Animais dos Sintomas Positivos da Esquizofrenia

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Farmácia” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 15 de dezembro de 2023.

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
ALINE GUIMARAES PEREIRA
Data: 03/01/2024 18:29:21-0300
CPF: ***.185.610-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Profa. Aline Guimarães Pereira, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina - BEG/UFSC



Documento assinado digitalmente
Leandro Jose Bertoglio
Data: 03/01/2024 15:29:40-0300
CPF: ***.614.479-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Leandro José Bertoglio, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina - FMC/UFSC



Documento assinado digitalmente
Julia Fernandez Punal de Araujo
Data: 04/01/2024 21:04:37-0300
CPF: ***.618.837-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Julia Fernandez Puñal de Araújo, Ma.
Universidade Federal de Santa Catarina - BEG/UFSC

RESUMO

O presente trabalho é uma revisão que aborda diferentes modelos animais da esquizofrenia. Foram levantados, analisados, validados e posteriormente discutidos alguns modelos farmacológicos, como os induzidos por anfetaminas, metanfetamina e apomorfina, que agem na neurotransmissão dopaminérgica. Os relacionados ao receptor NMDA, como os induzidos por fenciclidina (PCP), cetamina e dizocilpina (MK-801), foram também considerados. Além disso, o DOI, um alucinógeno que atua na neurotransmissão serotoninérgica, também foi abordado. Outros modelos incluem os de neurodesenvolvimento, como os induzidos por lesão nos receptores de neurotrofina p75 e ácido ibotênico, e os genéticos, como os ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e camundongos nocaute (*knockout*). A partir deste trabalho, sugerimos que esses modelos têm validade preditiva, de face e de constructo. Por exemplo, no modelo de anfetamina, medicamentos antipsicóticos como clozapina, haloperidol e risperidona foram capazes de reverter os efeitos *psychotic-like* induzidos pela droga, demonstrando validade preditiva. Além disso, os animais tratados apresentaram características semelhantes aos sintomas esquizofrenia correspondente à validade de face. A validade de constructo foi observada em estudos que analisaram alterações nos níveis de dopamina e outros marcadores no cérebro. Outros modelos, como os de neurodesenvolvimento, demonstraram validade de face e constructo, evidenciando alterações comportamentais e moleculares relacionadas à esquizofrenia. Modelos genéticos, em particular os ratos SHR, também mostraram resultados correspondentes aos sintomas da esquizofrenia. Além disso, o estudo do modelo *dual-hit*, que combina exposição neonatal ao PCP com estresse durante a adolescência, corresponde a uma nova abordagem que leva em consideração os fatores ambientais, que são essenciais para o desencadeamento do transtorno. O modelo apresentou validade preditiva e de face, respondendo eficientemente ao tratamento com clozapina. No geral, os animais discutidos nesta revisão fornecem e demonstram diferentes aspectos da validade dos modelos utilizados, que podem contribuir na escolha de modelos em estudos futuros.

Palavras-chave: esquizofrenia; modelos animais; sintomas positivos

ABSTRACT

This paper is a review that addresses different animal models of schizophrenia. Some pharmacological models, such as those induced by amphetamines, methamphetamine, and apomorphine, which act on dopaminergic neurotransmission, were raised, analyzed, validated, and subsequently discussed. Those related to the NMDA receptor, such as those induced by phencyclidine (PCP), ketamine, and dizocilpine (MK-801), were also considered. In addition, DOI, a hallucinogen that acts on serotonin neurotransmission, was also discussed. Other models include neurodevelopmental ones, such as those induced by injury to the p75 neurotrophin receptors and ibotenic acid, as well as genetic ones, such as spontaneously hypertensive rats (SHR) and knockout mice. From this work, we suggest that these models have predictive, face, and construct validity. For example, in the amphetamine model, antipsychotic medications such as clozapine, haloperidol, and risperidone were able to reverse the psychotic-like effects induced by the drug, demonstrating predictive validity. Additionally, treated animals exhibited characteristics similar to schizophrenia symptoms, corresponding to face validity. Construct validity was observed in studies that analyzed changes in dopamine levels and other markers in the brain. Other models, such as neurodevelopmental ones, demonstrated face and construct validity, highlighting behavioral and molecular alterations related to schizophrenia. Genetic models, particularly SHR rats, also showed results corresponding to schizophrenia symptoms. Furthermore, the study of the dual-hit model, combining neonatal PCP exposure with adolescent stress, represents a new approach considering environmental factors essential for triggering the disorder. The model exhibited predictive and face validity, responding efficiently to clozapine treatment. Overall, the animals discussed in this review provide and demonstrate different aspects of the validity of the models used, which can contribute to the selection of models in future studies..

Keywords: schizophrenia; animal models; positive symptoms

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição do uso de ratos e camundongos nos estudos (n = 26). . . .	14
Figura 2 – Distribuição dos roedores utilizados em modelos induzidos por fármaco, de neurodesenvolvimento, genético e outros.	16
Figura 3 – Distribuição geral dos modelos induzidos por fármaco, de neurodesenvolvimento, genéticos e outros (n = 26).	19
Figura 4 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos induzidos por drogas que atuam sobre a dopamina.	21
Figura 5 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos induzidos por drogas que atuam sobre o NMDA.	23
Figura 6 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos induzidos DOI.	24
Figura 7 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos do neurodesenvolvimento.	27
Figura 8 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos genéticos.	29
Figura 9 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os outros modelos.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela da distribuição dos ratos utilizados para cada modelo.	15
Tabela 2 – Tabela da distribuição dos camundongos utilizados para cada modelo. .	15
Tabela 3 – Tabela da distribuição do uso de machos e fêmeas para ratos e camundongos.	16
Tabela 4 – Tabela da apresentação de validação de Willner (1984) para modelos induzidos por fármaco, de neurodesenvolvimento, genéticos e outros. .	31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	ESQUIZOFRENIA	8
1.2	MODELOS ANIMAIS	9
1.3	JUSTIFICATIVA	10
2	MATERIAL E MÉTODOS	12
2.1	PESQUISA DOS ESTUDOS	12
2.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	12
2.3	EXTRAÇÃO E PROCESSAMENTO DE DADOS	12
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1	ANIMAIS	14
3.2	CARACTERÍSTICAS SIMILARES AOS SINTOMAS POSITIVOS	16
3.2.1	Hiperatividade Locomotora	17
3.2.2	PPI	17
3.2.3	<i>Head Twitches</i>	18
3.2.4	Modelos Induzidos por Fármaco	18
3.3	MODELOS ANIMAIS	18
3.4	MODELOS INDUZIDOS POR FÁRMACOS	19
3.4.0.1	<i>Dopaminérgicos</i>	19
3.4.0.2	<i>NMDA</i>	21
3.4.0.3	<i>DOI</i>	23
3.4.1	Modelos do Neurodesenvolvimento	23
3.4.1.1	<i>Receptor de neurotrofina p75</i>	24
3.4.1.2	<i>MAM</i>	25
3.4.1.3	<i>Ácido ibotênico</i>	26
3.4.2	Modelos Genéticos	26
3.4.2.1	<i>SHR</i>	27
3.4.2.2	<i>KO</i>	28
3.4.3	Outros Modelos	29
3.4.3.1	<i>Dual-hit</i>	29
3.4.3.2	<i>CAR</i>	30
4	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um transtorno de espectro psiquiátrico, que acomete o comportamento e a cognição do indivíduo. Sua origem deriva de fatores genéticos e ambientais, que, em conjunto, comprometem o desenvolvimento do encéfalo (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). Apesar de sua patogênese não estar completamente elucidada, há evidências da atuação de diversos sistemas no desenvolvimento e nas complicações da esquizofrenia. Isso sugere uma variedade de caminhos que culminam na grande diversidade de manifestações clínicas que a patologia pode apresentar (GAEBEL; ZIELASEK, 2015).

Essa apresentação clínica heterogênea ocorre na forma de diferentes combinações de sintomas. Os arranjos englobam os sintomas negativos, os sintomas positivos e também o comprometimento da cognição (PATEL *et al.*, 2014). O primeiro é caracterizado por uma diminuição, ou ausência, da função normal, como a diminuição do contato social, da resposta afetiva, da motivação (avolição), da capacidade de sentir prazer (anedonia) e da fala (alogia) (TANDON *et al.*, 2013). Já os sintomas positivos integram os sintomas psicóticos mais característicos (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). Estes correspondem à perda do contato com a realidade, sendo as manifestações mais características as alucinações, em que há percepções sensoriais equivocadas, tal como ouvir pessoas falar em sua mente e os delírios, que são crenças irracionais, como acreditar que se está sendo monitorado há todo tempo (FLETCHER; FRITH, 2008; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). Os sintomas positivos ainda incluem desordem dos pensamentos, comportamento anormal, ou desorganizado e catatonia, que pode ser aparente na forma de atividade motora sem propósito, ou imobilidade (PATEL *et al.*, 2014). Além destas três categorias de sintomas, esses pacientes podem apresentar comprometimento da cognição social, que inclui comprometimento da inteligência e avaliação emocional e do funcionamento social (ORSOLINI; POMPILI; VOLPE, 2022).

O conjunto desses sintomas definem à esquizofrenia como uma das doenças psiquiátricas mais severas e de difícil tratamento. Pacientes esquizofrênicos apresentam altas taxas de abuso de substâncias, como álcool ou canábis, maior predisposição a síndromes metabólicas, doenças cardiovasculares, diabetes, doença autoimune, pulmonar e outras endocrinopatias, decorrentes do estilo de vida desordenado. Isso somado aos fatores sociais da doença levam a um aumento da taxa de mortalidade desses indivíduos (ORSOLINI; POMPILI; VOLPE, 2022).

A sintomatologia presente na esquizofrenia parece ser resultado de distúrbios de diferentes circuitos neuronais. Entende-se que os sintomas positivos estão associados à via mesolímbica da dopamina, que compreende a projeção neural da região tegmental ventral para o núcleo accumbens, amígdala e hipocampo. Já os sintomas negativos estão relacionados à via mesocortical, que envolve a projeção da região tegmental ventral para

as áreas do córtex pré-frontal (PATEL *et al.*, 2014).

Os principais neurotransmissores, que parecem estar incluídos na patogênese dessa doença são a dopamina e o glutamato. Acredita-se que a dopamina resulta nos sintomas positivos quando apresenta uma ligação exacerbada aos receptores do tipo D2 da via dopaminérgica mesolímbica. Já os sintomas negativos são produtos de uma atividade dopaminérgica reduzida, na via dopaminérgica mesocortical, onde predominam os receptores do tipo D1 (PATEL *et al.*, 2014).

No encéfalo de pacientes esquizofrênicos, foi observado que a expressão dos transportadores de glutamato VGLUT1 estão reduzidos, o que sugere um distúrbio dos terminais nervosos glutamatérgicos nesses indivíduos. Há evidências que antagonistas dos receptores NMDA são capazes de produzir não só os sintomas positivos, como também os sintomas negativos e cognitivos desta patologia. Além disso, a hipofunção dos receptores NMDA em neurônios GABAérgicos ocasionaria uma redução da inibição do *input* excitatório cortical para a região tegmental ventral, aumentando a atividade na via dopaminérgica mesolímbica. Isto causaria um aumento da liberação de dopamina nas regiões límbicas, resultando nos sintomas positivos. Já a hipofunção dos receptores NMDA acarretaria em uma atividade reduzida dos neurônios dopaminérgicos mesocorticais, culminando em uma diminuição da liberação de dopamina no córtex pré-frontal causando os sintomas negativos. Finalmente, a hipofunção dos receptores NMDA no córtex pode afetar interneurônios GABAérgicos e alterar o processamento cortical, dando origem aos sintomas cognitivos (PATEL *et al.*, 2014; SHEN *et al.*, 2009).

1.2 MODELOS ANIMAIS

Os modelos animais têm sido utilizados na pesquisa científica há séculos, proporcionando, além das suas outras aplicações, um conhecimento biomédico de grande importância para o desenvolvimento da saúde e qualidade de vida dos seres humanos. Através destes estudos, o conhecimento da fisiologia, psicologia, patologia e farmacologia se ampliaram, tornando possível contornar adversidades antes não possíveis (ANDERSEN; WINTER, 2017). No desenvolvimento de conhecimento ao redor da esquizofrenia, os modelos animais são relevantes na compreensão das bases neuroquímicas do distúrbio, assim como no descobrimento e desenvolvimento de novas drogas e terapias, por meio de ensaios pré-clínicos. Os modelos animais permitem pesquisas sobre alterações estruturais e moleculares mais invasivas, além de uma monitorização do desenvolvimento e dos desfechos de um modo mais rápido do que em seres humanos (WINSHIP *et al.*, 2019). Atualmente, não existem modelos que compreendem características que simulem cada um dos sintomas (positivos, negativos e cognitivos) simultaneamente. Os modelos tradicionais procuram refletir as características advindas de uma atividade dopaminérgica aumentada, enquanto outros modelos que têm se tornado populares são aqueles baseados na atuação sobre os sistemas glutamatérgicos e serotoninérgicos.

Dentre os animais utilizados, ratos e camundongos são os mais amplamente utilizados e apresentam grande similaridade fisiológica, anatômica e genética com os seres humanos, apresentando um compartilhamento de cerca de 95% dos genes entre as três espécies (BRYDA, 2013). Por estes motivos foram selecionados como alvo do estudo. Ambos são modelos importantes e apresentam vantagens um sobre o outro que favorecem seu uso em determinados estudos. Por via de regra, camundongos se reproduzem mais rapidamente e por serem menores, apresentam um custo de manutenção menor, além de possuírem maior disponibilidade de tecnologias para o desenvolvimento de linhagens específicas. Ratos por sua vez são maiores, o que, apesar de comprometer seu custo, favorece a execução de processos cirúrgicos e de imagem, além disto, apresentam maior similaridade genética e são mais inteligentes e sociais que camundongos (BRYDA, 2013).

De um modo geral, os modelos animais dos sintomas positivos da esquizofrenia podem ser divididos em três categorias: modelos farmacologicamente induzidos, de neurodesenvolvimento e genéticos. O primeiro é caracterizado por uma indução das características *psychotic-like* através da injeção de drogas que atuam sobre os sistemas que estão evidentemente relacionados ao transtorno, sendo principalmente as que influenciam a neurotransmissão dopaminérgica, como as anfetaminas, e os que interferem nos sistemas glutamatérgicos, como fenciclidina e dizocilpina. O de neurodesenvolvimento, também chamado de modelos de lesão, tem o afloramento das características induzidos por danos às regiões do encéfalo que apresentam uma neurotransmissão perturbada em indivíduos esquizofrênicos. Os modelos genéticos, por sua vez, são aqueles que apresentam características genéticas que se expressam na forma de características similares à esquizofrenia, podendo ser através de seleção hereditária, como nos SHR, ou por nocaute (KO) de genes que apresentam evidências da atuação sobre o transtorno, assim como daqueles que se deseja ter a relação elucidada. Baseando-se nisso, mais adiante, foram discutidas as suas utilidades para cada modelo dos sintomas positivos.

1.3 JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é um transtorno mental que afeta aproximadamente 0,32% da população mundial, segundo dados recolhidos pela Organização Mundial de Saúde até 2022. Esta síndrome compromete significativamente a vida dos indivíduos afetados, bem como de seus familiares, causando também consequências socioeconômicas devido à invalidez decorrente dos sintomas em muitos casos. Além disso, é uma doença crônica para a qual não há cura, sendo o objetivo do tratamento amenizar a apresentação clínica. No entanto, aproximadamente 30% dos pacientes não respondem aos tratamentos disponíveis e são considerados "resistentes" (LALLY *et al.*, 2016). A complexidade da patogênese desse transtorno representa um desafio no tratamento dos pacientes, resultando em altas taxas de recidiva e falha terapêutica. Além disso, a própria resistência dos pacientes à medicação devido às características da doença compromete o tratamento, que já é paliativo.

No cerne dessas questões, encontram-se os sintomas positivos, cuja apresentação compromete, pelas suas características, a adesão do paciente, além de serem cercadas de estigmas, favorecendo a marginalização dos indivíduos afetados, representando, portanto, um ponto crucial de foco no contexto da esquizofrenia. Desta forma, compreender a natureza desses sintomas é fundamental para o avanço no entendimento e tratamento desse transtorno complexo.

Nesse contexto, a pesquisa básica desempenha um papel fundamental no fortalecimento do conhecimento científico sobre a esquizofrenia, fornecendo subsídios para uma compreensão mais profunda da doença. Por sua vez, os estudos mais aplicados, como o desenvolvimento de fármacos e outras terapias, utilizam essa base de conhecimento para enfrentar os desafios clínicos apresentados pela esquizofrenia.

Dentro dessas duas abordagens, os modelos animais dos sintomas positivos da esquizofrenia têm desempenhado um papel importante. Esses modelos permitem uma melhor compreensão fisiopatológica, dos fatores ambientais, do desencadeamento e da genética envolvida no transtorno. Além disso, eles fornecem a base necessária para o desenvolvimento de novas terapias por meio de estudos pré-clínicos e oferecem a oportunidade de investigar aspectos específicos da esquizofrenia que não seriam possíveis em humanos.

O uso mais adequado desses modelos pode desempenhar um papel fundamental no avanço das descobertas ao redor do tema. Para isso, o presente trabalho buscou demonstrar quais modelos animais têm sido utilizados nas últimas duas décadas, como foram aplicados experimentalmente e quais são os respaldos científicos que estruturam sua usabilidade. Espera-se que a partir destas informações novos estudos se beneficiem desta base para a escolha dos modelos utilizados em seus trabalhos, bem como no desenvolvimento de novos modelos de modo a abrir caminhos para uma melhor compreensão da esquizofrenia e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que possam beneficiar os indivíduos afetados pela esquizofrenia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 PESQUISA DOS ESTUDOS

Todos os artigos foram retirados da base de dados *PubMed*. A procura foi realizada através da ferramenta de pesquisa avançada onde se pesquisou por título e *abstract*, contendo os parâmetros *schizophrenia*; *positive symptoms*; e *animal models*. Os termos escolhidos se limitaram às principais palavras-chave da revisão, de forma a não comprometer a quantidade de resultados obtidos. A partir disso, utilizando a opção de filtros adicionais, foram escolhidos, na aba *species*: *other animals*; - para exclusão de estudos em seres humanos - e *article language: english e portuguese*. Para as datas de publicação, foi aplicado o filtro que engloba artigos publicados entre janeiro de 2000 a dezembro de 2020.

2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A partir do resultado obtido do filtro inicial de pesquisa, foram lidos individualmente os títulos e o resumo de cada um dos artigos e removidos aqueles que não se adequaram à intenção do trabalho. Selecionou-se estudos primários, cujos modelos animais foram ratos ou camundongos, de ambos os sexos, que atuaram como modelos animais para o estudo dos sintomas positivos da esquizofrenia.

2.3 EXTRAÇÃO E PROCESSAMENTO DE DADOS

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra. A partir de cada um, foi feito um resumo contendo o contexto do estudo, informações sobre os animais utilizados, os modelos experimentais empregados e os resultados obtidos. Os animais e os experimentos que avaliaram as similaridades da expressão sintomática e as respostas aos tratamentos foram extraídos e compilados, a partir dos quais se categorizaram os modelos em: farmacológicos, de neurodesenvolvimento, genéticos e outros. Cada foi discutido e avaliado conforme a ferramenta de validação de modelos animais de Willner (1984).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos oitenta e cinco resultados obtidos, dois não foi conseguido acesso, sete contemplavam apenas sintomas negativos ou cognitivos, quarenta e sete eram algum tipo de revisões e metanálises que envolviam modelos animais da esquizofrenia, dois eram estudos clínicos, um era estudo de coorte retrospectivo enquanto vinte e seis se encaixaram à intenção do estudo.

A partir desses, foi realizado um estudo sobre os animais utilizados experimentos conduzidos e a maneira como interagem com os animais, para categorizá-los em modelos induzido por fármaco, de neurodesenvolvimento, genético e outros. Aos modelos induzidos por fármaco foram adicionados aqueles que tiveram a indução de características similares aos sintomas positivos da esquizofrenia por meio da administração de drogas. Acrescentou-se aos modelos de neurodesenvolvimento aqueles que tiveram desenvolvimento de sinais por meio de intervenções durante o neurodesenvolvimento dos animais. Aos modelos genéticos somou-se aqueles que tiveram a apresentação de características por meio de manipulação ou seleção genética. Por fim, aos outros modelos, adicionou-se aqueles que não se encaixavam em nenhuma das demais categorias. Em seguida, foram examinados os ensaios realizados com estes modelos e como os resultados obtidos refletem a similaridade entre modelo e o alvo de estudo. Para isso, utilizou-se da ferramenta de validação de modelos animais de desordens mentais humanas, inicialmente apresentada por Willner (1984). Esse material divide a confiabilidade de um modelo em três categorias: Validação preditiva, validação de face e validação de constructo.

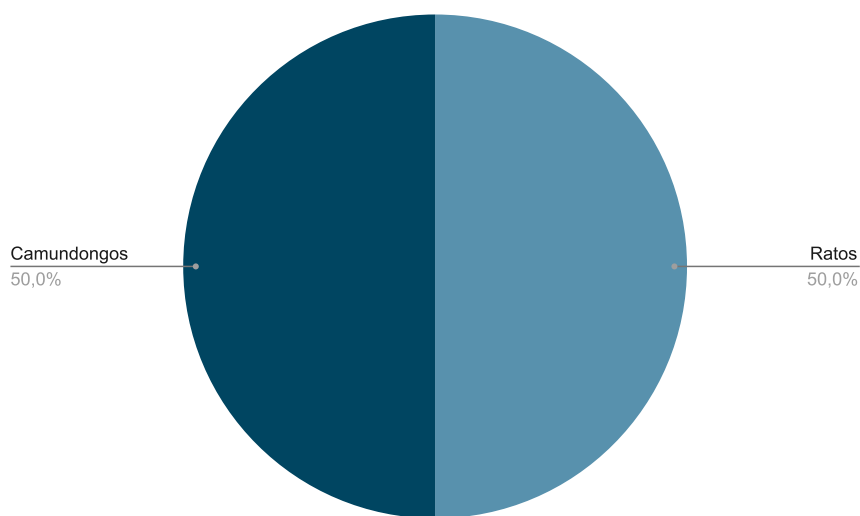
A validação preditiva avalia se um modelo corresponde corretamente a tratamentos antipsicóticos (no caso dos sintomas positivos da esquizofrenia) de diversos tipos farmacológicos, sem cometer erros de omissão ou comissão e se a potência clínica é refletida no modelo. Além disso, em seu trabalho, Belzung e Lemoine (2011), sugerem que Willner (1984) expandiu este critério em um de seus outros artigos para modalidades não farmacológicas de tratamento e que outros autores ampliaram ainda mais, para incluir a capacidade do modelo em prever alguns marcadores específicos da doença, além da capacidade de responder a tratamentos conhecidos, inicialmente proposta por Willner (1984).

A validação de face é medida através da eficácia do tratamento estar presente apenas em, ou potenciada por, administração crônica, se o modelo lembra o transtorno em um número de quesitos específicos à doença, e que coexistem em um subgrupo específico da doença, além de não demonstrar características que não são presentes clinicamente. Belzung e Lemoine (2011), mencionam que Willner (1984) sugere que a validação de face é a ‘extensão da similaridade entre o modelo e a desordem examinada, na faixa mais longa possível de sinais e sintomas’, e que outros autores a definem como ‘o grau de similaridade fenomenológica entre o modelo e a desordem a ser modelada’.

Por fim, a validação de constructo, segundo Willner (1984), diz respeito ao fato de que ambos o comportamento do modelo e as características do transtorno sendo modeladas podem ser interpretadas de maneira não ambígua, se são homólogas e se as características sendo modeladas estão estabelecidas em uma relação empírica e teórica com a patologia. Baseando-se em questões levantadas pelo mesmo autor em um livro sobre modelos animais, Belzung e Lemoine (2011), apontam dois fatores adicionais explicados por Willner (1984). Primeiramente, que a similaridade entre a disfunção biológica na população clínica e no modelo animal é um aspecto essencial deste critério e, secundamente, que a homologia entre o processo modelado não é só necessária em adição a uma similaridade da etiologia e das causas das anormalidades vistas, mas também a ligação entre os dois níveis deve ser traduzida: uma consideração teórica do comportamento desordenado no modelo, uma na desordem em si e uma maneira de alinhar as duas teorias.

3.1 ANIMAIS

Figura 1 – Distribuição do uso de ratos e camundongos nos estudos (n = 26).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos 26 trabalhos que compõem a revisão, 13 utilizaram ratos em seus estudos, sendo os subtipos Wistar, Sprague-Dawley, Long-Evans e SHR. Ratos Wistar apareceram em 4 estudos, destes, 2 como modelo induzido por fármaco, 1 como *dual-hit* e 1 como de resposta de evitação condicionada (do inglês, *conditioned avoidance response* - CAR). Ratos Sprague-Dawley foram usados em 5, sendo dois como modelos de neurodesenvolvimento e três induzidos por fármaco, sendo um deles em um regime subcrônico. Ratos Long-Evans foram utilizados em 2 estudos, sendo um como modelo de neurodesenvolvimento e outro farmacologicamente induzido. Por fim, o modelo genético SHR foi utilizado

em 2 dos estudos. A distribuição dos ratos utilizados para cada modelo pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Tabela da distribuição dos ratos utilizados para cada modelo.

Modelo	Fármaco	Neurodesenvolvimento	Genético	CAR	<i>dual-hit</i>	Total
Wistar	2	0	0	1	1	4
Sprague-Dawley	3	2	0	0	0	5
Long-Evans	1	1	0	0	0	2
SHR	0	0	2	0	0	2
Total	6	3	2	1	1	13

Fonte: Elaborado pelo autor.

Camundongos por sua vez foram utilizados em 13 dos estudos, sendo seus subtipos Albino Suíço (*Swiss*), C57BL/6J, mGlu7-KO, CD2-KO, ddY e CF1. Camundongos Albinos Suíço (*Swiss*) foram utilizados em 6 estudos como modelos farmacologicamente induzidos, C57BL/6 foi utilizado em 3 trabalhos, um como controle de camundongos mGlu7-KO e dois induzidos fármaco. Camundongos CD2-KO, mGlu7-KO e HT7-KO são modelos genéticos, que participaram cada um de um estudo. CD1 e ddY participaram, cada um, de um estudo. O primeiro como modelo de CAR e o segundo como modelo farmacologicamente induzido. A distribuição dos camundongos utilizados para cada modelo pode ser observado na Tabela 2.

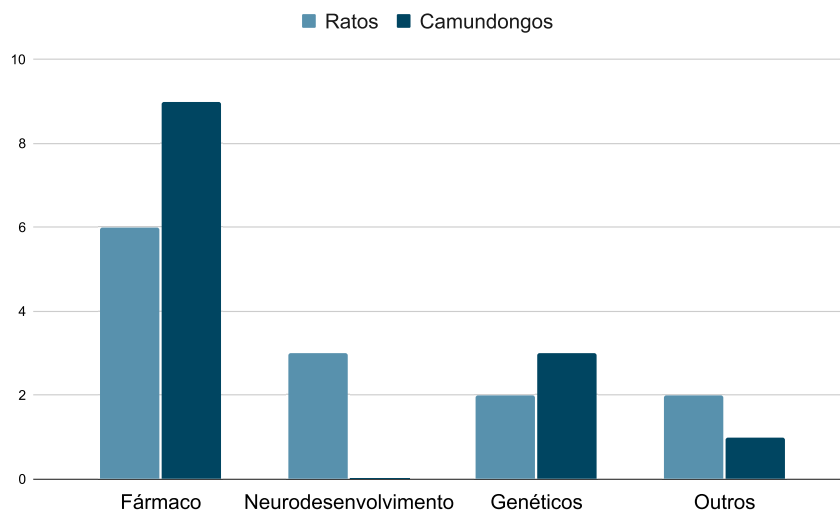
Tabela 2 – Tabela da distribuição dos camundongos utilizados para cada modelo.

Modelo	Fármaco	Genético	CAR	Total
Swiss	6	0	0	6
C57BL/6	2	0	0	2
ddY	1	0	0	1
CD1	0	0	1	1
CD2-KO	0	1	0	1
mGlu7-KO	0	1	0	1
HT7-KO	0	1	0	1
Total	9	3	1	13

Fonte: Elaborado pelo autor.

Dentre o total de animais utilizados nos estudos, observou-se uma dominância absoluta do uso exclusivo de ratos e camundongos machos, apresentando o uso de fêmeas em apenas dois estudos, um com ratos Wistar e outro com camundongos CD2-KO, nos quais não foram observados diferenças entres os sexos para os experimentos correspondentes aos sintomas positivos da esquizofrenia. A distribuição do uso de machos e fêmeas para ratos e camundongos pode ser observada na Tabela 3.

Figura 2 – Distribuição dos roedores utilizados em modelos induzidos por fármaco, de neurodesenvolvimento, genético e outros.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3 – Tabela da distribuição do uso de machos e fêmeas para ratos e camundongos.

Roedor	Subtipo	Machos	Fêmeas
Ratos	Wistar	4	1
	Sprague-Dawley	5	0
	Long-Evans	2	0
	SHR	2	0
Camundongos	Swiss	6	0
	C57BL/6	2	0
	ddY	1	0
	CF1	1	0
	CD2-KO	1	1
	mGlu7-KO	1	0
	HT7-KO	1	0
Total		26	2

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 CARACTERÍSTICAS SIMILARES AOS SINTOMAS POSITIVOS

A expressão de características similares aos sintomas da esquizofrenia é um dos principais métodos de se avaliar a analogia entre o modelo animal e o transtorno estudado, por meio não só da suas manifestações comportamentais e fisiológicas, como pela capacidade de tratamentos convencionais e potenciais, em antagonizar-la. Desta forma, entender como os características estudadas refletem a sua similaridade com o transtorno é essencial para estabelecer a validade do modelo. Desta forma, nesta seção serão abordados os sinais analisados nos modelos animais da revisão e quais o paralelo que se estabelece dessa apresentação com os sintomas positivos do transtorno.

3.2.1 Hiperatividade Locomotora

Segundo Buuse (2010), a evidência da relação da hiperatividade dopaminérgica com os sintomas positivos da esquizofrenia se dá, historicamente, através de estudos da neurofarmacologia dos medicamentos antipsicóticos típicos e sua capacidade de atenuar os sintomas do transtorno. Além disso, análises de imagem demonstraram uma reatividade dopaminérgica aumentada e exacerbação dos efeitos das anfetaminas no encéfalo de pacientes esquizofrênicos, o que corrobora a participação do sistema na expressão sintomática da doença.

Tendo em vista as evidências da atuação da dopamina na esquizofrenia e a razoavelmente bem definida relação do neurotransmissor com a atividade locomotora, passou-se a tentar modelar estas características em animais com intuito de estudar o transtorno. Experimentos demonstram que, em roedores, o aumento da atividade dopaminérgica, induzida de diferentes formas, leva a um aumento da atividade locomotora, seja ela expressa no aumento da locomoção horizontal ou na forma de comportamentos estereotipados, que podem ser facilmente mensurados de diferentes formas e utilizadas como paralelos para apresentação clínica em seres humanos (BUUSE, 2010).

3.2.2 PPI

A inibição do sobressalto por pré-pulso (do inglês, *prepulse inhibition* - PPI) de susto corresponde à habilidade de um pré estímulo não assustador em inibir um estímulo de susto, induzido, geralmente, através de um impulso sonoro. Esse efeito ocorre em diversas espécies de animais e os casos de déficits do PPI são melhor caracterizados e amplamente replicáveis em pacientes esquizofrênicos, estando presentes também em seus parentes de primeiro grau e indivíduos com desordem de personalidade esquizotípica (POWELL; ZHOU; GEYER, 2009).

É importante ressaltar que existem controvérsias no meio científico em relação à capacidade do teste de inibição do pré-pulso em refletir os sintomas positivos da esquizofrenia. Como proposto por Powell, Zhou e Geyer (2009), a relação com sintomas psicóticos se dá por conta que da perturbação que ocorre no PPI em função da administração de drogas psicomiméticas, como anfetaminas e a PCP e da capacidade dos antipsicóticos de primeira geração (antagonistas dos receptores D₂), que são mais eficazes no tratamento de sintomas positivos e menos contra as demais apresentações, em reverter as perturbações do PPI.

Por outro lado, existem estudos que apontam que o PPI pode estar mais relacionado a processos cognitivos do transtorno, como a formação de estratégias e o tempo de execução. Apesar disso, como alguns dos trabalhos que estruturam essa revisão destacam o PPI como um modelo de estudo dos sintomas positivos, foi decidido que é mais benéfico incluí-lo do que excluí-lo desta categoria.

3.2.3 *Head Twitches*

O *head twitch* (HT) é uma resposta facilmente observada e quantificada que ocorre na forma de um balanço de cabeça rápido e intenso, que não acontece em animais normais. A quantificação desta resposta ocorre mais comumente através da contagem de eventos que acontecem em um animal durante um período de teste (CANAL; MORGAN, 2012). Como explica Canal e Morgan (2012), desde a descoberta dos efeitos de alucinógenos psicodélicos, tem-se relacionado a expressão de HT com o clássico sintoma da esquizofrenia. Os *head twitches* são induzidos em roedores por uma série de alucinógenos de forma que as doses se correlacionam com a indução de alucinações em seres humanos. Corroborando, estudos demonstraram a eficácia de antipsicóticos, como haloperidol, clorpromazina e pimizoda, em inibir a resposta de *head twitches* induzida por DOI. A partir disso, começou-se a entender a sua expressão em animais como um potencial modelo dos sintomas positivos do transtorno.

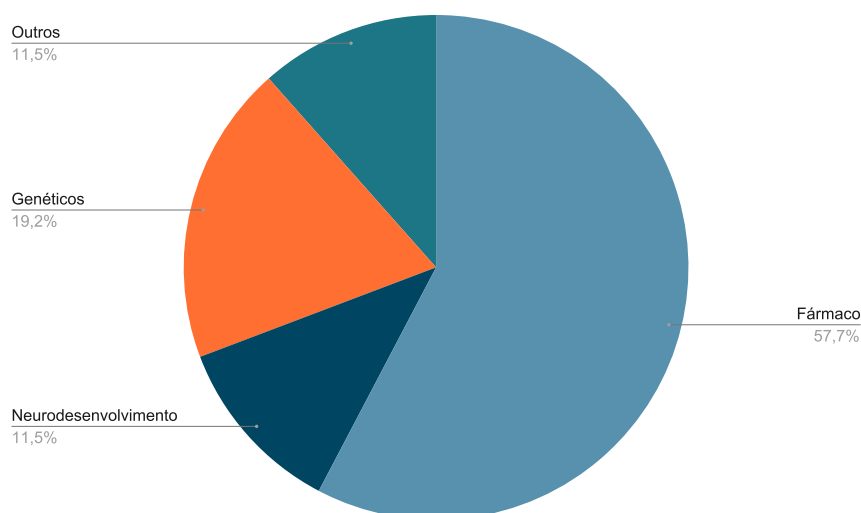
3.2.4 Modelos Induzidos por Fármaco

Os modelos animais que apresentam as características que simulam os sintomas positivos da esquizofrenia de modo farmacologicamente induzido são os mais comuns, representando cerca de 46% dos modelos utilizados em ratos e 69% dos modelos em camundongos. Essa abordagem envolve a administração de drogas que induzem sinais *psychotic-like* nos animais, como movimentos estereotipados, hiperatividade locomotora, *head twitching* e perturbações do PPI. As drogas mais utilizadas para indução dessas características são os promotores da liberação vesicular de dopamina como anfetamina (utilizada em 46% dos estudos) e metanfetamina (8%); o agonista dopaminérgico, apomorfina (8%); os antagonistas dos receptores NMDA, PCP (35%), MK-801 (11%) e cetamina (8%); e o agonista do receptor 5-HT₂, DOI (19%).

3.3 MODELOS ANIMAIS

Os modelos animais dos sintomas positivos da esquizofrenia surgem como resultado da interação entre os animais utilizados, o método de indução de sinais e a resposta aos experimentos realizados. A expressão das características e a resposta a tratamentos ou intervenções observadas durante o experimento determinam a similaridade do modelo com o alvo de estudo. Portanto, compreender os experimentos utilizados e como eles interagem com os animais é essencial para entender a habilidade do modelo em refletir a expressão sintomática observada nos seres humanos.

Figura 3 – Distribuição geral dos modelos induzidos por fármaco, de neurodesenvolvimento, genéticos e outros (n = 26).



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4 MODELOS INDUZIDOS POR FÁRMACOS

Os modelos animais que apresentam os sintomas positivos da esquizofrenia de modo farmacologicamente induzido são os mais comuns, representando cerca de 46% dos modelos utilizados em ratos e 69% dos modelos em camundongos. Essa abordagem envolve a administração de drogas que induzem sintomas *psychotic-like* nos animais, como movimentos estereotipados, hiperatividade locomotora, *head twitching* e perturbações do PPI. As drogas utilizadas para indução das características nesta revisão, foram os promotores da liberação vesicular de dopamina como d-anfetamina (utilizada em 46% dos estudos) e metanfetamina (8%); o agonista dopaminérgico, apomorfina (8%); os antagonistas dos receptores NMDA, PCP (35%), MK-801 (11%) e cetamina (8%); e o agonista dos receptores 5-HT₂, DOI (19%).

3.4.0.1 Dopaminérgicos

A neurotransmissão dopaminérgica é responsável por uma das principais hipóteses da fisiopatologia da esquizofrenia. A hipótese revisada da dopamina propõe que há uma hiperatividade da transmissão nas áreas mesolímbicas e uma desregulação da dopamina em regiões do cérebro que incluem a amígdala e córtex pré frontal em pacientes esquizofrênicos. Dentre os receptores dopaminérgicos, os receptores D₁ e D₂ apresentaram melhor evidência de desregulação em pacientes afetados pelo transtorno (BRISCH *et al.*, 2014). Tendo em vista a atuação desse neurotransmissor na expressão da doença, passou-se a desenvolver modelos que mimetizam os sintomas da esquizofrenia através da atuação sobre a neurotransmissão dopaminérgica de forma farmacológica. Entre esses modelos, os que

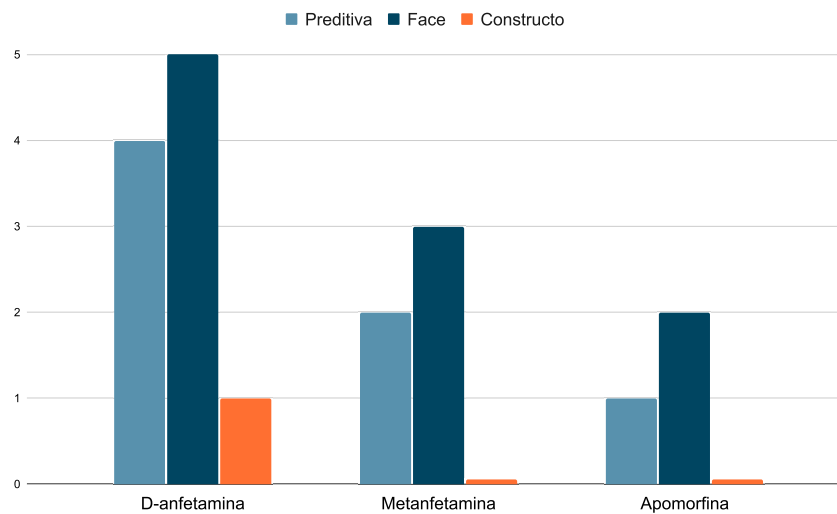
utilizam anfetaminas são os mais comumente utilizados. O uso agudo de metanfetamina leva ao aumento de liberação vesicular de dopamina na área tegmental ventral para o núcleo accumbens (NA) e córtex pré frontal nas vias mesolímbica e mesocortical, além de reverter os transportadores vesiculares de monoamina tipo 2 e de dopamina, o que leva a um aumento das concentrações de dopamina no estriado na via nigroestriatal (HSIEH *et al.*, 2014). Em complemento, Bramness e Rognli (2016) sugerem que uma grande quantidade de estudos demonstraram similaridades entre a esquizofrenia aguda e a psicose induzida por anfetamina.

O modelo induzido por d-anfetamina foi capaz de demonstrar validade preditiva, pois diversos fármacos utilizados para o tratamento da esquizofrenia, reverteram os efeitos *psychotic-like* induzidos pela droga. Clozapina, um antipsicótico atípico de referência, foi capaz de antagonizar a hiperatividade locomotora (POUZET; DIDRIKSEN; ARNT, 2002; WIEROŃSKA *et al.*, 2011) e a perturbação do PPI (POUZET; DIDRIKSEN; ARNT, 2002) em doses utilizadas terapêuticamente. Haloperidol, um antipsicótico típico foi capaz de antagonizar a capacidade da anfetamina em induzir hiperatividade (WIEROŃSKA *et al.*, 2011) e movimento estereotipados (JASH; CHOWDARY, 2014), enquanto risperidona, um antipsicótico atípico, também foi capaz de antagonizar o efeito da hiperatividade induzida pela droga (ROGÓŹ, 2012). A validade de face deste modelo se deu pela expressão de características similares a esquizofrenia, em que foram observados indução de hiperatividade locomotora (POUZET; DIDRIKSEN; ARNT, 2002; WIEROŃSKA *et al.*, 2011; ROGÓŹ, 2012; YOHAN *et al.*, 2018), perturbação do PPI (POUZET; DIDRIKSEN; ARNT, 2002) e movimento estereotipados (JASH; CHOWDARY, 2014) através da administração de anfetamina. Por fim, a validade de constructo deste modelo apareceu no estudo de Jash e Chowdary (2014) em que foi observado um aumento dos níveis de dopamina no córtex pré frontal e no estriado destes animais, que se apresentaram diminuídos mediante o tratamento com haloperidol.

Outro modelo dopaminérgico é o induzido por metanfetamina. Este modelo também demonstrou validade preditiva, através da capacidade do haloperidol (SUN *et al.*, 2016) e da olanzapina (YAMAZAKI *et al.*, 2014), um antipsicótico atípico, em antagonizar a hiperatividade locomotora induzida pela droga. Além disso, a clozapina foi capaz de antagonizar a perturbação do PPI causada pela metanfetamina (SUN *et al.*, 2016). O modelo também apresentou validação de face, pois induziu hiperatividade locomotora (YAMAZAKI *et al.*, 2014; SUN *et al.*, 2016), comportamentos estereotipados (PANDY; VIJEEPALLAM, 2017) e perturbações no PPI (SUN *et al.*, 2016).

A última droga utilizada para indução dos sinais nesta categoria foi apomorfina, que demonstrou validade preditiva, uma vez que haloperidol e clozapina foram capazes de antagonizar o comportamento de escalada aflorado pelo agonista dopaminérgico, enquanto clozapina foi capaz de contrapor as perturbações no PPI causadas pela droga (BETTI *et al.*, 2017). O modelo induzido por apomorfina também apresentou validade de face,

Figura 4 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos induzidos por drogas que atuam sobre a dopamina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

pois foi capaz de induzir comportamento de escalada (BETTI *et al.*, 2017; PANDY; VIJEEPALLAM, 2017) e perturbações no PPI (BETTI *et al.*, 2017).

3.4.0.2 NMDA

Segundo Coyle (2012), a hipótese da fisiopatologia da esquizofrenia através da hipofunção dos receptores de NMDA surgiu como uma alternativa à dopaminérgica, quando foi observado clinicamente que anestésicos como fenciclidina (PCP) e cetamina que atuam principalmente como antagonistas não-competitivos do receptores de NMDA, assim como a dizocilpina (MK-801), produzem uma síndrome clinicamente indistinguível da esquizofrenia. Corroborando isso, Morris, Cochran e Pratt (2005) apontam que existem evidências de que há uma diminuição da expressão das subunidades dos receptores NMDA e proteínas associadas no cérebro de pacientes esquizofrênicos.

Dentre os atuantes sobre os receptores NMDA, PCP, cetamina e MK-801 são as principais drogas utilizadas como indutoras das características que simulam os sintomas positivos da esquizofrenia. Para cada um deles foram contempladas evidências que ligam o modelo à doença. Foi observado que a administração de doses sub anestésicas de cetamina induziram o desenvolvimento de sintomas positivos, negativos e comprometimento da vigiância e fluência verbal em seres humanos (COYLE, 2012). Além disto, Morris, Cochran e Pratt (2005) explicam, que PCP, possui forte evidência ligando-o à esquizofrenia. A administração aguda em ratos prejudica a interação social, induz déficits cognitivos, enquanto uma administração crônica parece ser mais eficaz em induzir uma psicose mais similar à esquizofrenia do que a exposição aguda. Também existem evidências que administração aguda em baixas doses de PCP pode aumentar a expressão genética no córtex pré-frontal,

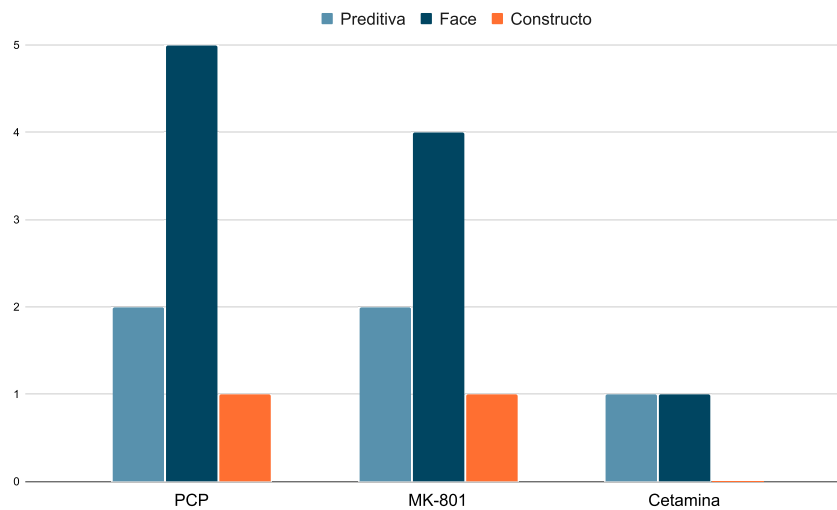
indicando aumento da atividade neuronal, que vai de encontro com a evidência de que a administração aguda de PCP ou cetamina produz um rápido aumento do disparo neuronal no córtex pré frontal de roedores.

Nos trabalhos analisados, os modelos induzidos por PCP demonstraram validade preditiva, pois haloperidol (NAGAI *et al.*, 2003) e clozapina (TADMOR *et al.*, 2017) foram capazes de antagonizar a hiperatividade locomotora induzida pela droga. A validade de face se deu pela indução de perturbações no PPI (POUZET; DIDRIKSEN; ARNT, 2002; DAYA *et al.*, 2018; THOMSON *et al.*, 2019) e hiperatividade locomotora (NAGAI *et al.*, 2003; TADMOR *et al.*, 2017; DAYA *et al.*, 2018; THOMSON *et al.*, 2019). Por fim, a validade de constructo foi dada através de uma diminuição das sinapsinas IIa e IIb no córtex pré frontal dos animais tratados com PCP. Segundo Molinaro *et al.* (2015), as sinapsinas possuem importante papel sobre a função sináptica, de modo que camundongos *knockout* das sinapsinas I, II ou ambas apresentaram anormalidades na neurotransmissão, número de sinapses reduzidas e diminuição do aglomerado de vesículas no sítios pré sinápticos. Os autores explicam que, no caso da esquizofrenia, diversos dados dão suporte à relação entre a disfunção sináptica e o início da esquizofrenia. Dentre elas, uma diminuição geral das sinapsinas foi observada no cérebro de pacientes esquizofrênicos *post mortem*. Estes pacientes em particular apresentaram uma redução de mRNA de sinapsina II e da respectiva proteína em relação a um grupo controle, tanto nas isoforma IIa, como IIb, enquanto o tratamento com medicamentos antipsicóticos como haloperidol e olanzapina foram capazes de aumentar a expressão de sinapsina II no cérebro humano.

O modelo induzido por MK-801 demonstrou validade preditiva através da capacidade de antipsicóticos como clozapina (WIEROŃSKA *et al.*, 2011), haloperidol (WIEROŃSKA *et al.*, 2011) e risperidona (ROGÓŹ, 2012) em antagonizar a hiperatividade locomotora induzida pelo agonista dos receptores NMDA. A validade de face se deu pela capacidade de MK-801 induzir hiperatividade locomotora (WIEROŃSKA *et al.*, 2011, 2014; ROEBUCK *et al.*, 2018; ROGÓŹ, 2012). A validade de constructo foi evidenciada no estudo de Wierońska *et al.* (2014), em que foi observado, via microdiálise *in vivo*, um aumento dos níveis de dopamina e serotonina no córtex pré frontal dos animais tratados com a droga.

O modelo de cetamina foi utilizado apenas no trabalho de Betti *et al.* (2017). Neste apresentou validade preditiva pois, clozapina foi capaz de diminuir significativamente a hiperatividade locomotora, enquanto o mesmo antipsicótico e haloperidol foram capazes de prevenir a perturbação do PPI causada pelo agonista dos receptores NMDA. Além disto, apresentou validade de face, uma vez que a droga foi capaz de induzir hiperatividade locomotora e perturbações no PPI.

Figura 5 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos induzidos por drogas que atuam sobre o NMDA.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4.0.3 DOI

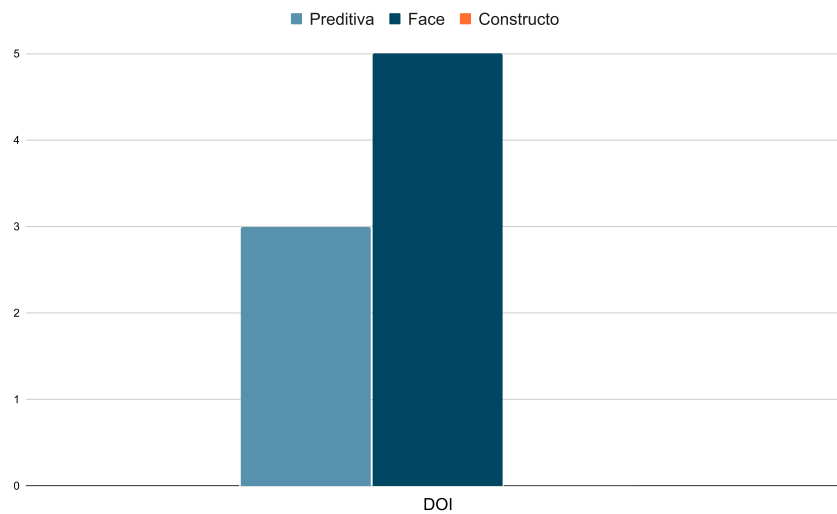
A farmacologia do 2,5-Dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI) gira principalmente em torno dos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ ligados à proteína G, incluindo os subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}, cada um deles apresentando potente ação agonista. No estudo da esquizofrenia, este alucinógeno associa-se principalmente à resposta de *head twitch* (HTR). As alterações comportamentais induzidas por esta droga, além do seu principal alvo, podem, também estar associadas a ação sobre os receptores alfa₂ e beta₂ adrenérgicos, uma vez que foi observado um aumento da liberação de dopamina no estriado anterior de ratos, mediante à presença de ritanserina (antagonista 5-HT₂), que sugere a possível ação do DOI sobre estes receptores adrenérgicos, com conhecido efeito sobre a regulação da liberação de dopamina no cérebro (CANAL; MORGAN, 2012).

Para este modelo foi observado validade preditiva, através da capacidade de risperidona (ROGÓŽ, 2012), lurasidona (WIEROŃSKA *et al.*, 2014), haloperidol e clozapina (WIEROŃSKA *et al.*, 2011) em antagonizar os *head twitches* induzidos pelo DOI. Clozapina também foi capaz de inibir as perturbações no PPI causadas pela droga (BETTI *et al.*, 2017). Além disto, o modelo apresentou validade de face através da indução de características similares à esquizofrenia como *head twitches* (ROGÓŽ, 2012; WIEROŃSKA *et al.*, 2011, 2014, 2015) e perturbações no PPI (BETTI *et al.*, 2017).

3.4.1 Modelos do Neurodesenvolvimento

Os modelos de neurodesenvolvimento foram estudados apenas em ratos, em 3 estudos de lesão, o que representa 23% do total de trabalhos com esses roedores nessa

Figura 6 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos induzidos DOI.



Fonte: Elaborado pelo autor.

revisão. Dois desses estudos utilizaram ratos Sprague-Dawley e um utilizou ratos Long-Evans. Em um dos estudos, a lesão foi induzida durante o DPN 1 (primeiro dia pós-natal), por meio da injeção bilateral de anticorpo monoclonal de camundongos contra o receptor de neurotrofina p75 conjugado a saporina no córtex pré-frontal em desenvolvimento. Em outro estudo, a lesão foi induzida pela injeção intraperitoneal de acetato de metilazoximetanol (um agente neurotóxico que compromete a síntese de DNA - MAM) em ratas no 17º dia de gestação. Por fim, no último estudo, a lesão no hipocampo ventral foi realizada entre o DPN 6 e 8, por meio da infusão bilateral de ácido ibotênico diluído em fluido cérebro-espinhal artificial.

3.4.1.1 Receptor de neurotrofina p75

Os receptores de neurotrofina p75 (P75NTR) fazem parte da superfamília de fatores de necrose tumoral e atuam através de uma série de interações proteína-proteína. Estes receptores possuem baixa afinidade com as neurotrofinas maduras que incluem o fator de crescimento nervoso (do inglês *nerve growth factor* - NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês *brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) e neurotrofina-3 (NT-3). Ao mesmo tempo apresenta alta afinidade por todas as pró neurotrofinas. Todas as interações das pró neurotrofinas parecem induzir sinal apoptótico nos neurônios, enquanto as interações do p75NTR com as neurotrofinas maduras seguem vias opostas que levam à sobrevivência (BUCKLEY *et al.*, 2007).

No caso da esquizofrenia, os níveis de neurotrofinas parecem estar perturbados. Evidências incluem níveis aumentados de BDNF no hipocampo e diminuído no córtex cerebral de pacientes esquizofrênicos *post mortem*, níveis séricos de BDNF nestes indivíduos

e alterações nas suas concentrações mediante tratamento com antipsicóticos, em ambos estudos clínicos e pré clínicos (BUCKLEY *et al.*, 2007).

Dentre os estudos analisados nessa revisão foi utilizado um modelo de lesão através da infusão de anticorpos monoclonais anti receptores p75 conjugados à saporina no córtex pré frontal de ratos neonatais (CANTRUP *et al.*, 2012). Esse modelo demonstrou validade de face, uma vez que estes animais demonstraram um aumento na atividade locomotora em comparação aos animais não lesionados, mediante estresse. Além disto demonstrou validade de constructo, pelo aumento das concentrações de DeltaFosB no núcleo accumbens dos animais lesionados, cujo acúmulo é associado uma ativação dopaminérgica crônica, que por sua vez colabora com a apresentação da síndrome. Para corroborar o aumento da DeltaFosB, foram quantificados e observados os aumentos nos níveis das proteínas que parecem ter sua transcrição facilitada por este fator, CDK-5, p35 e GluR₂, no núcleo accumbens dos animais. Ainda mais, CDK-5 atua sobre o sítio de fosforilação Thr75 do DARPP32, desta forma Thr75 DARPP32 fosforilado apresentou-se aumentado no NA. Como sua forma fosforilada é um potente inibidor da proteína quinase A (PKA), seu aumento resulta numa atenuação da atividade neuronal mediada por dopamina no NA. Para investigar e fortalecer a relação causa e consequência das alterações moleculares, os autores investigaram o bloqueio da atividade de CDK-5, mediante à indução de hiperatividade locomotora induzida por apomorfina, em que foi observado um aumento ainda maior da atividade locomotora com o bloqueio agudo da atividade de CDK-5.

3.4.1.2 MAM

Metilazoximetanol (MAM) é um composto alquilante de DNA, que ao ser administrado em fêmeas de ratos prenhas resulta em um comprometimento do desenvolvimento de determinadas regiões do encéfalo dos filhotes. Foi observado que através das perturbações da proliferação e migração dos precursores celulares dos neurônios, MAM induz alterações morfológicas e citológicas que são observadas, também, no encéfalo *post mortem* de pacientes esquizofrênicos (HRADETZKY *et al.*, 2012).

Dentre os artigos desta revisão, o estudo de Shah e Lodge (2013) utilizou este modelo para avaliar se a perda das redes perineuronais (PNN), previamente observadas em pacientes esquizofrênicos *post mortem*, desempenham um papel no desenvolvimento dos sintomas da esquizofrenia. Segundo Bitanihirwe e Woo (2014) as redes perineuronais são amplamente distribuídas no cérebro e parecem desempenhar um importante papel na plasticidade sináptica e uma potencial função neuroprotetora, por conta do *background* de interação com elementos neurotóxicos. Na esquizofrenia, além das diminuições da rede perineurais específicas à doença em cérebros humanos *post mortem*, foi observado também alterações na expressão de genes que regulam as PNNs em estruturas chaves associadas à esquizofrenia, incluindo amígdala, epitélio olfatório, córtex entorhinal, cortex temporal superior e córtex pré frontal. No trabalho de Shah e Lodge (2013), *western blot* demonstrou

uma diminuição de proteoglicanas de sulfato de condroitina, brevican e fosfacan, da rede perineural. Considerando as evidências da diminuição dessas redes em pacientes esquizofrênicos, a diminuição das suas subunidades pode estabelecer uma validação de constructo nesse modelo. Em conjunto, o estudo eletrofisiológico dos neurônios putativos do hipocampo ventral, que demonstrou uma média maior dos disparos destes neurônios. Além disso, considerando o tratamento das redes perineuronais com condroitinase como uma extensão do modelo, foi demonstrado também validade de face pois os animais com diminuição das redes perineuronais demonstram um aumento significativo da atividade locomotora induzida por anfetamina, quando comparada com o grupo controle.

3.4.1.3 Ácido ibotênico

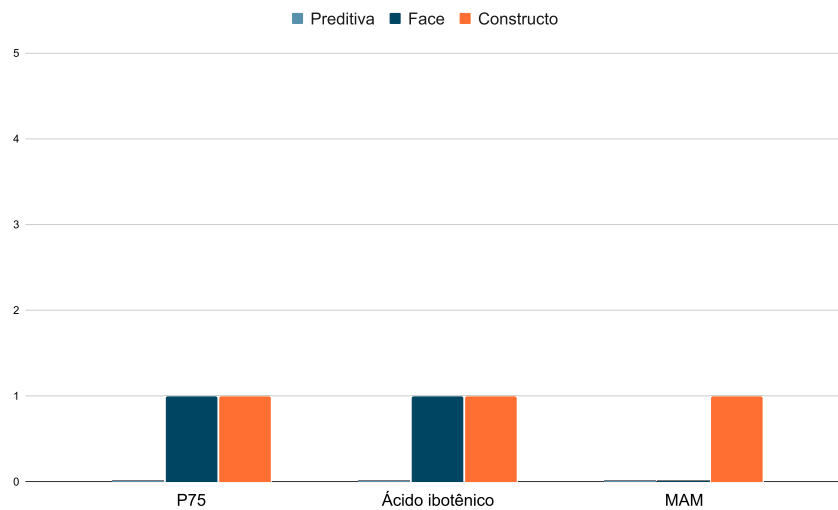
Ácido ibotênico é uma droga psicoativa naturalmente produzida nos fungos da espécie *Amanita muscaria*. Este composto demonstra potente efeito tóxico sobre cultura de neurônios corticais, que pode ser bloqueado por antagonistas dos receptores NMDA e potencializado por glicina, que possui evidências de modular positivamente o NMDA em diversos sistemas. Isso sugere que a resposta neurotóxica deste composto é mediada pelos complexos de receptores e canais de NMDA (ZINKAND *et al.*, 1992).

Alguns estudos têm utilizado esse composto para indução de lesão neonatal no hipocampo de animais com o intuito de modelar os sintomas da esquizofrenia. Dentre os artigos selecionados nesta revisão, o estudo de McDannald *et al.* (2011) induziu a lesão excitotóxica no hipocampo ventral com este composto e a comparou com um grupo em que foi realizado um procedimento controle. Esse modelo demonstrou validade de face pois apresentaram o desenvolvimento de aversão à pellets de comida mediante representação com luz indicadora: enquanto ambos o modelo e o controle desenvolveram um condicionamento idêntico, apenas os ratos com lesão do hipocampo ventral desenvolvem aversão aos pellets de comida. Além disto, apresentou validade de constructo, pois no estudo histológico foi observado que o modelo apresentou níveis variáveis de perda celular, cavitação, alargamento dos ventrículos, desorganização celular restrito ao subiculum ventral ao CA1 e ao CA3 ventrais que são observados também em pacientes esquizofrênicos (NAKAHARA; MATSUMOTO; ERP, 2018).

3.4.2 Modelos Genéticos

Os modelos genéticos dos sintomas da esquizofrenia foram estudados tanto em ratos quanto em camundongos. Foram realizados dois estudos com o primeiro e três com o segundo, correspondendo a 15% e 23% dos estudos de seus respectivos grupos. No caso dos ratos, ambos os estudos utilizaram a linhagem SHR. Esses animais apresentam hiperatividade locomotora e perturbação do PPI espontaneamente, que são associados aos sintomas positivos da esquizofrenia. Já os camundongos utilizados foram os modelos KO, que apresentam inativação de genes específicos de interesse para o estudo, sendo estes

Figura 7 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos do neurodesenvolvimento.



Fonte: Elaborado pelo autor.

mGlu7-KO, CD2-KO e 5-HT7-KO, que estão relacionados ao sistemas glutamatérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos, respectivamente.

3.4.2.1 SHR

Os ratos espontaneamente hipertensos (do inglês, *spontaneously hypertensive rats* - SHR) são uma linhagem endogâmica originária de ratos Wistar, selecionados por pressão sanguínea alta. Eles têm sido utilizados durante as fases iniciais da vida como modelo de déficit de atenção com hiperatividade, demonstrando os três núcleos sintomáticos da doença: hiperatividade, impulsividade e inatensão. Recentemente, o SHR surgiu como uma alternativa para a pesquisa ao redor da esquizofrenia. Estudos têm demonstrado que ratos adultos apresentam anormalidades comportamentais paralelas ao que é observado na esquizofrenia, que são revertidas por drogas antipsicóticas, mas não por antagonistas dopaminérgicos sem atividade antipsicótica, estabilizadores de humor, psicoestimulantes ou drogas que modulam ansiedade. Além disso, drogas psicoestimulantes enfatizam as anormalidades comportamentais do modelo (NIIGAKI *et al.*, 2019).

Nos trabalhos publicados na base de dados *PubMed* durante o período de tempo selecionado, apenas dois artigos utilizaram ratos espontaneamente hipertensos em sua pesquisa. Nestes não foram testados o uso de antipsicóticos para antagonizar as características *psychotic-like* presentes no modelo, porém foi demonstrado que, através do tratamento com canabidiol (PERES *et al.*, 2018) e enriquecimento ambiental (SANTOS *et al.*, 2016) durante a pré-adolescência, a perturbação do PPI e hiperatividade locomotora observadas nestes animais foi inibidas, o que sugere a capacidade de normalização dos sinais por meio antipsicóticos, mas ainda dependente do ensaio apropriado. A validade de face se

deu pela capacidade do SHR em apresentar hiperatividade locomotora e perturbações no PPI de forma espontânea (SANTOS *et al.*, 2016; PERES *et al.*, 2018). O modelo também apresentou validade de constructo, uma vez que o estudo de Peres demonstrou aumento dos níveis de dopamina, diminuição da serotonina e aumento do seu metabólito, 5-HIAA, em SHR, no córtex pré frontal, no dia pós natal 90.

3.4.2.2 KO

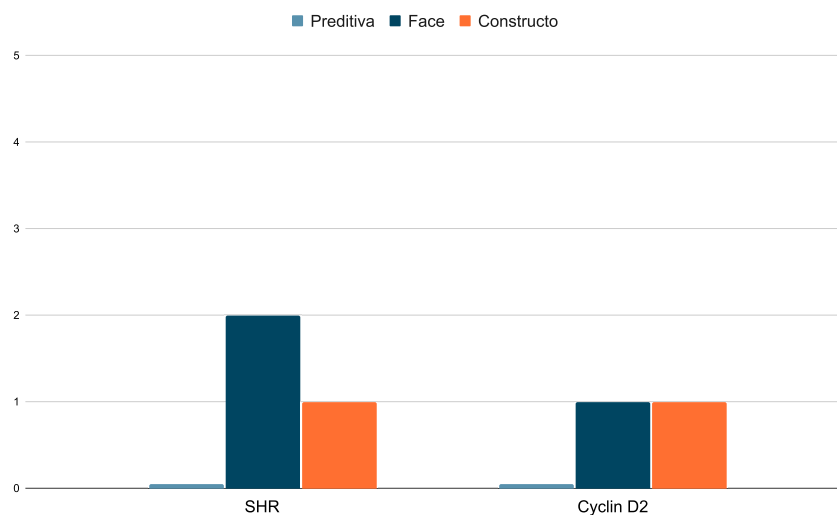
Os camundongos *knockout* (KO) são um produto das características genéticas e fisiológicas dos roedores, somados à capacidade que se possui de atuar sobre genes alvo, que permite a alteração de um gene específico para melhor entender sua função biológica. Geralmente, a função de um gene determinado não pode ser elucidada apenas através de seus correlatos, desta forma, a inativação genética se torna uma importante ferramenta para delinear as funções biológicas de um determinado gene ou proteína codificada. Além da inativação genética, como algumas doenças genéticas são produtos de mutações pontuais, micro deleções ou inserções, estes modelos podem mimetizar estas alterações, expandindo suas aplicações (HALL; LIMAYE; KULKARNI, 2009). Como este modelo apresenta alta especificidade, metodologias que envolvem a não expressão de determinados receptores e a dependência do uso conjunto com outros modelos, o processo de validação de Willner (1984) acaba por não refletir a usabilidade do modelo em alguns casos, como observado nos trabalhos de Galici *et al.* (2008) e Wierońska *et al.* (2011).

No estudo de Galici *et al.* (2008), camundongos KO foram utilizados para avaliar se o composto de interesse atuava sobre os receptores esperados e que o efeito normalizante sobre os características *psychotic-like* não eram decorrentes da ação *off-target*. Neste caso, foram utilizados camundongos C57BL6/J com indução de sinais por meio da administração aguda de anfetamina e cetamina. Esse modelo demonstrou diminuição significativa da hiperatividade locomotora induzida por anfetamina e cetamina, mediante ao tratamento com SB-269970, um antagonista seletivo dos receptores 5-HT₇. Ao mesmo tempo, os camundongos KO 5-HT₇ não apresentaram o mesmo efeito, sugerindo o potencial do receptor com alvo de tratamento.

No trabalho de (WIEROŃSKA *et al.*, 2011), foram utilizados camundongos KO dos receptores mGlu₇. O *knockout* deste receptor foi escolhido, pois os receptores grupo III do mGlu, que incluem o mGlu₇, não apresentavam compostos seletivos a eles capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Desta forma, com o desenvolvimento dos fármacos necessários, foram estudados, a influência destes receptores, dentre outras formas, por meio dos camundongos KO. Neste estudo foi observado que AMN082, um modulador positivos dos receptores mGlu₇, era capaz de inibir a hiperatividade locomotora induzida por MK-801 em camundongos *wild type* (WT). Essa resposta não foi observada camundongos KO destes receptores, sugerindo que a hipofunção destes receptores estão envolvidos na fisiopatologia da doença.

Por fim, o trabalho de (GRIMM *et al.*, 2018), optou pela utilização de camundongos CyclinD₂-KO, uma vez que estes animais demonstraram diversas características fisiológicas similares às observadas em fases da esquizofrenia, incluindo diminuição dos números de células parvalbumina-positiva na região CA1 do hipocampo e neocórtex, e uma diminuição da neurogênese adulta no giro denteado entre outros fatores. No estudo em questão o modelo apresentou hiperatividade locomotora induzida por novidade significativamente maior que o controle e sensibilidade à hiperatividade induzida por anfetamina similar aos animais wild-type. Além disto, a hiperatividade locomotora induzida por novidade foi normalizada por agonista dos mGluR_{2/3} e incompletamente reduzida por antagonistas D₁R.

Figura 8 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os modelos genéticos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4.3 Outros Modelos

3.4.3.1 *Dual-hit*

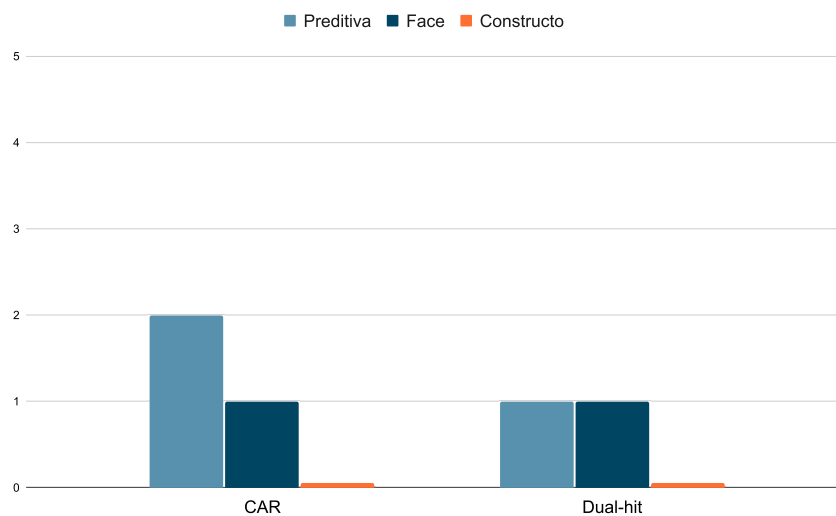
O modelo *dual-hit* consiste da junção entre uma exposição neonatal ao PCP somada à indução de estresse durante a adolescência. Nesta revisão, apenas o estudo de Hamieh *et al.* (2020), utilizou deste modelo, associando o PCP neonatal ao isolamento social pós amamentação. Nesse, o modelo demonstrou validade preditiva por meio da capacidade da clozapina em atenuar a hiperatividade locomotora induzida pelo *dual-hit*. Além disso, o modelo demonstrou validade de face, uma vez que apresentou características que simulam os sintomas positivos da esquizofrenia, como hiperatividade locomotora e perturbações do PPI, além de uma resposta eficiente ao primeiro por meio do tratamento crônico com clozapina (HAMIEH *et al.*, 2020).

3.4.3.2 CAR

A resposta de evitação condicionada se relaciona com o clássico condicionamento pavloviano e consiste no condicionamento de um comportamento operante através de um reforço negativo. Este teste consiste de um primeiro estímulo geralmente sonoro ou visual, que sinaliza uma atividade, chamado de estímulo condicionado (EC). Se o animal falhar em realizar a atividade um novo estímulo, agora negativo, como um pequeno choque elétrico (estímulo incondicionado - EI) é desferido para indução da atividade inicial. Se o EI é capaz da indução de fuga, chama-se de escapada. Caso EC cause fuga pré estímulo negativo, chama-se a resposta de evitação. Caso EC+EI dentro de um determinado tempo é incapaz de induzir uma resposta no animal o experimento é terminado e isto é tido como uma falha de escapada. Desta forma, as variações analisadas são: evitação (resposta ao EC); fuga (resposta ao EC+EI) e falha na fuga (sem resposta a EC+EI). No caso do uso do CAR no estudo das drogas antipsicóticas, observa-se que esses medicamentos induzem uma supressão da retenção da evitação em animais treinados e performantes, mas sem efeito na fuga. Uma das principais hipóteses que explica a capacidade desse modelo em refletir a eficácia de medicamentos antipsicóticos se da pela ideia que a aquisição do comportamento de evitação trabalhe por vias psicológicas e biológicas presentes também na psicose paranoica e por isso se tem uma resposta de tratamento semelhante ao que é realizado em seres humanos (WADENBERG, 2010).

Nesta revisão, o modelo apresentou validade preditiva através da capacidade de haloperidol (JASH; CHOWDARY, 2014; SUN *et al.*, 2016) e clozapina (SUN *et al.*, 2016) em suprimir a evitação após condicionamento. Além disso, pode-se dizer que apresenta validade de face, uma vez que a evitação simula o desenvolvimento de uma ideia delirante.

Figura 9 – Gráfico da quantidade de estudos que demonstraram a validação de Willner (1984) para os outros modelos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 4 – Tabela da apresentação de validação de Willner (1984) para modelos induzidos por fármaco, de neurodesenvolvimento, genéticos e outros.

	Validação Preditiva	Validação de Face	Validação de Constructo
Dopaminérgicos	+	+	+
NMDA	+	+	+
DOI	+	+	-
P75	-	+	+
MAM	-	-	+
Ácido Ibotênico	-	+	+
SHR	-	+	+
CD2-KO	-	+	+
\textit{Dual-hit}	+	+	-
CAR	+	+	-

Fonte: Elaborado pelo autor.

4 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão abrange uma grande variedade de modelos animais para os sintomas positivos da esquizofrenia. Cada um deles apresenta diversos graus de validação que corroboram seu uso. Os modelos farmacológicos, em particular, mostram-se promissores ao mimetizar os efeitos da neurotransmissão dopaminérgica e do sistema NMDA, fundamentais na fisiopatologia da esquizofrenia. A utilização de anfetaminas, metanfetaminas e apomorfina como desencadeadores dos sintomas positivos destaca a influência crucial da dopamina. A validade preditiva é claramente demonstrada pelos efeitos antipsicóticos, como clozapina e haloperidol, na reversão desses sintomas. A validade de face é evidenciada pela indução de comportamentos semelhantes à esquizofrenia, enquanto a validade de constructo é estabelecida pela alteração dos níveis de dopamina em regiões cerebrais específicas relacionadas ao transtorno.

Os modelos NMDA, utilizando PCP, cetamina e MK-801, também revelam associações importantes com a esquizofrenia. A validade preditiva é sustentada pelo antagonismo eficaz de antipsicóticos como clozapina e haloperidol. A validade de face é clara na indução de sintomas semelhantes à esquizofrenia, enquanto a validade de constructo é respaldada por alterações nos níveis de dopamina que também são observadas em pacientes esquizofrênicos, bem como da serotonina que apresenta evidências de atuação na fisiopatologia.

Além disso, os modelos de neurodesenvolvimento, como o induzido por MAM, oferecem uma perspectiva única, mostrando alterações morfológicas e citológicas semelhantes às observadas em pacientes esquizofrênicos. Estes modelos apresentam validade de face e se caracterizam, principalmente, pela validade de constructo evidenciada pelas alterações bioquímicas e estruturais desses modelos.

Os modelos genéticos, incluindo SHR e camundongos *knockout*, destacam a interseção entre fatores genéticos e comportamentais na esquizofrenia. Em particular, o modelo SHR demonstra dois níveis de validação e resposta a tratamentos não convencionais, sem a necessidade de intervenções bioquímicas, como nos modelos farmacológicos, ou cirúrgicas, como nos modelos de neurodesenvolvimento. Além da praticidade de seu uso, a apresentação de sintomas de modo espontâneo e de forma crônica os aproxima do que é observado em seres humanos, sugerindo seu grande potencial como um modelo chave no estudo do transtorno.

O modelo *dual-hit*, combinando exposição neonatal ao PCP com estresse durante a adolescência, destaca a interação complexa e essencial na fisiopatologia da esquizofrenia entre fatores ambientais e farmacológicos, ao mesmo tempo que apresenta uma persistência das características, o que é raramente abordado em modelos animais, destacando o seu potencial. Neste modelo validade preditiva e de face é apresentada.

O modelo que gira em torno da resposta de evitação condicionada proporciona uma abordagem comportamental valiosa e fortemente relacionada aos sintomas psicóticos,

mostrando a supressão desta apresentação por meio dos antipsicóticos. Essa validade pode ser utilizada para entender a relevância clínica desses medicamentos.

Ainda que desejados, os três níveis de validade não estão presentes em todos os modelos nesta revisão, mesmo assim, um modelo pode apresentar grande utilidade e confiabilidade, independentemente da ausência de alguns dos critérios de validade. Além disso, estas características podem ser apresentadas em estudos que não foram englobados nesta revisão, bem como em trabalhos futuros. Desta forma, na escolha do modelo mais adequado a um estudo, além da validade, as particularidades do modelo devem ser levadas em consideração e alinhadas ao intuito do trabalho.

Assim, nesta revisão da literatura realizada com artigos da base de dados PubMed, no período de 2000 a 2020 sobre os modelos animais dos sintomas positivos da esquizofrenia, conclui-se que os modelos explorados nesta revisão podem fornecer uma base sólida para a compreensão das suas interações com o transtorno; quais suas capacidades e limitações; quais características são interessantes para o desenvolvimento de novos modelos; e como cada um deles podem oferecer contribuições valiosas para o estudo da fisiopatologia do transtorno desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, M L; WINTER, L M. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. en. **An Acad Bras Cienc**, Brazil, v. 91, suppl 1, e20170238, set. 2017.
- BELZUNG, C; LEMOINE, M. Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. en. **Biol. Mood Anxiety Disord.**, Springer Nature, v. 1, n. 1, p. 9, nov. 2011.
- BETTI, A. H. *et al.* LASSBio-1422: a new molecular scaffold with efficacy in animal models of schizophrenia and disorders of attention and cognition. en. **Behav Pharmacol**, England, v. 28, n. 1, p. 48–62, fev. 2017.
- BITANHIRWE, B. K. Y; WOO, T. W. Perineuronal nets and schizophrenia: the importance of neuronal coatings. en. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, Elsevier BV, v. 45, p. 85–99, set. 2014.
- BRAMNESS, J. G; ROGNLI, E. B. Psychosis induced by amphetamines. en. **Curr. Opin. Psychiatry**, v. 29, n. 4, p. 236–241, jul. 2016.
- BRISCH, R *et al.* The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. en. **Front. Psychiatry**, Frontiers Media SA, v. 5, p. 47, mai. 2014.
- BRYDA, E. C. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. en. **Mo Med**, United States, v. 110, n. 3, p. 207–211, mai. 2013.
- BUCKLEY, P. F; MAHADIK, S; PILLAI, A; TERRY, A. Neurotrophins and schizophrenia. en. **Schizophr. Res.**, Elsevier BV, v. 94, n. 1-3, p. 1–11, ago. 2007.
- BUUSE, M van den. Modeling the positive symptoms of schizophrenia in genetically modified mice: pharmacology and methodology aspects. en. **Schizophr. Bull.**, Oxford University Press (OUP), v. 36, n. 2, p. 246–270, mar. 2010.
- CANAL, C. E; MORGAN, D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. en. **Drug Test. Anal.**, Wiley, v. 4, n. 7-8, p. 556–576, jul. 2012.

CANTRUP, R.; SATHANANTHAM, K.; RUSHLOW, W. J.; RAJAKUMAR, N. Chronic hyperdopaminergic activity of schizophrenia is associated with increased Δ FosB levels and cdk-5 signaling in the nucleus accumbens. en. **Neuroscience**, United States, v. 222, p. 124–135, jul. 2012.

COYLE, J. T. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. en. **Schizophr. Bull.**, v. 38, n. 5, p. 920–926, set. 2012.

DAYA, R. P.; BHANDARI, J.; KOONER, S. K.; HO, J.; ROWLEY, C. D.; BOCK, N. A.; FARNCOMBE, T.; MISHRA, R. K. The Dopamine Allosteric Agent, PAOPA, Demonstrates Therapeutic Potential in the Phencyclidine NMDA Pre-clinical Rat Model of Schizophrenia. en. **Front Behav Neurosci**, Switzerland, v. 12, p. 302, dez. 2018.

FLETCHER, P. C.; FRITH, C. D. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. en. **Nat Rev Neurosci**, England, v. 10, n. 1, p. 48–58, dez. 2008.

GAEBEL, W.; ZIELASEK, J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 69, n. 11, p. 661–673, 2015. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/pcn.12322>.

GALICI, R.; BOGGS, J. D.; MILLER, K. L.; BONAVENTURE, P.; ATACK, J. R. Effects of SB-269970, a 5-HT₇ receptor antagonist, in mouse models predictive of antipsychotic-like activity. en. **Behav Pharmacol**, England, v. 19, n. 2, p. 153–159, mar. 2008.

GRIMM, C. M.; AKSAMAZ, S.; SCHULZ, S.; TEUTSCH, J.; SICINSKI, P.; LISS, B.; KÄTZEL, D. Schizophrenia-related cognitive dysfunction in the Cyclin-D2 knockout mouse model of ventral hippocampal hyperactivity. en. **Transl Psychiatry**, United States, v. 8, n. 1, p. 212, out. 2018.

HALL, B; LIMAYE, A; KULKARNI, A. B. Overview: generation of gene knockout mice. en. **Curr. Protoc. Cell Biol.**, Wiley, Chapter 19, n. 1, unit 19.12 19.12.1–17, set. 2009.

HAMIEH, A. M.; BABIN, D.; SABLÉ, E.; HERNIER, A. M.; CASTAGNÉ, V. Neonatal phencyclidine and social isolation in the rat: effects of clozapine on locomotor activity, social recognition, prepulse inhibition, and executive functions deficits. en. **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v. 238, n. 2, p. 517–528, nov. 2020.

HRADETZKY, E *et al.* The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. en. **Neuropsychopharmacology**, Springer Science e Business Media LLC, v. 37, n. 2, p. 364–377, jan. 2012.

HSIEH, L; GRUBER, M J; JENKINS, L. J; RANGANATH, C. Hippocampal activity patterns carry information about objects in temporal context. en. **Neuron**, Elsevier BV, v. 81, n. 5, p. 1165–1178, mar. 2014.

JASH, R.; CHOWDARY, K. A. Ethanolic extracts of *Alstonia Scholaris* and *Bacopa Monniera* possess neuroleptic activity due to anti-dopaminergic effect. en. **Pharmacognosy Res**, India, v. 6, n. 1, p. 46–51, jan. 2014.

LALLY, J; GAUGHRAN, F; TIMMS, P; CURRAN, S. R. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. en. **Pharmgenomics. Pers. Med.**, Dove Medical Press Ltd., v. 9, p. 117–129, nov. 2016.

MCDANNALD, M. A.; WHITT, J. P.; CALHOON, G. G.; PIANTADOSI, P. T.; KARLSSON, R.; O'DONNELL, P.; SCHOENBAUM, G. Impaired reality testing in an animal model of schizophrenia. en. **Biol Psychiatry**, United States, v. 70, n. 12, p. 1122–1126, jul. 2011.

MOLINARO, L; HUI, P; TAN, M; MISHRA, R. K. Role of presynaptic phosphoprotein synapsin II in schizophrenia. en. **World J. Psychiatry**, Baishideng Publishing Group Inc., v. 5, n. 3, p. 260–272, set. 2015.

MORRIS, B. J; COCHRAN, S. M; PRATT, J. A. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. en. **Curr. Opin. Pharmacol.**, Elsevier BV, v. 5, n. 1, p. 101–106, fev. 2005.

NAGAI, T.; NODA, Y.; UNE, T.; FURUKAWA, K.; FURUKAWA, H.; KAN, Q. M.; NABESHIMA, T. Effect of AD-5423 on animal models of schizophrenia: phencyclidine-induced behavioral changes in mice. en. **Neuroreport**, England, v. 14, n. 2, p. 269–272, fev. 2003.

NAKAHARA, S; MATSUMOTO, M; ERP, T. G. M van. Hippocampal subregion abnormalities in schizophrenia: A systematic review of structural and physiological imaging studies. en. **Neuropsychopharmacol. Rep.**, Wiley, v. 38, n. 4, p. 156–166, dez. 2018.

- NIIGAKI, S. T *et al.* Young spontaneously hypertensive rats (SHRs) display prodromal schizophrenia-like behavioral abnormalities. en. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, Elsevier BV, v. 90, p. 169–176, mar. 2019.
- ORSOLINI, L; POMPILI, S; VOLPE, U. Schizophrenia: A narrative review of etiopathogenetic, diagnostic and treatment aspects. en. **J. Clin. Med.**, MDPI AG, v. 11, n. 17, p. 5040, ago. 2022.
- OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. en. **Lancet**, England, v. 388, n. 10039, p. 86–97, jan. 2016.
- PANDY, V.; VIJEEPALLAM, K. Antipsychotic-like activity of scopoletin and rutin against the positive symptoms of schizophrenia in mouse models. en. **Exp Anim**, Japan, v. 66, n. 4, p. 417–423, jul. 2017.
- PATEL, K. R; CHERIAN, J; GOHIL, K; ATKINSON, D. Schizophrenia: overview and treatment options. en. **P T**, v. 39, n. 9, p. 638–645, set. 2014.
- PERES, F. F. *et al.* Cannabidiol Administered During Peri-Adolescence Prevents Behavioral Abnormalities in an Animal Model of Schizophrenia. en. **Front Pharmacol**, Switzerland, v. 9, p. 901, ago. 2018.
- POUZET, B.; DIDRIKSEN, M.; ARNT, J. Effects of the 5-HT(6) receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia. en. **Pharmacol Biochem Behav**, United States, v. 71, n. 4, p. 635–643, abr. 2002.
- POWELL, S. B.; ZHOU, X.; GEYER, M. A. Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. en. **Behav Brain Res**, Netherlands, v. 204, n. 2, p. 282–294, mai. 2009.
- ROEBUCK, A. J.; MARKS, W. N.; LIU, M. C.; TAHIR, N. B.; ZABDER, N. K.; SNUTCH, T. P.; HOWLAND, J. G. Effects of the T-type calcium channel antagonist Z944 on paired associates learning and locomotor activity in rats treated with the NMDA receptor antagonist MK-801. en. **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v. 235, n. 11, p. 3339–3350, set. 2018.
- ROGÓŻ, Z. Effect of co-treatment with mirtazapine and risperidone in animal models of the positive symptoms of schizophrenia in mice. en. **Pharmacol Rep**, Switzerland, v. 64, n. 6, p. 1567–1572, 2012.

- SANTOS, C. M.; PERES, F. F.; DIANA, M. C.; JUSTI, V.; SUIAMA, M. A.; SANTANA, M. G.; ABILIO, V. C. Peripubertal exposure to environmental enrichment prevents schizophrenia-like behaviors in the SHR strain animal model. en. **Schizophr Res**, Netherlands, v. 176, n. 2-3, p. 552–559, jun. 2016.
- SHAH, A.; LODGE, D. J. A loss of hippocampal perineuronal nets produces deficits in dopamine system function: relevance to the positive symptoms of schizophrenia. en. **Transl Psychiatry**, United States, v. 3, n. 1, e215, jan. 2013.
- SHEN, Y; LIAO, D; CHEN, J; WANG, Y; LAI, I; LIOU, Y; CHEN, Y; LUU, S; CHEN, C. Resequencing and association study of vesicular glutamate transporter 1 gene (VGLUT1) with schizophrenia. en. **Schizophr. Res.**, Elsevier BV, v. 115, n. 2-3, p. 254–260, dez. 2009.
- SUN, X. *et al.* Y-QA31, a novel dopamine D3 receptor antagonist, exhibits antipsychotic-like properties in preclinical animal models of schizophrenia. en. **Acta Pharmacol Sin**, United States, v. 37, n. 3, p. 322–333, jan. 2016.
- TADMOR, H.; GOLANI, I.; DORON, R.; KREMER, I.; SHAMIR, A. ErbB signaling antagonist ameliorates behavioral deficit induced by phencyclidine (PCP) in mice, without affecting metabolic syndrome markers. en. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, England, v. 82, p. 322–331, ago. 2017.
- TANDON, R. *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophrenia Research**, v. 150, n. 1, p. 3–10, 2013. DSM-5. ISSN 0920-9964.
- THOMSON, S.; DYCK, B.; DAYA, R.; HO, J.; BERNARDO, A.; TIAN, Y.; MISHRA, R. K. Reduced expression of synapsin II in a chronic phencyclidine preclinical rat model of schizophrenia. en. **Synapse**, United States, v. 73, n. 5, e22084, jan. 2019.
- WADENBERG, M. G. Conditioned avoidance response in the development of new antipsychotics. en. **Curr. Pharm. Des.**, v. 16, n. 3, p. 358–370, jan. 2010.
- WIEROŃSKA, J. M.; KŁECZEK, N.; WOŹNIAK, M.; GRUCA, P.; ŁASOŃ-TYBURKIEWICZ, M.; PAPP, M.; BRAŃSKI, P.; BURNAT, G.; PILC, A. mGlu₅-GABAB interplay in animal models of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia. en. **Neurochem. Int.**, Elsevier BV, v. 88, p. 97–109, set. 2015.

- WIEROŃSKA, J. M.; STACHOWICZ, K.; ACHER, F.; LECH, T.; PILC, A. Opposing efficacy of group III mGlu receptor activators, LSP1-2111 and AMN082, in animal models of positive symptoms of schizophrenia. en. **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v. 220, n. 3, p. 481–494, set. 2011.
- WIEROŃSKA, J. M. *et al.* The antipsychotic-like effects in rodents of the positive allosteric modulator Lu AF21934 involve 5-HT_{1A} receptor signaling: mechanistic studies. en. **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v. 232, n. 1, p. 259–273, jul. 2014.
- WILLNER, P. The validity of animal models of depression. en. **Psychopharmacology (Berl.)**, Springer Nature, v. 83, n. 1, p. 1–16, 1984.
- WINSHIP, I. R.; DURSUN, S. M.; B., G.; BALISTA, P. A.; KANDRATAVICIUS, L.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; HALLAK, J.; HOWLAND, J. G. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 1, p. 5–17, 2019. PMID: 29742910. eprint: <https://doi.org/10.1177/0706743718773728>.
- YAMAZAKI, M.; HARADA, K.; YAMAMOTO, N.; YARIMIZU, J.; OKABE, M.; SHIMADA, T.; NI, K.; MATSUOKA, N. ASP5736, a novel 5-HT_{5A} receptor antagonist, ameliorates positive symptoms and cognitive impairment in animal models of schizophrenia. en. **Eur Neuropsychopharmacol**, Netherlands, v. 24, n. 10, p. 1698–1708, jul. 2014.
- YOHN, S. E. *et al.* Activation of the mGlu(1) metabotropic glutamate receptor has antipsychotic-like effects and is required for efficacy of M(4) muscarinic receptor allosteric modulators. en. **Mol Psychiatry**, England, v. 25, n. 11, p. 2786–2799, ago. 2018.
- ZINKAND, W. C; MOORE, W. C; THOMPSON, C; SALAMA, A. I; PATEL, J. Ibotenic acid mediates neurotoxicity and phosphoinositide hydrolysis by independent receptor mechanisms. en. **Mol. Chem. Neuropathol.**, Springer Science e Business Media LLC, v. 16, n. 1-2, p. 1–10, fev. 1992.