

**PAPEL DO RECEPTOR D3 NO PROCESSO DE INIBIÇÃO LATENTE  
EM RATOS**

**LIGIA CRISTINA CHAGAS DA SILVA MARTINICH**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE  
DARCY RIBEIRO  
CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ  
JULHO - 2004

**PAPEL DO RECEPTOR D3 NO PROCESSO DE INIBIÇÃO LATENTE  
EM RATOS**

**LIGIA CRISTINA CHAGAS DA SILVA MARTINICH**

**Tese apresentada ao Centro de Ciências  
e Tecnologias Agropecuárias da  
Universidade Estadual do Norte  
Fluminense Darcy Ribeiro, como parte  
das exigências para obtenção do título  
de Mestre em Produção Animal.**

**Orientador: Prof<sup>a</sup> Marinete Pinheiro Carrera**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ  
JULHO – 2004**

# **PAPEL DO RECEPTOR D3 NO PROCESSO DE INIBIÇÃO LATENTE EM RATOS**

**LIGIA CRISTINA CHAGAS DA SILVA MARTINICH**

Tese apresentada ao Centro de Ciências e  
Tecnologias Agropecuárias da Universidade  
Estadual do Norte Fluminense Darcy  
Ribeiro, como parte das exigências para  
obtenção do título de Mestre em Produção  
Animal.

**Aprovada em 21 de julho de 2004.**

**Comissão Examinadora:**

---

**Prof<sup>a</sup>. Cristiane Salum (D.Sc., Psicobiologia) – USP**

---

**Prof. Luís Fernando Cárdenas (D.Sc., Psicobiologia) – UNESA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Sylvia Beatriz Joffily (D.Sc. Psicologia) – UENF**

---

**Prof<sup>a</sup> Marinete Pinheiro Carrera (D.Sc. Psicobiologia) – UENF  
(Orientador)**

“... Se você se comparar com os outros, pode se tornar vaidoso ou amargo, porque sempre existirão pessoas piores ou melhores que você... Mas não se torture com fantasias. Muitos medos nascem da solidão e do cansaço... Você é filho do universo, assim como as árvores e as estrelas: você tem o direito de estar aqui. E mesmo que não lhe pareça claro, o universo, com certeza, está evoluindo como deveria...

Alegre-se. Lute pela sua felicidade”.

Max Ehrmann – *Desiderata*

À

minha mãe, pelo estímulo, exemplo e presença eterna em minha vida

Ao

Santiago e à menina Clara

**DEDICO**

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF) e ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias (CCTA), pelo oferecimento deste curso.

À Prof<sup>a</sup> Marinete Carrera, pela confiança em mim depositada.

À Prof<sup>a</sup> Cristiane Salum e ao Laboratório de Psicologia Comparada da Universidade Estácio de Sá – UNESA, pela atenção, boa vontade e instalações disponibilizadas.

A toda equipe do Setor de Farmacologia do Laboratório de Sanidade Animal, pela capacidade de trabalho em conjunto.

## **BIOGRAFIA**

LIGIA CRISTINA CHAGAS DA SILVA MARTINICH, filha de Jorge Bezerra da Silva e Nilza Chagas da Silva, nasceu em 9 de outubro de 1972, na cidade do Rio de Janeiro – RJ.

Graduou-se em Medicina Veterinária em 1999, pela Universidade Estadual do Norte Fluminense, em Campos dos Goytacazes – RJ, e em agosto de 2001, foi admitida no Curso de Mestrado em Produção Animal, Setor de Farmacologia, da mesma universidade, submetendo-se à defesa de tese para conclusão do curso em julho de 2004.

## CONTEÚDO

<b>LISTA DE ESQUEMAS E FIGURAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	ix
<b>RESUMO</b> .....	x
<b>ABSTRACT</b> .....	xii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	4
2.1. O modelo de Inibição Latente.....	4
2.2. Esquizofrenia.....	8
2.2.1. Inibição latente e esquizofrenia.....	8
2.2.2. Neuroquímica da esquizofrenia.....	9
2.2.2.1. Hipótese dopaminérgica.....	9
2.2.2.2. Hipótese serotoninérgica.....	11
2.2.2.3. Hipótese glutamatérgica.....	11
2.2.3. Receptor dopaminérgico do tipo D3.....	12
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	17
3.1. Sujeitos.....	17
3.2. Ambiente experimental para inibição latente.....	17
3.3. Ambiente experimental para atividade locomotora.....	18



3.4. Procedimento experimental para IL.....	18
3.4.1. Manipulação e introdução à restrição de água.....	18
3.4.2. Primeira sessão de linha de base.....	18
3.4.3. Exposição prévia.....	19
3.4.4. Condicionamento.....	19
3.4.5. Segunda sessão de linha de base.....	19
3.4.6. Teste.....	20
3.5. Drogas.....	20
3.6. Experimento 1 – Facilitação da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT.....	20
3.7. Experimento 2 – Diminuição da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT.....	21
3.8. Experimento 3 – Testes comportamentais na arena.....	22
3.9. Análise estatística.....	23
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
4.1. Facilitação da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT.....	24
4.1.1. Análise da exposição dentro dos tratamentos.....	24
4.2. Diminuição da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT.....	25
4.2.1. Análise da exposição dentro dos tratamentos.....	25
4.3. Testes comportamentais na arena.....	26
4.3.1. Número de cruzamentos.....	27
4.3.1.1. Análise dos intervalos dentro dos grupos experimentais.....	29
4.3.2. Número de levantamentos.....	30
4.3.2.1. Análise dos intervalos dentro dos grupos experimentais.....	32
4.3.3. Tempo de autolimpeza.....	33
4.3.3.1. Análise dos intervalos dentro dos grupos experimentais.....	35
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>36</b>
5.1. Experimento 1: Facilitação da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT.....	36
5.2. Experimento 2: Diminuição da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT.....	39
5.3. Experimento 3: Testes comportamentais na arena.....	40
5.3.1. Número de cruzamentos.....	40
5.3.2. Número de levantamentos.....	41
5.3.3. Tempo de autolimpeza.....	42
5.4. Discussão Geral.....	43
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>47</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>

## LISTA DE ESQUEMAS E FIGURAS

<b>Esquema 1.</b> Modelo de Schmajuk para a Inibição Latente.....	6
<b>Esquema 2.</b> Via Mesolímbica.....	15
<b>Esquema 3.</b> Procedimento experimental para Inibição Latente.....	22
<b>Figura 1.</b> Facilitação da Inibição Latente: Efeito da exposição dentro de cada tratamento.....	25
<b>Figura 2.</b> Diminuição da Inibição Latente: Efeito da exposição dentro de cada tratamento.....	26
<b>Figura 3.</b> Número de cruzamentos durante o período de habituação.....	27
<b>Figura 4.</b> Número de cruzamentos após o tratamento farmacológico.....	28
<b>Figura 5.</b> Cruzamentos.....	29
<b>Figura 6.</b> Número de levantamentos durante o período de habituação.....	30
<b>Figura 7.</b> Número de levantamentos após o tratamento farmacológico.....	31
<b>Figura 8.</b> Levantamentos.....	32
<b>Figura 9.</b> Tempo de autolimpeza durante o período de habituação.....	33
<b>Figura 10.</b> Tempo de autolimpeza após o tratamento farmacológico.....	34
<b>Figura 11.</b> Autolimpeza.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

CR = resposta condicionada  
CS = estímulo condicionado  
DA = dopamina  
EC = córtex entorrinal  
HP = Hipocampo  
IL = inibição latente  
NAC = núcleo acúmbens  
NAC-core = Núcleo acúmbens central  
NAC-shell = Núcleo acúmbens externo  
NCX = neocórtex  
NPE = não pré-exposto  
PCP = fenciclidina  
PE = pré-exposto  
PPT = núcleo tegmentar pedúnculo pontino  
s.c. = subcutâneo  
THAL = tálamo  
UR = resposta incondicionada  
US = estímulo incondicionado  
VP = núcleo pálido ventral  
VTA = área tegmental ventral  
5-HT = serotonina

## RESUMO

CHAGAS DA SILVA MARTINICH, Ligia Cristina, M.S., Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; julho de 2004; Papel do receptor D3 no processo de inibição latente em ratos; Professora Orientadora: Prof<sup>a</sup> Marinete Pinheiro Carrera.

O receptor dopaminérgico D3 está envolvido com os mecanismos de doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia. Isso porque D3 se encontra altamente expresso em regiões límbicas, possui baixa expressão em regiões motoras e apresenta similaridade farmacológica com o receptor D2, o qual tem sido alvo de medicação antipsicótica. Alguns sintomas relacionados à esquizofrenia têm sido estudados por meio do modelo de inibição latente (IL), um retardo no condicionamento pavloviano devido a repetidas pré-exposições ao estímulo condicionado. A IL está diminuída em esquizofrênicos, sendo revertida por antipsicóticos; ademais, é prejudicada por aumentos na transmissão dopaminérgica, tal como acontecem nos estados agudos da doença. Diante disso, o objetivo do trabalho foi avaliar o efeito de duas doses (0,1 e 1,0 mg/kg) do 7-OH-DPAT, agonista D3, sobre a IL em ratos. Também se avaliou o efeito do 7-OH-DPAT sobre o comportamento motor. Para isso, ratos Wistar machos foram divididos em 3 experimentos. No primeiro, avaliou-se o efeito do 7-OH-DPAT sobre a facilitação da IL, sendo os animais divididos em pré-expostos (PE) e não pré-expostos (NPE) a um estímulo condicionado (som), e receberam administração de salina [grupos salina-PE (n=5) e salina-NPE (n=5)] ou 7-OH-DPAT 0,1 e 1,0 mg/kg, s.c. [grupos 7-OH-

DPAT 0,1-PE (n=5); 7-OH-DPAT 0,1-NPE (n=5); 7-OH-DPAT 1,0-PE (n=5) e 7-OH-DPAT 1,0-NPE (n=5)]. Neste experimento, os animais PE foram submetidos às seguintes fases: a) pré-exposição: apresentação de dez estímulos sonoros; b) condicionamento: três associações som-choque e c) teste: avaliação do efeito supressivo do som sobre a resposta de beber água. Os animais NPE foram submetidos a sessões similares, exceto a apresentação do som na fase de pré-exposição. Os tratamentos foram administrados 25 minutos antes das fases de pré-exposição e de condicionamento. No experimento 2, onde se avaliou o efeito do 7-OH-DPAT sobre a diminuição da IL, utilizou-se o mesmo procedimento do experimento 1 com 40 pré-exposições. No experimento 3, os animais foram colocados na arena por 20 minutos e após receberem os tratamentos foram recolocados na arena por mais 50 minutos, medindo-se o número de cruzamentos e de levantamentos e o tempo de autolimpeza. Os resultados mostraram que no experimento 1, o grupo 7-OH-DPAT 0,1-PE apresentou uma taxa de supressão maior que a do grupo 7-OH-DPAT 0,1-NPE. Não houve diferença entre os grupos salina-PE e salina-NPE e nem entre os grupos 7-OH-DPAT 1,0-PE e 7-OH-DPAT 1,0-NPE. No experimento 2, os grupos 7-OH-DPAT 0,1-PE e salina-PE apresentaram taxa de supressão maior que a de seus respectivos NPE, não havendo diferença entre os grupos 7-OH-DPAT 1,0-PE e 7-OH-DPAT 1,0-NPE. Portanto, a IL foi facilitada pelo 7-OH-DPAT na dose de 0,1 mg/kg e diminuída na dose de 1,0 mg/kg. No experimento 3, 1,0 mg/Kg de 7-OH-DPAT aumentou o número de cruzamentos. Entretanto, o número de levantamentos e o tempo de autolimpeza diminuíram nas duas doses utilizadas. Os resultados indicam que o 7-OH-DPAT, em uma dose baixa, produziu, na IL e no comportamento motor, um efeito semelhante ao induzido por drogas que diminuem a transmissão dopaminérgica. Isto permite sugerir que essa classe de droga possa ser considerada candidata para o tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia.

**Palavras-chave:** 7-OH-DPAT; atividade motora; autolimpeza; esquizofrenia; inibição latente; receptor D3.

## ABSTRACT

CHAGAS DA SILVA MARTINICH, Ligia Cristina, M.S., Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; July, 2004; Effect of 7-OH-DPAT on latent inhibition in rats; Advisor: Professor Marinete Pinheiro Carrera.

The D3 dopaminergic receptor is involved in mechanisms of neuropsychiatric pathologies such as schizophrenia, since D3 is highly expressed in limbic areas, is weakly expressed in motor centers and is pharmacologically similar to the D2 receptor, which has been a target for antipsychotic medication. Some symptoms related to schizophrenia have been studied by using the latent inhibition model (LI). LI is retardation in the pavlovian conditioning due to repeated preexpositions to the conditioned stimulus. LI is reduced in schizophrenic patients and can be reverted by antipsychotic medication. Besides, LI is impaired by increases in dopaminergic transmission, like in the acute stages of the illness. Thus, the aim of this work was to evaluate the effect of two doses of 7-OH-DPAT, a D3 agonist, on LI in rats. The effect of the drug on motor behaviour was also assessed. Wistar male rats were divided in 3 experiments. On the first experiment, the effect of 7-OH-DPAT on LI facilitation was studied. The animals were divided in preexposed (PE) and no preexposed (NPE) to a conditioned stimulus (sound) and received saline [saline groups-PE (n=5) and saline-NPE (n=5)] or 7-OH-DPAT 0,1 and 1,0 mg/kg, s.c. [groups 7-OH-DPAT 0,1-PE (n=5); 7-OH-DPAT 0,1-NPE (n=5); 7-OH-DPAT 1,0-PE (n=5) and 7-OH-DPAT 1,0-NPE (n=5)]. In this experiment the PE animals were submitted to the following stages: a) pre-exposition: presentation of 10 sound stimuli; b) conditioning: 3 sound-shock

associations and c) test: evaluation of the suppressive effect of the sound on the water drinking behavior. NPE animals were submitted to similar sessions, except the presentation of the sound in the preexposition stage. The treatments were administered 25 minutes before preexposition and conditioning. In the second experiment, in which the effect of 7-OH-DPAT on LI reduction was assessed, a procedure similar to the experiment 1 was used, but with 40 preexpositions. In the experiment 3 the animals were put in the arena for 20 minutes, received the drug treatment and were put back in the arena for additional 50 minutes. The number of crossings and rearings and the time of grooming were assessed. Experiment 1 showed that the 7-OH-DPAT 0,1-PE group exhibited a larger rate of suppression than the 7-OH-DPAT 0,1-NPE group. There was no difference between the saline-PE and saline-NPE groups and between the 7-OH-DPAT 1,0-PE and 7-OH-DPAT 1,0-NPE groups. Experiment 2 showed that the 7-OH-DPAT 0,1-PE and saline-PE groups exhibited a larger suppression rate than their matched NPE, with no difference between the 7-OH-DPAT 1,0-PE and 7-OH-DPAT 1,0-NPE groups. Thus, LI was facilitated by 7-OH-DPAT at a 0,1 mg/kg dose and reduced by a 1,0 mg/kg dose. The experiment 3 demonstrated that 7-OH-DPAT increases the number of crossings at a 1,0 mg/kg dose. However, the number of rearings and the time spent in grooming was reduced by the two administered doses. The results indicate that, at a low dose, 7-OH-DPAT has on LI and on motor behavior a similar effect to that induced by drugs that reduce dopaminergic transmission. This leads us to suggest that this drug could be a candidate for treating the positive symptoms of schizophrenia.

**Keywords:** 7-OH-DPAT; antipsychotic; grooming; latent inhibition; motor activity; schizophrenia.

## 1. INTRODUÇÃO

As patologias neuropsiquiátricas têm sido alvo de estudos cada vez mais complexos no intuito de se buscar drogas que aliviem os sintomas. Dentre essas patologias, a esquizofrenia parece ser a mais relevante, uma vez que pode causar a incapacitação do indivíduo como ser social. Existem vários sintomas que podem caracterizar a esquizofrenia e, dentre eles, estão os delírios e as alucinações. Entretanto, a capacidade de atenção seletiva prejudicada apresenta-se como o mais marcante. O indivíduo esquizofrênico tem dificuldades em ignorar estímulos externos irrelevantes, conduzindo a déficits na atividade cognitiva.

Uma das hipóteses neuroquímicas que procuram interpretar a esquizofrenia propõe que os sintomas conhecidos como positivos da doença, e que incluem as alucinações e os delírios, são conseqüências de uma exacerbação da via mesolímbica. Apóia esta hipótese o fato de que as drogas antipsicóticas (ou neurolépticas) usadas no controle da doença têm comumente um efeito redutor da transmissão dopaminérgica, por atuarem bloqueando receptores do neurotransmissor dopamina.

Durante décadas de pesquisas, vários estudos foram realizados e várias drogas antipsicóticas surgiram para o tratamento da esquizofrenia. Uma classe de antipsicóticos, chamados de típicos, agem comumente bloqueando os receptores de dopamina do tipo D2, os quais, além da via mesolímbica, se encontram em alta densidade no estriado. Desta forma, causam com freqüência efeitos colaterais, entre os quais, os sintomas motores conhecidos como extrapiramidais. Assim sendo,



torna-se relevante a procura de outros sítios de ação para as drogas antipsicóticas. O receptor dopaminérgico do tipo D3 tem despertado atenção como possível alvo para o tratamento das psicoses. Tal interesse se fundamenta em diversas razões como, por exemplo, a alta expressão de D3 no sistema mesolímbico e baixa no estriado; desta forma, a ativação de D3 ou o seu bloqueio poderia não afetar, ou afetar menos, as atividades motoras. Uma outra razão é que D3 tem uma afinidade pela dopamina aproximadamente 70 vezes maior que o receptor D2. Assim, os distúrbios neuropsiquiátricos que envolveriam um desequilíbrio no sistema dopaminérgico, conseqüentemente envolveriam os receptores D3.

Os déficits cognitivos e a capacidade sensorial prejudicada apresentados por pacientes esquizofrênicos também são observados em usuários de anfetamina, um agonista dopaminérgico indireto. Estudos demonstraram que a anfetamina também é capaz de causar déficits cognitivos em animais, o que possibilitou o surgimento de modelos animais para o estudo da esquizofrenia, tendo como exemplo a inibição latente (IL). A IL é uma propriedade normal tanto em humanos quanto em animais e é definida como a capacidade de aprender a ignorar estímulos irrelevantes. De acordo com a IL, quando o animal é pré-exposto ao estímulo condicionado (CS) este demonstra dificuldades para aprender que este estímulo irá predizer o aparecimento do estímulo incondicionado (US). Ou seja, há um enfraquecimento do condicionamento pavloviano. Usuários e animais administrados com anfetamina e pacientes esquizofrênicos, durante a fase aguda da doença, apresentam uma diminuição da IL. Por outro lado, as drogas antipsicóticas demonstram ter um papel facilitador da IL, melhorando a seletividade que a atenção normal exerce sobre as impressões sensoriais.

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou investigar o possível papel do receptor D3 no processo de IL. Para isso foram utilizados dois protocolos de IL. No primeiro protocolo, foram utilizadas 10 pré-exposições do estímulo sonoro para verificar se a ativação do receptor D3 provoca a facilitação da IL. No segundo protocolo, foram utilizadas 40 pré-exposições do estímulo sonoro para verificar se a ativação do mesmo receptor conduz à diminuição da IL. A ativação dos receptores D3 foi feita por meio da administração do agonista dopaminérgico específico 7-OH-DPAT numa dose baixa e outra alta, ou seja, 0,1 mg/kg e 1,0 mg/kg. A escolha das doses se fundamenta nos resultados de diversas pesquisas os quais sugerem que, em baixas doses, a droga 7-OH-DPAT ativa somente os receptores D3 e que, em

altas doses, além dos receptores D3, também são ativados os receptores D2. Um outro objetivo foi verificar se a atividade locomotora é afetada pela ativação dos receptores D3. Para tanto, os animais foram testados em arena quadrada após a administração de 7-OH-DPAT. Foram avaliados o número de cruzamentos, o número de levantamentos e o tempo de autolimpeza emitidos pelos animais.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. O modelo de Inibição Latente

A inibição latente (IL) é definida como um retardo no condicionamento pavloviano devido a repetidas pré-exposições ao estímulo incondicionado. Nos estudos pioneiros de IL, feitos por Lubow e Moore (1959), os animais experimentais (cabras e ovelhas) aprendiam a evitar um choque elétrico (US) flexionando uma pata cada vez que um estímulo condicionado visual (CS) era apresentado. Eram utilizados dois CS, de modo que eram obtidas duas curvas de aprendizagem independentes. Se um dos CS tinha sido apresentado antes do condicionamento, durante uma fase conhecida como de pré-exposição, a curva de aprendizagem resultava mais lenta. De tal forma, podia-se concluir que estímulos familiares estabeleciam associações menos fortes do que os estímulos novos. Os resultados de Lubow e Moore (1959) têm sido estendidos a outros tipos de condicionamento e a IL é exibida por várias espécies, contando-se ratos e humanos dentre os mamíferos (Lubow, 1973, 1997; Lubow e Gewirtz, 1995; Moser *et al.*, 2000; Weiner, 2003).

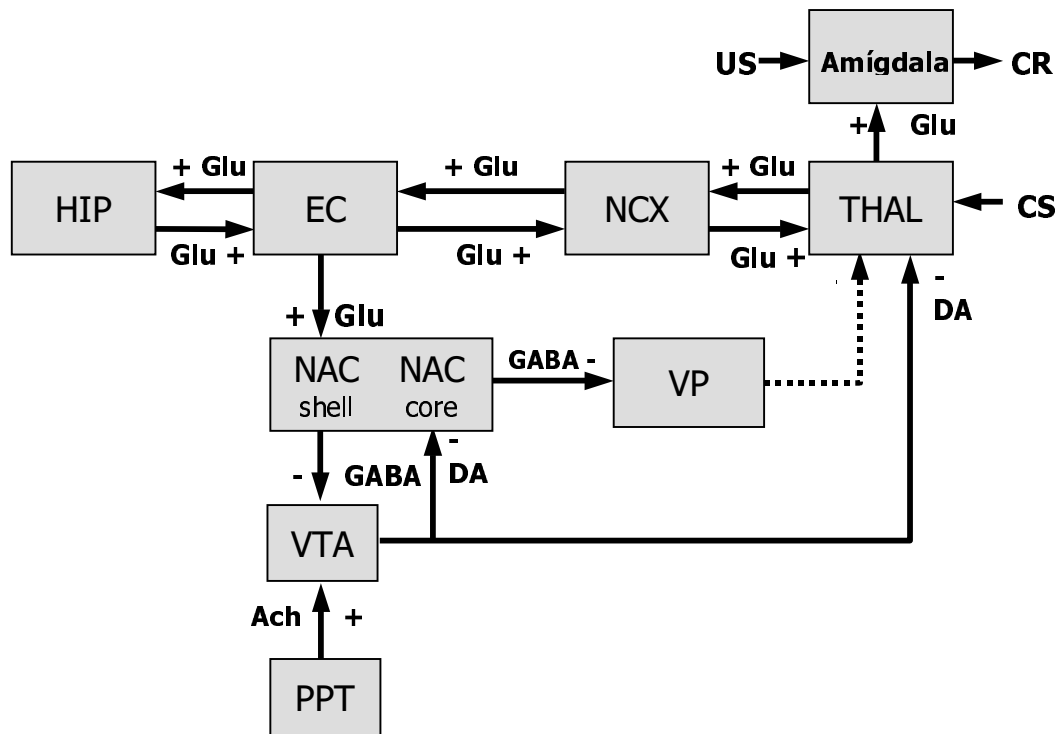
Considerando-se o anterior, a IL pode ser vista como um fenômeno duplo, com um primeiro componente que leva um sujeito a estabelecer, durante a fase de pré-exposição, que um estímulo não prediz nenhuma consequência (contingência “stimulus-no event”) e um segundo componente, de carga oposta, que leva a estabelecer a associação “estímulo-reforço” durante a fase de condicionamento

(Weiner, 1990, 2003). Assim, após o condicionamento e na presença do estímulo condicionado, o sujeito tem a opção de se comportar de acordo com a contingência da pré-exposição, isto é, não responder, e a opção de responder de acordo com o condicionamento. A resposta dependerá do balanço entre ambos os processos (Weiner, 2003).

Na prática, é observado que é possível prevalecer um ou outro processo, dependendo das condições experimentais. Tome-se, como exemplo, o paradigma mais freqüentemente utilizado em estudos da IL, no qual os sujeitos experimentais são ratos, o CS é um tom e o US, um choque elétrico de baixa intensidade (Weiner, 1990, 2003; Weiner e Feldon, 1997; Moser *et al.*, 2000). Um número de pré-exposições alto (comumente 40) faz com que as respostas ao som, após o condicionamento, sejam minimizadas, isto é, a IL é detectável. Já com um número pequeno de pré-exposições (comumente 10), a IL não é observável. Os dois resultados comentados são válidos para um condicionamento em que são utilizados poucos reforços (por exemplo, não mais de 3 choques elétricos). Neste caso, aumentar o número de associações CS-US (para 5, por exemplo) tem como consequência mascarar a IL observada com as 40 pré-exposições, visto que a associação “estímulo-reforço” foi fortalecida; produz-se então uma “virada” (“switch”) na resposta, passando de uma IL aparente a uma perda ou amortização da IL (Weiner, 1990, 2003; Weiner e Feldon, 1997).

As bases neuroanatômicas da IL têm sido bem estudadas e, a partir de estudos de lesões e microdiálise, há fortes evidências a respeito do envolvimento do sistema límbico e, em particular, do sistema dopaminérgico mesolímbico no fenômeno (Tarrasch *et al.*, 1992; Broersen, *et al.*, 1996; Ellenbroek *et al.*, 1996).

O esquema 1 apresenta um modelo, proposto por Schmajuk e colaboradores (1996, 2001), que tem sido utilizado para explicar o processo da IL. Responsável direto pela associação CS-US é a amígdala, o centro do condicionamento do medo (LeDoux, 1992). Duas estruturas subcorticais, a área tegmental ventral (VTA) e o núcleo acúmbens (NAC), integrantes do sistema de recompensa cerebral (Olds e Milner, 1954), modulam a intensidade desta associação. De acordo com o modelo de Schmajuk e colaboradores (1996, 2001), como o CS do par CS-US não representa novidade como consequência das pré-exposições, a intensidade da associação CS-US é reduzida.



**Esquema 1.** Modelo de Schmajuk e colaboradores (2001) para a inibição latente em ratos. Ver explicação no texto.

EC=córtex entorrinal; HP=Hipocampo; NCX=neocórtex; VP=núcleo pálido ventral; VTA=área tegmental ventral; NAC-shell= Núcleo acúmbens externo; NAC-core= Núcleo acúmbens central; PPT= núcleo tegmentar pedúnculo pontino; THAL=tálamo; US=estímulo incondicionado; CS=estímulo condicionado

Quando um CS resulta familiar por causa das exposições antes do condicionamento, é veiculado pelo tálamo até o córtex associativo (entorrinal, EC) e acontece a seguinte seqüência de eventos: 1) o EC aumenta a sua atividade visto que esta estrutura, relacionada com hipocampo, reconhece o CS e o contexto (ambiente) no qual é apresentado; 2) a excitação do EC aumenta a atividade de neurônios alvos no núcleo acúmbens (NAC-shell); 3) projeções gabaérgicas do NAC-shell diminuem a atividade de alvos na área tegmental ventral (VTA); 4) a ativação dopaminérgica do VTA de neurônios alvos no NAC-core, que é uma medida do grau de novidade do CS, fica reduzida; 5) a projeção gabaérgica do NAC-core para o núcleo pálido ventral (VP) é reduzida também, aumentando a atividade no VP; 6) projeções inibitórias diretas ou indiretas do VP reduzem a atividade de alvos

no tálamo; 7) a amígdala recebe menos ativação durante a apresentação do par CS-US.

Desta forma, pode-se dizer que a informação sensorial do CS e do US é veiculada até a amígdala, sendo modulada pelo sistema córtico-hipocampal (NCX, EC e HIP), pelo núcleo acúmbens (NAC) e pela área tegmental ventral (VTA). Estas estruturas funcionam como um detector de novidade do CS: quanto maior a novidade do CS, mais intensa será a associação estabelecida entre CS e US; quando o CS não apresenta novidade, a associação CS-US é reduzida, dando lugar à IL. Um dos fatores determinantes neste processo é a liberação de dopamina pelos terminais dopaminérgicos da VTA. Antagonistas dopaminérgicos teriam efeito bloqueador sobre neurônios do NAC-core, diminuindo o seu sinal de saída e, eventualmente, reduzindo a intensidade da associação US-CS na amígdala.

Um corolário deste modelo é que, para que um agonista ou antagonista dopaminérgico tenha efeito sobre a IL, ele precisa atuar apenas durante o período do condicionamento, não sendo necessária a sua administração no período de pré-exposição, o qual coincide com várias observações (Weiner, 1990, 2003; Weiner e Feldon, 1997). Já a assimilação da contingência “stimulus-no event” não é alterada por modificações na transmissão dopaminérgica, porém é afetada por modulação serotoninérgica, o qual explica que drogas que atuam sobre receptores 5-HT<sub>2</sub> tenham efeito redutor sobre a IL (Weiner, 2003).

A IL tem representado um justo interesse do ponto de vista das teorias da aprendizagem, porém o seu mérito principal é o fato de que tem fornecido um modelo para o estudo neurobiológico da esquizofrenia, uma doença mental caracterizada pela desorganização do pensamento (Moser *et al.*, 2000). Isto porque pacientes esquizofrênicos apresentam, durante a fase aguda da doença, uma diminuição da IL. Esta deficiência foi reconhecida implicitamente nas formulações iniciais da esquizofrenia, a qual era caracterizada por uma perda da “seletividade que a atenção normal exerce sobre as impressões sensoriais” (Bleuler, 1911) e era associada a uma incapacidade de filtrar ou ignorar estímulos irrelevantes ou sem importância. Provavelmente a IL possa também fornecer bases para o estudo de outras patologias, tais como o distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade e déficits cognitivos apresentados não só por pacientes esquizofrênicos, como também por pacientes portadores da doença de Alzheimer (Lubow, 1997).

## 2.2. Esquizofrenia

O termo esquizofrenia vem do grego (schizein – dividir; phren – mente) e foi criado por Eugen Bleuler (1911) para refletir a dissociação de vários aspectos da psique, que ele acreditava ser fundamental para a doença. Bleuler pretendia referir-se a uma ruptura da realidade, causada por uma desorganização de várias funções da mente, de tal modo que os pensamentos e os sentimentos não mais trabalhassem juntos normalmente.

Os sintomas e sinais característicos da esquizofrenia são agora amplamente aceitos (American Psychiatric Association, 1994) e são divididos tipicamente em duas categorias: sintomas positivos e negativos, embora outras classificações têm sido propostas (Liddle, 1987; Liddle *et al.*, 1989). Os sintomas positivos são aqueles que refletem um excesso da função normal e incluem distúrbios do pensamento, delírios e alucinações. Os sintomas negativos, pelo contrário, representam a perda da função normal e incluem o embotamento afetivo, abulia (carência de energia) e anedonia (carência de prazer) (Bleuler, 1911; Schultz e Andreasen, 1999). Além desses sintomas clássicos, existe uma ênfase crescente nos déficits cognitivos na esquizofrenia, entre eles dificuldades de atenção, de processamento de informações, de aprendizado e memória, e na possível relação entre esses déficits cognitivos e os sintomas da doença (Frith, 1995). Como conseqüência, a capacidade prejudicada de inibir informações sensoriais e cognitivas é considerada uma característica central da esquizofrenia (Lacroix *et al.*, 2000).

### 2.2.1 Inibição Latente e Esquizofrenia

Vários estudos têm demonstrado que a IL está diminuída em pacientes esquizóides e em pacientes com esquizofrenia aguda (Baruch *et al.*, 1988; Gray *et al.*, 1992). A IL está também diminuída em voluntários normais tratados com anfetamina (Gray *et al.*, 1992), droga que aumenta a transmissão dopaminérgica, um achado que é consistente com a hipótese da hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos em pacientes esquizofrênicos. Ainda, os efeitos da anfetamina podem ser revertidos pela administração de antipsicóticos típicos e atípicos. Estes antipsicóticos, *per se*, facilitam a IL em indivíduos normais.

Deve-se sublinhar que a relação entre uma queda da IL e a exacerbação dopaminérgica em esquizofrênicos se limita aos sintomas positivos, os quais

respondem a tratamentos tanto com antipsicóticos típicos quanto atípicos. Já os sintomas negativos da doença parecem estar relacionados com o processo oposto, isto é, uma diminuição da transmissão dopaminérgica no sistema mesolímbico e uma persistência da IL, e respondem a tratamentos com antipsicóticos atípicos, presumivelmente, atuando sobre receptores 5-HT<sub>2</sub> (Rascle *et al.*, 2001). Interessantemente, os estudos da IL em ratos parecem poder dissociar os efeitos negativos e positivos da esquizofrenia. Foi demonstrado que clozapina e ritanserina, antipsicóticos atípicos, aumentam a IL quando administradas antes das fases de pré-exposição e de condicionamento ou quando administradas apenas antes da fase de condicionamento. Entretanto, o efeito oposto, isto é, a queda da IL, é observada quando os antipsicóticos atípicos são administrados apenas antes da pré-exposição. Ambos efeitos são dose dependentes (Weiner, 2003).

## **2.2.2. Neuroquímica da esquizofrenia**

Embora muitas causas pareçam estar relacionadas à origem e ao desencadeamento da doença, o local primário do problema, se ele existe, ainda não foi identificado. Há nos dias de hoje considerável evidência de que a esquizofrenia é realmente um distúrbio orgânico, possivelmente relacionado ao desenvolvimento do sistema nervoso (Waddington *et al.*, 1999). Talvez a mais importante linha de evidências sobre o substrato biológico da esquizofrenia se baseie em dados sobre a participação de neurotransmissores como a dopamina (DA), a serotonina (5-HT) e o glutamato no desencadeamento da esquizofrenia, dando origem a diversas hipóteses.

### **2.2.2.1. Hipótese Dopaminérgica**

Embora os neurotransmissores 5-HT e glutamato pareçam estar envolvidos na etiologia da esquizofrenia, muito das pesquisas em torno da doença continua direcionado para esclarecer o papel da DA na esquizofrenia e para modular farmacologicamente os seus níveis intracerebrais. A chamada hipótese dopaminérgica da esquizofrenia tem proposto, em termos gerais, uma exacerbação das vias dopaminérgicas (Meltzer e Stahl, 1976).



A DA é sintetizada em núcleos de neurônios do tronco cerebral que se projetam para múltiplas regiões encefálicas, incluindo o tálamo, o corpo estriado, a porção medial do sistema límbico e o neocórtex cerebral (Graeff e Guimarães, 2001; Carlson, 2002). Desta forma existem: a) uma via dopaminérgica nigroestriatal, que se projeta da substância nigra para os núcleos putamen e caudado do corpo estriado, b) uma via dopaminérgica mesolímbica, que se projeta da área tegmental ventral para parte da amígdala e hipocampo, núcleo acúmbens, septum lateral, e córtices entorrinal, cingulado anterior e medial frontal, c) um sistema dopaminérgico mesocortical, que se projeta da área tegmental ventral para o neocórtex, mais densamente para o córtex pré-frontal, e d) uma via túbero-infundibular, na qual neurônios dopaminérgicos que se situam no hipotálamo se projetam localmente à iminência mediana e à neurohipófise (Lent, 2001; Carlson, 2002). A hipótese dopaminérgica se baseia numa série de dados. Primeiramente, o uso prolongado de anfetamina, uma droga que aumenta os níveis sinápticos de DA, induz um estado, chamado de psicose de anfetamina, similar ao de pacientes esquizofrênicos. A anfetamina, ademais, exacerba os sintomas da esquizofrenia (Ellinwood, 1968; Bell, 1973). Segundo, tanto a psicose de anfetamina quanto os sintomas da esquizofrenia são aliviados pelo uso de antipsicóticos, uma família de substâncias que inibem a transmissão de DA, através do bloqueio dos seus receptores pós-sinápticos (Seeman, 1987). Terceiro, o uso de L-DOPA por pacientes parkinsonianos, a qual visa compensar a perda de neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal, acaba provocando surtos psicóticos, os quais são revertidos por antipsicóticos e pela retirada temporária da L-DOPA (Widman *et al.*, 1997). Reciprocamente, o uso em pacientes esquizofrênicos de um grupo de antipsicóticos (conhecidos como antipsicóticos típicos, os quais incluem haloperidol e clorpromazina) pode induzir neles, após um tratamento prolongado, problemas motores semelhantes aos apresentados por parkinsonianos (Graeff e Guimarães, 2001). Quarto, a eficácia de vários antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia apresenta uma correlação direta com a sua afinidade com um tipo específico de receptor de DA, o chamado receptor D2 (Seeman, 1987). Quinto, o efeito antipsicótico de drogas que têm baixa afinidade pelo receptor D2, pode ser explicado, pelo menos parcialmente, pela interação específica com receptores diferentes (Levant, 1997). Uma das versões hoje mais difundidas sustenta que a projeção mesolímbica estaria exacerbada em esquizofrênicos, dando conta dos sintomas positivos. Ao mesmo tempo, a projeção

mesocortical estaria diminuída, explicando sintomas negativos (Davis *et al.*, 1981). Neste último caso, a projeção do córtex para o sistema límbico e para o tronco cerebral, que normalmente teria um papel inibitório, estaria afetada em esquizofrênicos, o que aumentaria o papel da via mesolímbica (Weinberger, 1987).

#### **2.2.2.2. Hipótese Serotoninérgica**

A hipótese dopaminérgica parece insuficiente, entretanto, para explicar toda a etiologia da esquizofrenia. Por exemplo, pacientes podem ser resistentes ao tratamento com drogas como haloperidol ou clorpromazina, que têm grande afinidade pelo receptor D2 (Carlson, 2002). Nestes casos, o tratamento com o antipsicótico clozapina pode ser efetivo (Kerwin, 1994). Tal dado tem sido explicado parcialmente pela alta afinidade de clozapina por receptores para o neurotransmissor 5-HT (Meltzer, 1989). Um estudo clínico mais recente sugeriu que a ritanserina, um antagonista de receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, alivia sintomas negativos da esquizofrenia e diminui a incidência de efeitos extrapiramidais adversos, quando combinada com o haloperidol (Graeff e Guimarães, 2001). Desta forma, surgiu a hipótese de que o bloqueio de receptores serotoninérgicos melhora os sintomas negativos, enquanto o bloqueio de receptores dopaminérgicos aliviaria os sintomas positivos da doença, o que acarretou no desenvolvimento do antipsicótico risperidona (Graeff e Guimarães, 2001).

#### **2.2.2.3. Hipótese Glutamatérgica**

Diversas alterações em receptores de glutamato têm sido descritas em cérebros de pacientes esquizofrênicos, examinados *post mortem*, o que tem implicado o glutamato na etiologia da doença (Pralong *et al.*, 2002). Além disso, os antagonistas de receptores do tipo NMDA, como a droga de abuso fenciclidina (PCP), produzem sintomas psicóticos (Carlson, 2002). Macacos tratados com PCP durante duas semanas apresentaram um quadro do tipo esquizofrênico, incluindo uma baixa *performance* em um teste que detecta danos cerebrais pré-frontais (Jentsch *et al.*, 1997). Foi sugerido pelo pesquisador A.A. Grace (1991) que o glutamato facilita pré-sinápticamente a liberação de dopamina. Segundo esse pesquisador, essa liberação em áreas límbicas dar-se-ia de duas formas: uma fásica, decorrente da atividade dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental

ventral e outra tônica, controlada por projeções glutamatérgicas corticais. Uma possível diminuição da atividade cortical frontal diminuiria a liberação tônica de dopamina, levando à menor ativação de auto-receptores dopaminérgicos inibitórios. Com isso, o sistema ficaria mais sensível às respostas fásicas de liberação de dopamina, que levaria ao aparecimento de sintomas positivos da esquizofrenia (Grace, 1991).

### **2.2.3. Receptor Dopaminérgico do tipo D3**

Antes de 1990, acreditava-se existir apenas dois subtipos de receptores dopaminérgicos localizados no sistema nervoso central e periférico, os receptores D1 e D2 (Seeman e Grigoriadis, 1987). Estes receptores foram e continuam sendo estudados através de metodologias comportamentais, fisiológicas, neuroquímicas, farmacológicas e, mais recentemente, através de técnicas moleculares *in vitro* e *in vivo*. Após a clonagem dos receptores D1 e D2 (Bunzow *et al.*, 1988; Monsma *et al.*, 1990) outros subtipos de receptores dopaminérgicos foram identificados e classificados de acordo com as suas características estruturais, funcionais e farmacológicas. Estes novos subtipos incluem os receptores D3, D4 e D5. Os receptores D3 e D4 são chamados de D2-símile (D2-like) por terem características semelhantes ao receptor D2. Por motivo semelhante, o receptor D5 é chamado de D1-símile (D1-like; Sokoloff *et al.*, 1990). Os receptores dopaminérgicos estão distribuídos pelo sistema nervoso central com maior densidade no estriado, núcleo acúmbens, tubérculos olfatórios e substância negra *pars compacta* (Levant, 1997).

Um dos sintomas indesejados mais preocupantes do tratamento farmacológico da esquizofrenia é o aparecimento dos sintomas extrapiramidais como síndrome de Parkinson, reações distônicas agudas, acatisia, acinesia e síndrome neuroléptica maligna (Graeff e Guimarães, 2001). Assim sendo, pesquisas têm sido realizadas em busca de drogas que possam agir em outros tipos de receptores dopaminérgicos diferentes do D2, com o intuito de diminuir estes efeitos causados pelos antipsicóticos típicos no tratamento e controle da esquizofrenia. Dessa forma, o receptor D3 tem despertado particular interesse devido ao seu possível papel como alvo no tratamento dessa desordem como também do abuso de drogas (Schwartz *et al.*, 2000; Richtand *et al.*, 2001).

Vários argumentos justificam este interesse. Primeiro, a DA tem pelo receptor D3 uma afinidade que é até 70 vezes maior do que a afinidade pelo

receptor D2 (Richtand *et al.*, 2001), de forma que qualquer desequilíbrio nos sistemas dopaminérgicos que tenha relação com distúrbios de comportamento terá também relação com os receptores D3 (Schwartz *et al.*, 2000). Segundo, D3 se expressa com maior densidade do que D2 em regiões mesolímbicas, que incluem as Ilhas de Calleja e o núcleo acúmbens, enquanto o padrão oposto é observado em regiões que compõem circuitos motores, como a substância negra *pars compacta* e o estriado (Weiner e Brann, 1989; Mansour *et al.*, 1990; Levant *et al.*, 1992; Diaz *et al.*, 2000). Terceiro, os antipsicóticos típicos, cuja ação tem sido atribuída ao bloqueio de receptores D2 (Seeman, 1987) devem atuar também sobre receptores D3, visto que as afinidades relativas por estes receptores não são muito diferentes (Levant, 1997; Schwartz *et al.*, 2000; Joyce, 2001). O mesmo pode se supor em relação aos antipsicóticos atípicos, que apresentam afinidade parcial por receptores D2 e D3 (Levant, 1997; Schwartz *et al.*, 2000; Joyce, 2001). Quarto, os efeitos dos antipsicóticos parecem ter uma correlação mais estreita com a densidade dos receptores D3 do que com a dos receptores D2. Isto porque os antipsicóticos típicos exercem os seus efeitos sem produzir tolerância (Schwartz *et al.*, 2000), o que é compatível com o fato de que os receptores D3 não têm a sua densidade modificada pelos tratamentos (Schwartz *et al.*, 2000), enquanto os receptores D2 diminuem a sua densidade (Schwartz *et al.*, 2000).

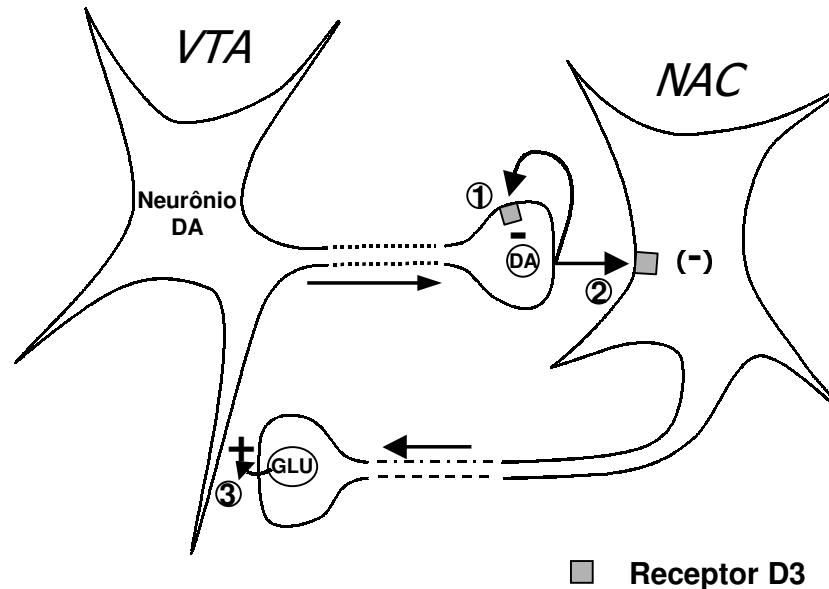
Em roedores, a expressão de D3 é muito menos abundante do que a de D2, sendo esta diferença mais notável no caudado/putamen onde D2 é muito mais denso (Joyce, 2001). Esta limitada expressão de D3 tem sido confirmada em outras espécies, sugerindo que sua função correlaciona-se principalmente com o sistema mesolímbico em vez do sistema nigroestriatal (Sokoloff *et al.*, 1990). Uma vez que a distribuição de D3 no estriado parece ser insignificante, este receptor pode ser um importante alvo no estudo do controle da esquizofrenia com diminuição ou até mesmo sem os efeitos extrapiramidais causados pelas drogas típicas.

O receptor D3 tem sido relacionado com a modulação de vários aspectos comportamentais, sendo bem conhecidos os efeitos inibitórios causados no comportamento locomotor pela droga 7-OH-DPAT, um agonista com alta afinidade por D3 (Levant, 1997). Gilbert e Cooper (1995) e Kling-Petersen e colaboradores (1995) verificaram a inibição do comportamento locomotor, ambos os trabalhos utilizando microinjeção de 7-OH-DPAT diretamente no núcleo acúmbens. Depoortere e colaboradores (1996) e Kagaya e colaboradores (1996) verificaram que o 7-OH-

DPAT (s.c.) produzia um efeito bifásico na atividade locomotora. Em doses baixas de 7-OH-DPAT a locomoção era inibida e em altas doses era aumentada. Esta interpretação concorda com os resultados obtidos no trabalho de Levant e colaboradores (1996), no qual foi demonstrado que os efeitos inibitórios do 7-OH-DPAT originaram-se por uma não significativa ocupação dos receptores D2 *in vivo* pelas baixas doses da droga. Concordando com os efeitos do 7-OH-DPAT, o antagonista dos receptores D3 nafadotrida produziu efeitos bifásicos na atividade locomotora em ratos, estimulando a locomoção em baixas doses e inibindo a locomoção em altas doses (Sautel *et al.*, 1995).

O efeito inibitório a partir da ativação dos receptores D3 tem sido questão de debate em torno da sua localização pré- ou pós-sináptica. Ekman e colaboradores (1998) utilizaram oligonucleotídeos “antisense” contra receptores D3 e observaram, através de microdiálise, um aumento dos níveis dopaminérgicos no núcleo acúmbens, sugerindo que o receptor D3 poderia atuar como auto-receptor. Entretanto, também há evidências de que o efeito da ativação dos receptores D3 pode ser mediado via localização pós-sináptica, não estando o efeito inibitório relacionado com o decréscimo dos níveis dopaminérgicos (Thorn *et al.*, 1997).

O esquema 2 ilustra as duas alternativas comentadas. O neurônio dopaminérgico mostrado à esquerda se localiza na VTA e se projeta para o NAC. Por um lado, o evento 1) corresponde a uma interação da dopamina com um auto-receptor do terminal do neurônio do VTA, o qual diminui a síntese e/ou liberação do neurotransmissor (Webster, 2001a). Por outro lado, o evento 2) mostra a possível interação da dopamina com um receptor pós-sináptico do NAC, o qual teria como consequência a inibição do neurônio e uma redução do efeito excitatório que este, por sua vez, exerce sobre o neurônio pré-sináptico através da liberação de glutamato (Webster, 2001a). Uma consequência semelhante aconteceria quando os terminais de neurônios do VTA têm como alvo neurônios *gabaérgicos* do NAC. Neste caso, tem se postulado um efeito ativador do receptor pós-sináptico, o qual levaria a um aumento da transmissão inibitória sobre os neurônios pré-sinápticos (Spanagel e Weiss, 1999). Nos três cenários descritos, o resultado da ocupação do receptor D3 é, então, uma diminuição da transmissão dopaminérgica através de um mecanismo de controle por retroalimentação.



**Esquema 2:** Esquema, modificado de Webster (2001a), que ilustra a via mesolímbica (área tegmental ventral-núcleo acúmbens, VTA-NAC).

A análise do esquema 2 foi restrita à participação do receptor D3. Entretanto, é preciso levar em consideração que na mesma sinapse o receptor D2 tem também localização pré- e pós-sináptica (Webster, 2001a), do qual se deduz que o resultado da liberação de dopamina na sinapse VTA-NAC depende de um balanço das contribuições da ativação de ambos receptores. Isto fica bem exemplificado quando se consideram os efeitos bifásicos de agonistas e antagonistas D3 sobre a atividade motora. Nestes casos, os efeitos inibitórios da droga, como redução da locomoção e do número de levantamentos, têm sido atribuídos à sua atividade em receptores D3 enquanto os efeitos estimulantes à sua atividade nos receptores D2 (Daly e Waddington, 1993; Ahlenius e Salmi, 1994; Svensson *et al.*, 1994).

A estimulação dos receptores D3 também tem sido implicada nos mecanismos de reforço e recompensa. Segundo Caine e Koob (1993) a administração de 7-OH-DPAT diminui o comportamento de auto-administração de cocaína e, de acordo com Depoortere e colaboradores (1996), também diminui a auto-estimulação da VTA. De forma semelhante, Kling-Petersen e colaboradores (1994) verificaram que a estimulação dos receptores D3 bloqueia os efeitos reforçadores da cocaína e d-anfetamina. Nestas circunstâncias, Chaperon e Thiebot

(1996) verificaram efeito aversivo no modelo experimental de condicionamento induzido por lugar.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Sujeitos**

Foram utilizados 66 ratos machos, albinos, Wistar, pesando 250-300g, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, RJ. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais de plástico, onde tiveram livre acesso à água e à ração padronizada de laboratório. As gaiolas foram mantidas numa sala com temperatura controlada de  $22 \pm 2$  °C, com o ciclo de luz claro e escuro de 12 em 12 h (luz das 7 às 19 h). Os testes experimentais foram conduzidos na fase clara.

#### **3.2. Ambiente experimental para Inibição Latente**

Os testes comportamentais foram conduzidos em uma câmara (ou caixa) experimental medindo 24 X 23 X 21 cm (Insight Equipamentos Científicos) com iluminação própria. A câmara ficou contida no interior de uma caixa de isolamento acústico e visual, na qual um ruído de fundo era proporcionado por um ventilador. Um bebedouro presente na câmara experimental situado a 1,5 cm acima do chão da câmara serviu como fonte de água. Quando o bebedouro não estava presente, o orifício foi coberto com uma placa de metal. As lambidas no bebedouro foram detectadas por meio de um drincômetro (Insight Equipamentos Científicos). O estímulo condicionado utilizado nas fases de exposição prévia e de condicionamento



consistiu de tons com duração de 10 segundos, gerados a partir de uma fonte sonora de 80 dB (Weiner *et al.*, 1996), localizada no lado direito da caixa experimental (Insight Equipamentos Científicos), 26 cm acima do chão da caixa. Os choques foram liberados através de barras metálicas localizadas no chão da caixa experimental a partir de uma fonte de corrente alternada (Insight Equipamentos Científicos) numa intensidade de 0.75 mA com duração de 1 segundo (Weiner *et al.*, 1996).

### **3.3. Ambiente experimental para atividade locomotora**

Os testes para atividade locomotora foram realizados em uma arena quadrada medindo 60 x 60 x 45 cm. As paredes e o assoalho foram pintados na cor preta e divididos em nove quadrantes para a contagem do número de cruzamentos. A sala teve iluminação vermelha e o som de um ventilador foi usado como ruído de fundo. Um sistema de filmagem, contendo uma câmera, foi montado a uma altura de 50 cm acima da arena e acoplado a uma televisão e a um vídeo-cassete localizados fora da sala. Cada sessão foi gravada em fitas de vídeo para posterior análise dos resultados comportamentais. A atividade locomotora foi avaliada por meio do número de cruzamentos e pelo número de levantamentos. Além desses comportamentos, foi avaliado também o tempo de autolimpeza (“grooming”).

### **3.4. Procedimento experimental para Inibição Latente**

#### **3.4.1. Manipulação e introdução à restrição de água**

Antes do início dos experimentos, os animais foram pesados e manuseados por cerca de 5 minutos durante 7 dias consecutivos. Durante esse período houve aumento gradual da restrição de água, culminando com 1 hora de acesso por dia. A alimentação foi mantida normalmente durante esse período.

#### **3.4.2. Primeira sessão de linha de base - treinamento de lambidas (1<sup>o</sup>- 5<sup>o</sup> dia)**

Os animais foram colocados na caixa experimental e treinados para beber água por 20 minutos diários, durante 5 dias consecutivos. Durante este período, o

bebedouro estava presente no lado direito da caixa experimental e o animal teve livre acesso à água.

### **3.4.3. Exposição prévia (6º dia)**

Antes dos sujeitos serem colocados na caixa experimental, o bebedouro foi retirado e os animais foram divididos nos seguintes grupos:

#### **a) Grupo com exposição prévia (PE)**

Este grupo recebeu 10 apresentações (no experimento de facilitação da IL) ou 40 apresentações (no experimento de diminuição da IL) do estímulo que consistiu de tons com duração de 10 segundos com intervalos de 50 segundos.

#### **b) Grupo sem exposição prévia (NPE)**

Este grupo foi colocado na caixa experimental e permaneceu por um período de tempo idêntico ao seu respectivo grupo PE, porém sem as apresentações do estímulo sonoro.

### **3.4.4. Condicionamento (7º dia)**

Os animais foram colocados na caixa experimental por 20 minutos com o bebedouro removido. Cada animal recebeu a apresentação de 3 associações dos estímulos som-choque (sendo o estímulo sonoro seguido imediatamente pelo choque) 5, 10 e 15 minutos após o início da sessão. Após a última associação som-choque, os animais permaneceram na câmara experimental por um período de 5 minutos.

### **3.4.5. Segunda sessão de linha de base (8º dia)**

Os animais foram colocados na caixa experimental por 20 minutos com o bebedouro presente.

### 3.4.6. Teste (9º dia)

Cada animal foi colocado na câmara experimental com acesso à água do bebedouro. Quando o animal completou 75 lambidas, o mesmo estímulo sonoro da fase de exposição prévia foi apresentado até que o animal completasse 100 lambidas ou até que fossem decorridos 300 segundos. Foram registradas as seguintes medidas (Weiner *et al.*, 1996):

- a) Latência para a primeira lambida.
- b) Tempo decorrido para completar 1 – 50 lambidas.
- c) Tempo decorrido para completar 51 – 75 lambidas, na ausência do estímulo sonoro (Período A).
- d) Tempo decorrido para completar 76 – 100 lambidas, na presença do estímulo sonoro (Período B).

A taxa de supressão foi calculada através da seguinte fórmula:  $A / (A + B)$ .

### 3.5. Drogas

O 7-OH-DPAT (Sigma) foi dissolvido em solução fisiológica e administrado nas doses de 0,1 e 1,0 mg/kg (s.c.) (Levant, 1997) 25 minutos antes dos animais experimentais serem submetidos às fases de Exposição Prévia e Condicionamento. Solução salina a 0,9% foi utilizada nos grupos controle. A droga foi administrada em um volume de 1 ml/kg de peso do animal experimental.

### 3.6. Experimento 1 - Facilitação da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT

Foi realizado o experimento para inibição latente sendo utilizadas 10 pré-exposições ao estímulo sonoro. Os grupos experimentais foram os seguintes:

- a) Controle – PE (n=5)
- b) Controle – NPE (n=5)
- c) 7-OH-DPAT 0,1 mg – PE (n=5)
- d) 7-OH-DPAT 0,1 mg – NPE (n=5)

- e) 7-OH-DPAT 1,0 mg – PE (n=5)
- f) 7-OH-DPAT 1,0 mg – NPE (n=5)

Os animais foram tratados com 7-OH-DPAT 25 minutos antes de serem submetidos às fases de Exposição Prévia e Condicionamento. Foi utilizado o protocolo experimental detalhado no item 3.4.

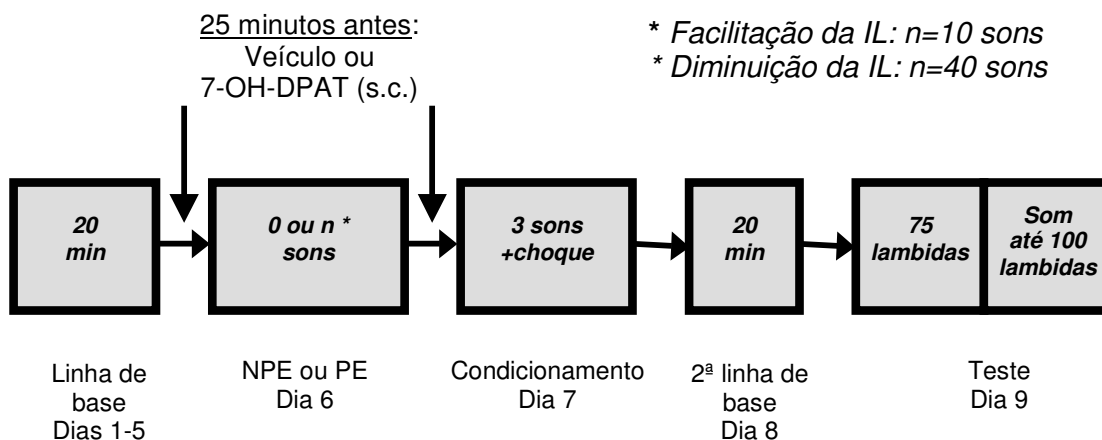
### **3.7. Experimento 2 – Diminuição da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT**

O experimento para diminuição da IL foi realizado utilizando 40 pré-exposições ao estímulo sonoro. Os grupos experimentais foram os seguintes:

- a) Controle – PE (n=6)
- b) Controle – NPE (n=6)
- c) 7-OH-DPAT 0,1 mg – PE (n=6)
- d) 7-OH-DPAT 0,1 mg – NPE (n=6)
- e) 7-OH-DPAT 1,0 mg – PE (n=6)
- f) 7-OH-DPAT 1,0 mg – NPE (n=6)

Os animais foram tratados com as respectivas drogas e, 25 minutos após, foram submetidos às fases de Exposição Prévia e Condicionamento. Foi utilizado o procedimento experimental descrito no item 3.4.

O esquema 3 resume o procedimento utilizado nos experimentos 1 e 2, incluindo as diferentes etapas e os diferentes tratamentos.



**Esquema 3:** Procedimento e etapas dos experimentos para facilitação e diminuição da inibição latente.

### 3.8. Experimento 3 – Testes comportamentais na arena

No dia seguinte ao último dia de experimento de IL, os animais foram colocados na arena experimental em uma sessão que consistiu de duas fases. Na primeira fase, os animais foram colocados no centro da arena experimental e permaneceram na arena por um período de 20 minutos. Após esse período, os animais retornaram às suas gaiolas-viveiro e foram tratados com 7-OH-DPAT 0,1 e 1,0 mg/kg (s.c.) ou com um volume equivalente de salina, e colocados na arena por um período adicional de 50 minutos perfazendo um total de 70 minutos. O tempo total de cada teste (70 min) foi dividido em sete intervalos de 10 minutos cada. As sessões experimentais foram gravadas em fitas de vídeo para posterior análise. Os grupos experimentais foram os mesmos descritos nos itens 3.6 e 3.7. Os parâmetros avaliados foram o número de cruzamentos, o número de levantamentos e o tempo de autolimpeza. Foi considerado cruzamento o deslocamento das quatro patas para um outro quadrante dentro da arena. Foi considerado levantamento cada momento em que o animal se posicionou sustentado pelas duas patas traseiras. O tempo de autolimpeza, em segundos, foi contabilizado quando o animal realizava o ato de lamber o corpo e passar as patas na face.

### 3.9. Análise estatística

As taxas de supressão do experimento para IL foram analisadas por meio da Análise de Variância (ANOVA) de duas vias, tendo como fatores principais exposição prévia e tratamento (grupos experimentais). Nas análises onde os valores de  $F$  foram significativos, de acordo com os critérios estatísticos de  $p < 0,05$ , as diferenças foram testadas através do teste  $t$ .

A atividade locomotora (número de cruzamentos e número de levantamentos) e o tempo de autolimpeza emitidos pelos grupos experimentais foram analisados por meio da Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas, tendo como fatores *between*, a exposição (PE ou NPE) e o grupo, e como fator *within*, o intervalo de tempo. Nas análises onde os valores de  $F$  foram significativos, de acordo com os critérios estatísticos de  $p < 0,05$ , as diferenças foram testadas por meio do teste de comparações múltiplas de Duncan.

## 4. RESULTADOS

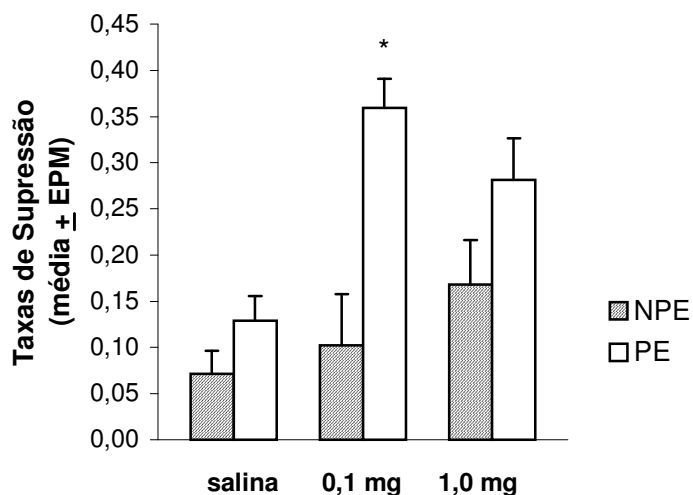
### 4.1 Facilitação da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT

A ANOVA de duas vias, utilizando como fatores principais a exposição (pré-exposto e não pré-exposto) e tratamento, demonstrou que houve efeito significativo da exposição [ $F_{(1,24)} = 18,849$ ;  $p < 0,01$ ] e dos tratamentos [ $F_{(2,24)} = 6,7$ ;  $p < 0,01$ ]. Houve interação entre os fatores exposição e tratamento [ $F_{(2,24)} = 3,3$ ;  $p = 0,05$ ]. Devido à interação, foram feitos os desdobramentos estatísticos.

#### 4.1.1 Análise da exposição dentro dos tratamentos

Como pode ser observado por meio da figura 1, o teste- $t$  para a exposição dentro dos tratamentos revelou que não houve diferença significativa entre os grupos salina PE e salina NPE [ $t_{(8)} = 1,6$ ;  $p = 0,15$ ]. Igualmente, também não foi demonstrada diferença significativa entre os grupos 7-OH-DPAT 1,0 mg PE e 7-OH-DPAT 1,0 mg NPE [ $t_{(8)} = 1,7$ ;  $p = 0,12$ ]. Entretanto, houve diferença significativa entre os grupos 7-OH-DPAT 0,1 mg PE e 7-OH-DPAT 0,1 mg NPE [ $t_{(8)} = 4,0$ ;  $p < 0,01$ ].

### Efeito da exposição dentro de cada tratamento



**Figura 1:** Taxas de supressão (média ± EPM) dos grupos NPE e PE sob três condições de tratamento: salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg. \* Denota diferença significativa em relação ao grupo NPE do mesmo tratamento ( $p < 0,01$ ).

## 4.2. Diminuição da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT

A ANOVA de duas vias, utilizando como fatores principais a exposição (pré-exposto e não pré-exposto) e o tratamento, mostrou que não houve efeito significativo dos tratamentos [ $F_{(2,30)} = 1,91$ ;  $p = 0,17$ ]. Entretanto, a mesma análise também demonstrou que houve efeito significativo da exposição [ $F_{(1,30)} = 17,12$ ;  $p < 0,01$ ] e interação tratamento X exposição [ $F_{(2,30)} = 3,29$ ;  $p = 0,05$ ]. Desta forma, foram feitos os desdobramentos estatísticos necessários.

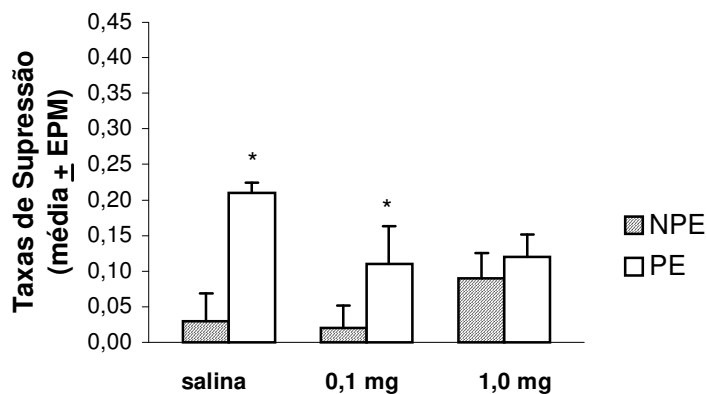
### 4.2.1 Análise da exposição dentro dos tratamentos

Como pode ser observado por meio da figura 2, o teste- $t$  para a exposição dentro dos tratamentos revelou que não houve diferença significativa entre os grupos 7-OH-DPAT 1,0 mg PE e 7-OH-DPAT 1,0 mg NPE [ $t_{(10)} = 0,58$ ;  $p = 0,57$ ]. Entretanto, foi demonstrada diferença significativa entre os grupos salina PE e salina



NPE [ $t_{(10)}=4,28$ ;  $p<0,01$ ] e 7-OH-DPAT 0,1 mg PE e 7-OH-DPAT 0,1 mg NPE [ $t_{(10)}=2,76$ ;  $p<0,05$ ].

### Efeito da exposição dentro de cada tratamento



**Figura 2:** Taxas de supressão (média  $\pm$  EPM) dos grupos PE e NPE sob três condições de tratamento: salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg. \* Denota diferença significativa em relação ao grupo NPE do mesmo tratamento ( $p<0,05$ ).

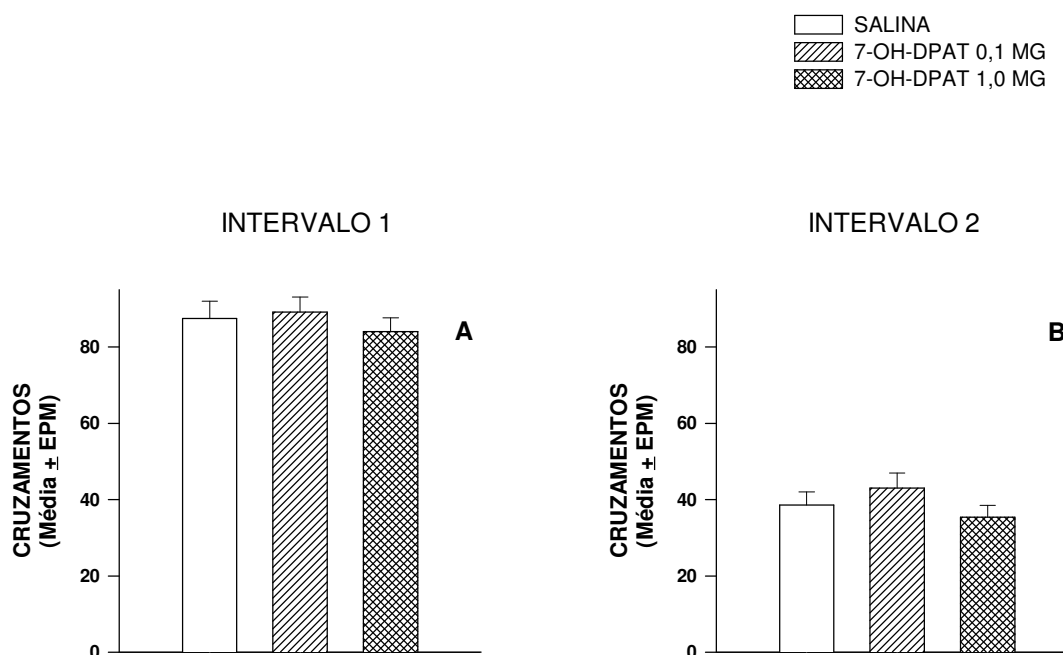
### 4.3 Testes comportamentais na arena

Os testes comportamentais na arena consistiram da avaliação dos números de cruzamentos e levantamentos e do tempo de autolimpeza (grooming) emitidos pelos animais. Todos os testes tiveram duração total de 70 minutos, os quais foram divididos em 7 intervalos de 10 minutos cada. A droga ou salina foi administrada ao final do intervalo 2 (20 minutos após o início do teste), sendo estes intervalos utilizados para se avaliar a habituação dos animais à arena experimental. Após a administração, os sujeitos foram colocados na arena até o final do intervalo 7 (70 minutos), sendo esses intervalos utilizados para se avaliar os efeitos dos tratamentos farmacológicos.

### 4.3.1 Número de cruzamentos

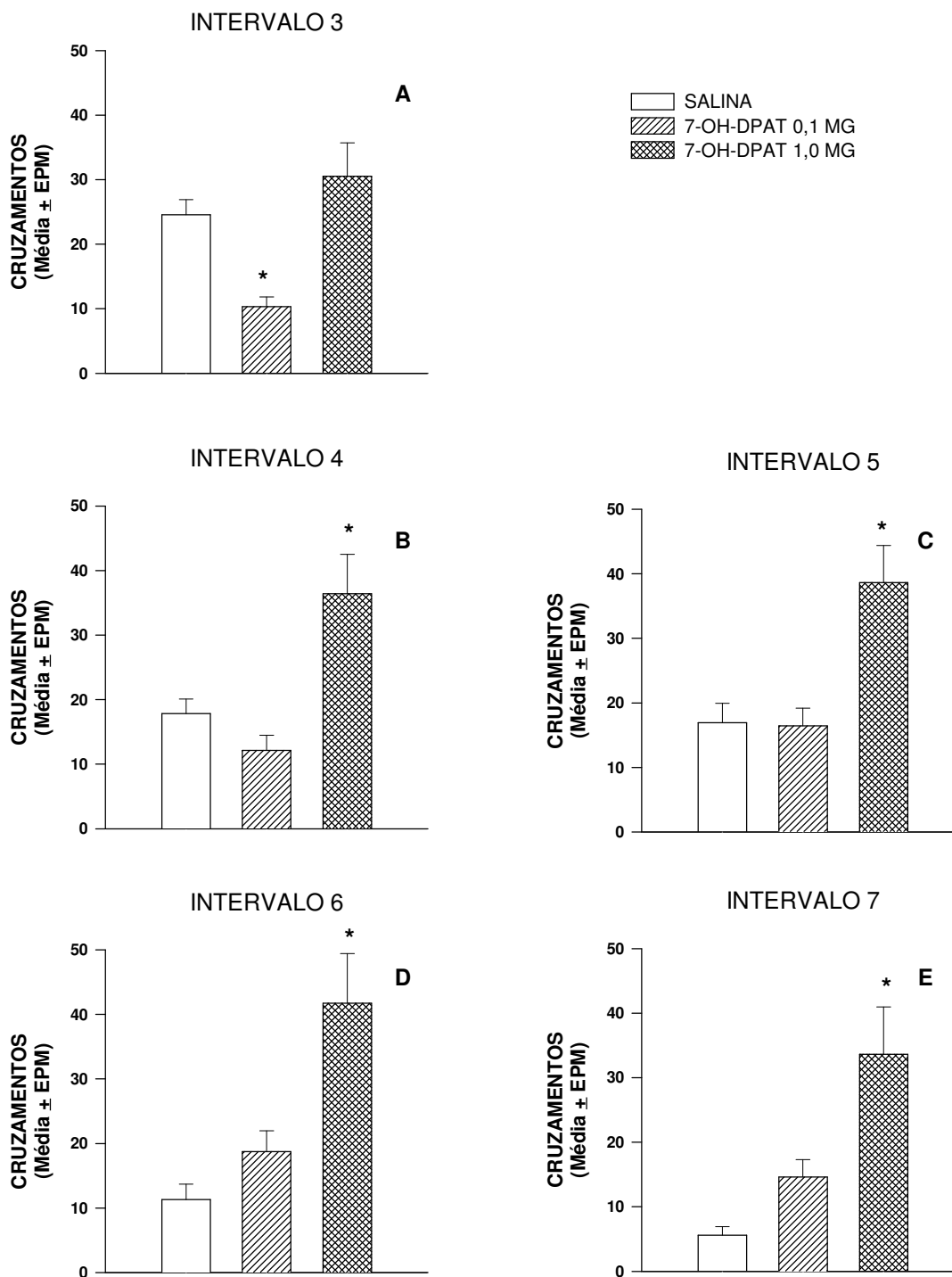
A ANOVA com medidas repetidas, tendo como fatores *between* a exposição e o grupo, e como fator *within* intervalo, revelou efeito significativo do intervalo [ $F_{(6,390)} = 116,22$ ;  $p < 0,01$ ], do grupo [ $F_{(2,65)} = 6,34$ ;  $p < 0,01$ ] e interação intervalo X grupo [ $F_{(12,390)} = 4,36$ ;  $p < 0,01$ ]. Entretanto, não houve efeito significativo da exposição [ $F_{(1,65)} = 0,02$ ;  $p = 0,87$ ] e interações intervalo X exposição [ $F_{(6,390)} = 0,59$ ;  $p = 0,74$ ] e intervalo X exposição X grupo [ $F_{(12,390)} = 0,81$ ;  $p = 0,64$ ]. Conforme pode ser observado por meio da figura 4, a ANOVA seguida pelo *post hoc* de Duncan revelou que o grupo 7-OH-DPAT 0,1 mg apresentou número de cruzamentos diferente do grupo salina somente no intervalo 3. O grupo 7-OH-DPAT 1,0 mg apresentou número de cruzamentos maior do que o grupo salina nos intervalos 4, 5, 6 e 7 ( $p < 0,05$ ).

### NÚMERO DE CRUZAMENTOS DURANTE O PERÍODO DE HABITUAÇÃO



**Figura 3:** Número de cruzamentos (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os dois intervalos de tempo do período de habituação.

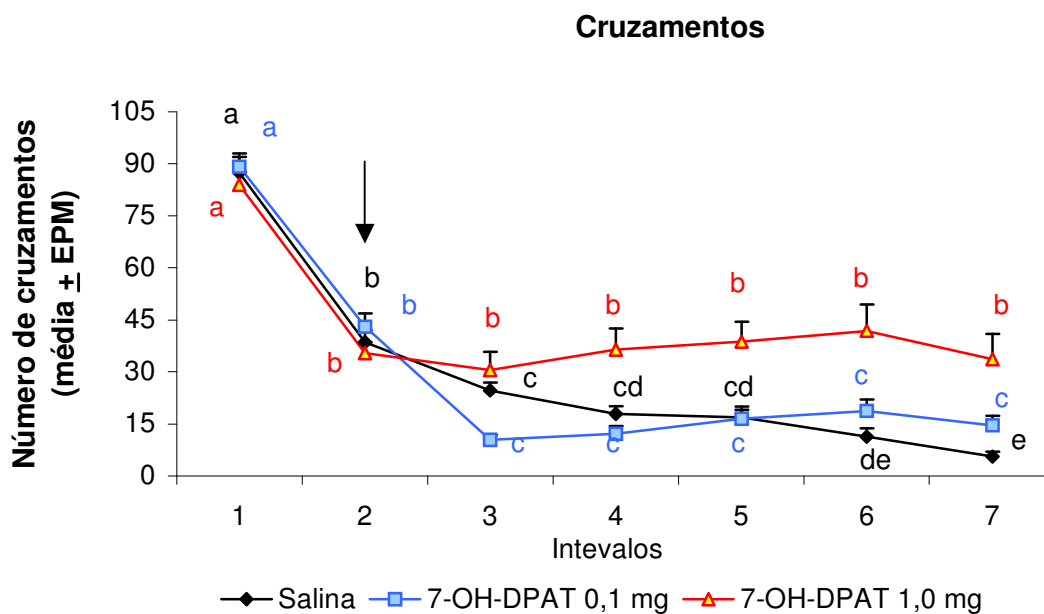
## NÚMERO DE CRUZAMENTOS APÓS O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



#### 4.3.1.1 Análise dos intervalos dentro dos grupos experimentais

Como a figura 5 mostra, a análise de variância de uma via dos intervalos dentro do grupo salina revelou diferenças significativas entre os intervalos [ $F_{(6,161)} = 91,03$ ;  $p < 0,01$ ]. Essas diferenças foram testadas por meio do teste de Duncan o qual demonstrou que o número de cruzamentos do intervalo 1 ( $87,42 \pm 22,30$ ) foi diferente do intervalo 2 ( $38,54 \pm 16,97$ ), sendo este diferente dos demais intervalos. O intervalo 3 ( $24,58 \pm 11,47$ ) foi igual aos intervalos 4 ( $17,83 \pm 11,00$ ) e 5 ( $16,92 \pm 14,68$ ). Os intervalos 4 e 5 foram iguais ao intervalo 6 ( $11,33 \pm 11,71$ ) sendo este, igual ao 7 ( $5,63 \pm 6,37$ ).

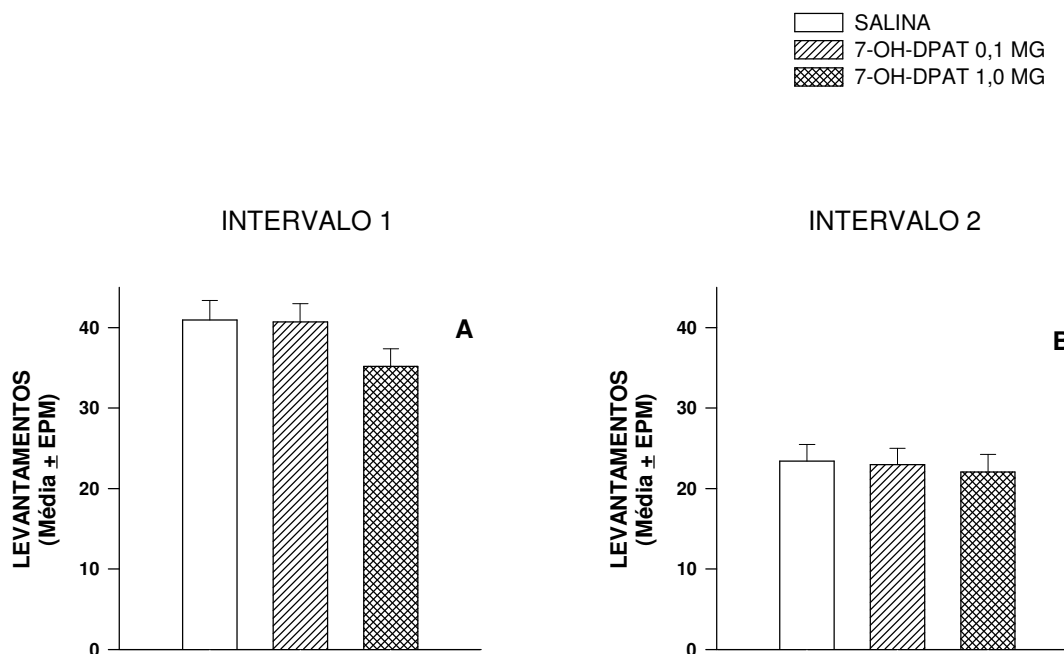
A análise dos intervalos de tempo dentro do grupo 7-OH-DPAT 0,1 mg, por meio da ANOVA de uma via, revelou diferenças significativas [ $F_{(6,161)} = 90,03$ ;  $p < 0,01$ ] que foram testadas pelo teste de Duncan o qual revelou diferença entre os intervalos 1 ( $89,13 \pm 19,17$ ) e 2 ( $43,00 \pm 19,30$ ) sendo estes dois intervalos diferentes dos demais no citado grupo. A mesma análise foi feita para os intervalos dentro do grupo 7-OH-DPAT 1,0 mg/kg [ $F_{(6,161)} = 10,31$ ;  $p < 0,01$ ] e as diferenças foram testadas através do teste de Duncan, que demonstrou que o intervalo 1 ( $84,04 \pm 17,38$ ) é diferente de todos os outros intervalos, dentro do citado grupo.



### 4.3.2 Número de levantamentos

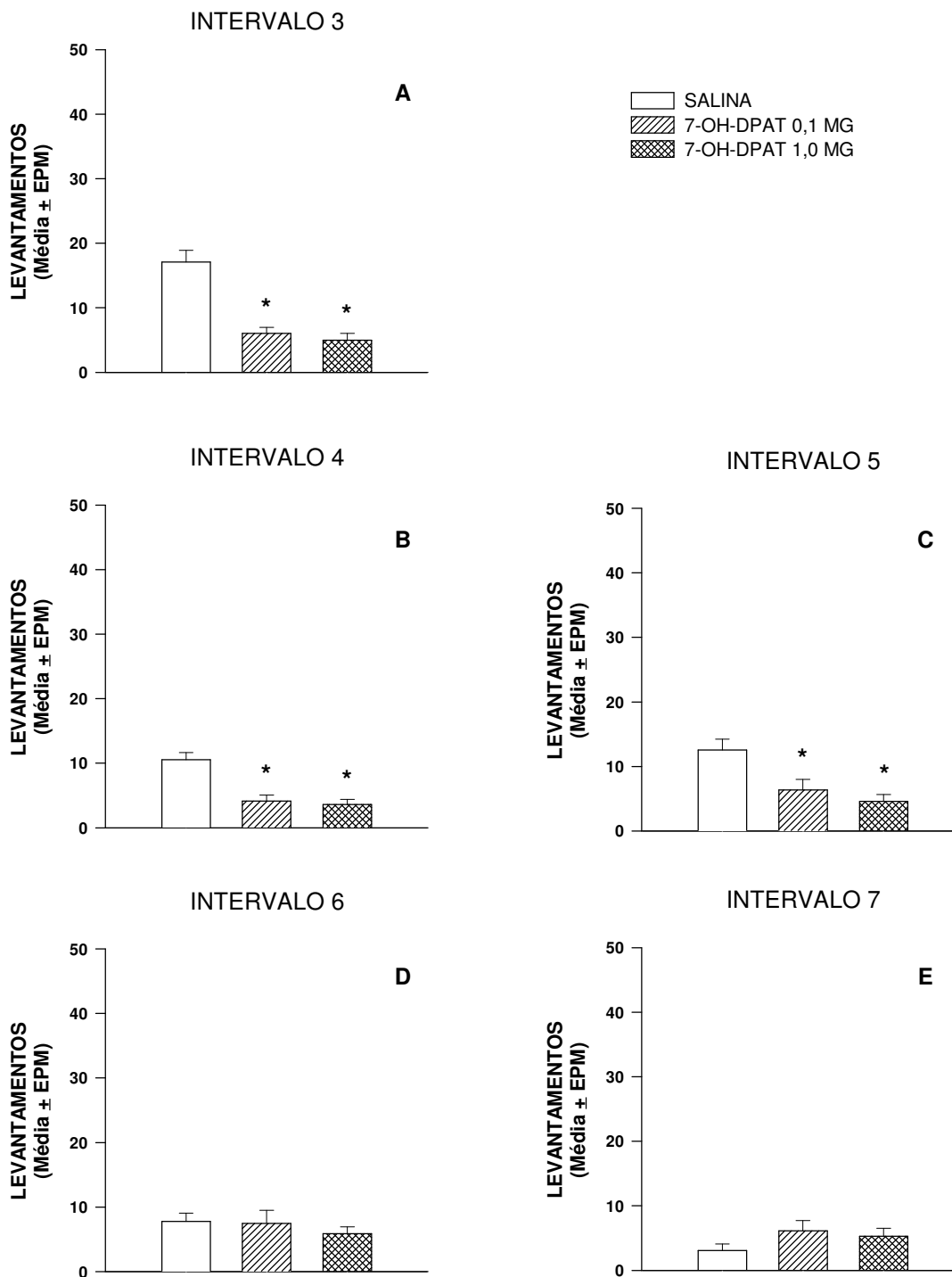
A ANOVA com medidas repetidas, tendo como fatores *between* a exposição e o grupo, e como fator *within* intervalo, revelou efeito significativo do intervalo [ $F_{(6,396)} = 60,87$ ;  $p < 0,01$ ], do grupo [ $F_{(2,66)} = 4,84$ ;  $p < 0,05$ ] e interação intervalo X grupo [ $F_{(12,396)} = 4,52$ ;  $p < 0,01$ ]. Entretanto, não houve efeito significativo da exposição [ $F_{(1,66)} = 0,15$ ;  $p = 0,70$ ] e interações intervalo X exposição [ $F_{(6,396)} = 0,69$ ;  $p = 0,66$ ] e intervalo X exposição X grupo [ $F_{(12,396)} = 1,25$ ;  $p = 0,24$ ]. Conforme a figura 7 mostra, a ANOVA seguida pelo *post hoc* de Duncan demonstrou que a média do número de levantamentos do grupo salina foi maior que as médias dos grupos 7-OH-DPAT 1,0 mg e 7-OH-DPAT 0,1 mg nos intervalos 3, 4 e 5 ( $p < 0,05$ ).

### NÚMERO DE LEVANTAMENTOS DURANTE O PERÍODO DE HABITUAÇÃO



**Figura 6:** Número de levantamentos (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os dois intervalos de tempo do período de habituação.

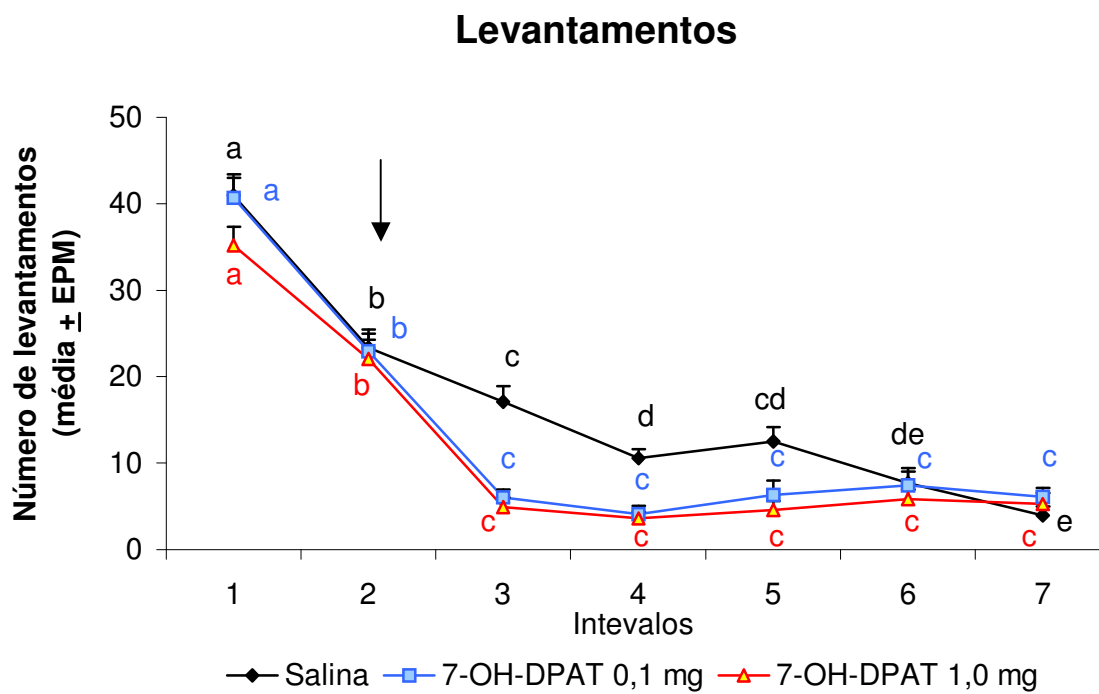
## NÚMERO DE LEVANTAMENTOS APÓS O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



### 4.3.2.1 Análise dos intervalos dentro dos grupos experimentais

Como a figura 8 mostra, a análise de variância de uma via dos intervalos dentro do grupo salina revelou diferenças significativas entre os intervalos [ $F_{(6,161)} = 53,97$ ;  $p < 0,01$ ]. Essas diferenças foram testadas por meio do teste de Duncan o qual demonstrou que o número de levantamentos do intervalo 1 ( $40,96 \pm 11,73$ ) foi diferente do intervalo 2 ( $23,38 \pm 10,20$ ), sendo este diferente dos demais intervalos. O intervalo 3 ( $17,08 \pm 8,87$ ) foi diferente dos intervalos 4 ( $10,54 \pm 5,35$ ), 5 ( $12,54 \pm 8,23$ ), 6 ( $7,75 \pm 6,33$ ) e 7 ( $3,96 \pm 5,09$ ). O intervalo 5 foi diferente dos intervalos 6 e 7. O intervalo 4 foi diferente do intervalo 7.

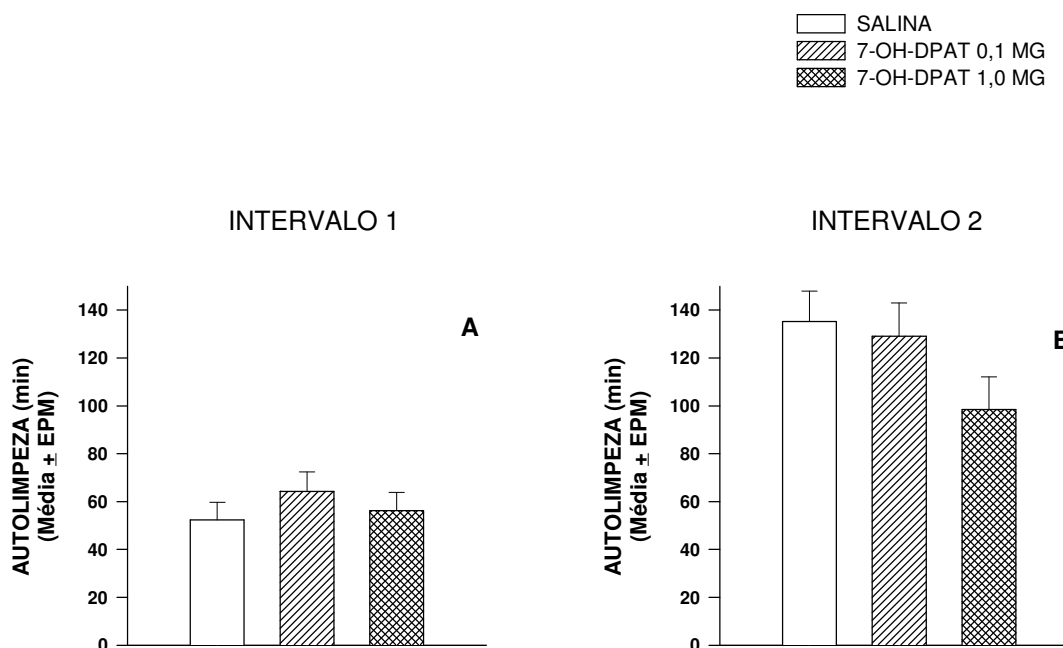
A análise dos intervalos de tempo dentro do grupo 7-OH-DPAT 0,1 mg/kg, por meio da ANOVA de uma via seguida pelo teste de Duncan, revelou que houve diferenças significativas [ $F_{(6,161)} = 64,31$ ;  $p < 0,01$ ] entre os intervalos 1 ( $40 \pm 10,96$ ) e 2 ( $22,96 \pm 9,89$ ) sendo estes diferentes dos demais intervalos no citado grupo. O mesmo padrão de resultados foi obtido para a análise dos intervalos dentro do grupo 7-OH-DPAT 1,0 mg/kg [ $F_{(6,154)} = 68,98$ ;  $p < 0,01$ ] para os intervalos 1 ( $35,17 \pm 10,50$ ) e 2 ( $22,04 \pm 10,61$ ).



### 4.3.3. Tempo de autolimpeza (grooming)

A ANOVA com medidas repetidas, tendo como fatores *between* a exposição e o grupo, e como fator *within* intervalo, revelou efeito significativo do intervalo [ $F_{(6,396)} = 36,72$ ;  $p < 0,01$ ], interação intervalo X grupo [ $F_{(12,396)} = 4,24$ ;  $p < 0,01$ ] e do grupo [ $F_{(2,66)} = 46,23$ ;  $p < 0,01$ ]. Entretanto, não houve efeito significativo da exposição [ $F_{(1,66)} = 0,04$ ;  $p = 0,83$ ] e interações intervalo X exposição [ $F_{(6,396)} = 0,53$ ;  $p = 0,78$ ] e intervalo X exposição X grupo [ $F_{(12,396)} = 1,50$ ;  $p = 0,12$ ]. Conforme pode ser observado através da figura 10 a ANOVA seguida pelo *post hoc* de Duncan demonstrou que a média do tempo de autolimpeza do grupo salina foi maior que as médias dos grupos 7-OH-DPAT 1,0 e 7-OH-DPAT 0,1 mg ( $p < 0,05$ ) nos intervalos 3,4,5 e 6. No intervalo 7, somente a média do grupo 7-OH-DPAT 1,0 mg foi diferente da média do grupo salina ( $p < 0,05$ ).

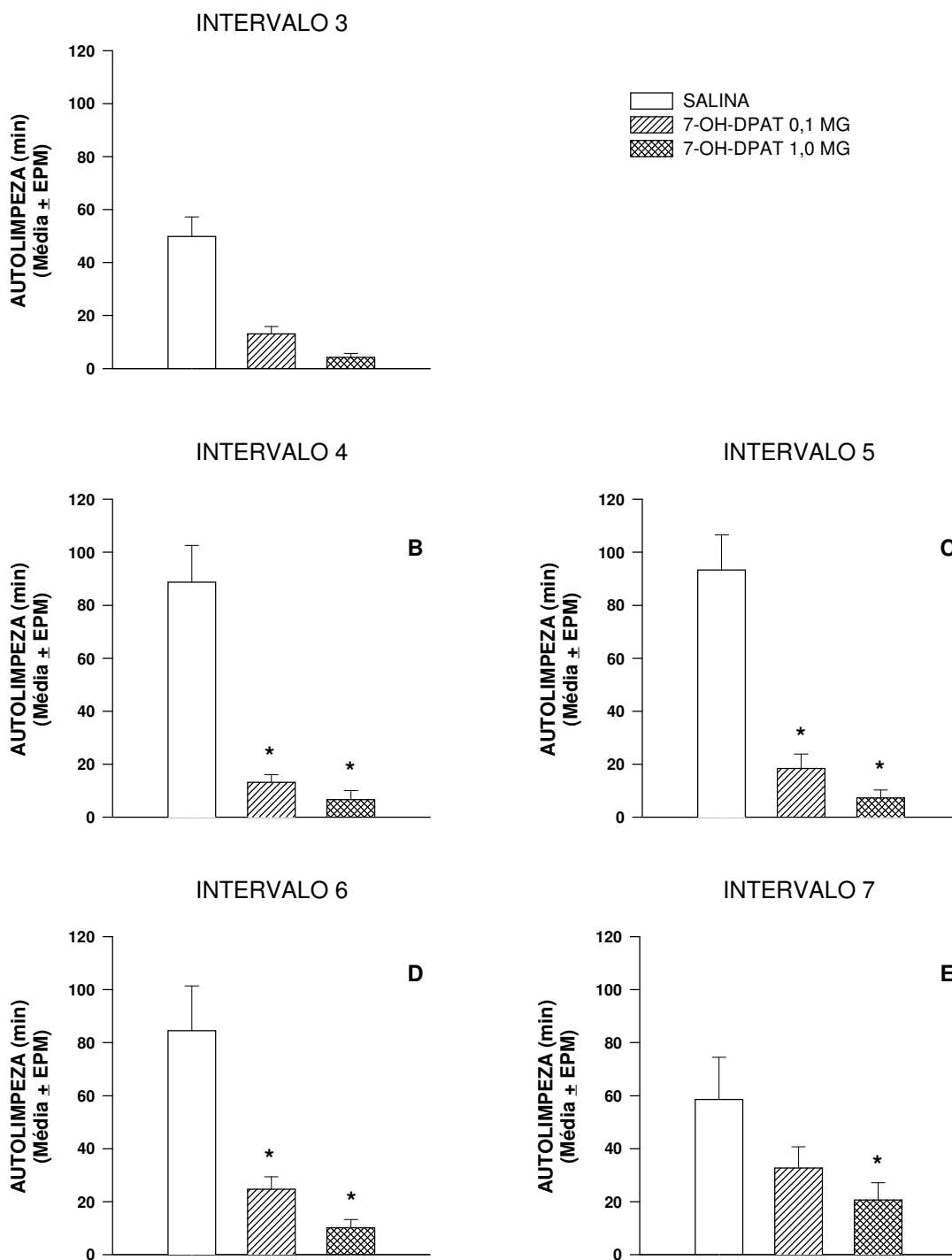
### TEMPO DE AUTOLIMPEZA DURANTE O PERÍODO DE HABITUAÇÃO



**Figura 9:** Tempo de autolimpeza (média ± EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os dois intervalos de tempo do período de habituação.



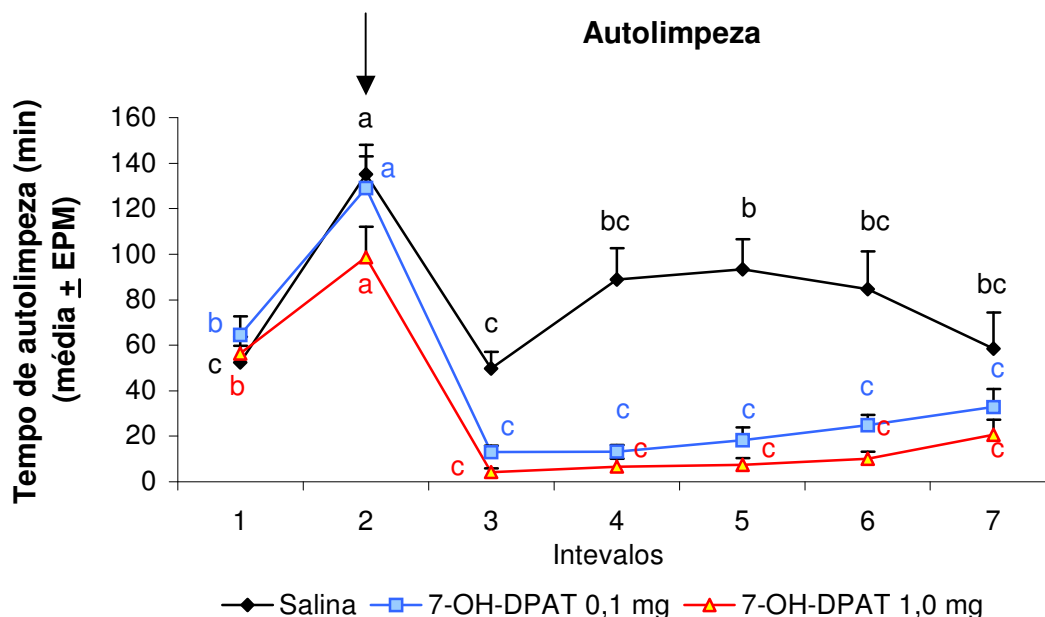
## TEMPO DE AUTOLIMPEZA APÓS O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



### 4.3.3.1 Análise dos intervalos dentro dos grupos experimentais

Conforme pode ser observado por meio da figura 11, a análise de variância de uma via indicou diferenças dos intervalos dentro do grupo salina [ $F_{(6,161)} = 5,43$ ;  $p < 0,01$ ]. O tempo de autolimpeza no intervalo 1 ( $52,33 \pm 36,16$ ) foi igual aos intervalos 3 ( $49,83 \pm 35,89$ ), 4 ( $88,75 \pm 68,11$ ), 6 ( $84,58 \pm 82,28$ ) e 7 ( $58,54 \pm 77,86$ ). O intervalo 5 ( $93,33 \pm 64,64$ ) foi igual aos intervalos 4, 6 e 7. O tempo de autolimpeza do intervalo 2 ( $135,21 \pm 62,60$ ) foi diferente do tempo dos demais intervalos.

A ANOVA de uma via demonstrou diferença significativa nos tempos de autolimpeza para o grupo 7-OH-DPAT 0,1 mg [ $F_{(6,154)} = 32,10$ ;  $p < 0,01$ ]. O teste de Duncan revelou que o tempo de autolimpeza no intervalo 1 ( $64,52 \pm 38,99$ ) foi estatisticamente diferente do intervalo 2 ( $129,13 \pm 66,51$ ) sendo este diferente dos demais intervalos. As médias do tempo de autolimpeza dos intervalos 3, 4, 5, 6 e 7 foram iguais entre si. O mesmo padrão de resultados foi obtido para a análise dos intervalos dentro do grupo 7-OH-DPAT 1,0 mg/kg [ $F_{(6,161)} = 27,84$ ;  $p < 0,01$ ] para os intervalos 1 ( $56,21 \pm 37,00$ ) e 2 ( $98,54 \pm 66,62$ ).



**Figura 11:** Tempo de autolimpeza (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os períodos de habituação e tratamento farmacológico. <sup>abcd</sup>As médias seguidas de pelo menos uma mesma letra da mesma cor são iguais entre si (Duncan;  $p < 0,05$ ).  $\downarrow$  Denota o momento da administração da droga ou salina.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1. Experimento 1: Facilitação da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT

No presente estudo, os dados do experimento 1 mostraram que uma dose baixa de 7-OH-DPAT (0,1 mg/kg), a qual leva a ocupação de receptores D3 porém não de receptores D2 (Levant, 1997), provocou um aumento ou facilitação da IL nos ratos quando administrada s.c. 25 minutos antes da pré-exposição e da associação som-choque elétrico (estímulo condicionado-estímulo incondicionado, CS-US). A comparação foi feita entre animais pré-expostos e não pré-expostos do mesmo tratamento e a avaliação da IL foi realizada dois dias após o condicionamento em testes em que foi medida a resposta emocional condicionada (resposta de medo ao som, ou CS).

Os resultados mostraram que os animais controle, tanto os pré-expostos quanto os não pré-expostos ao som, exibiram índices similares de resposta emocional condicionada no dia teste, ou seja, apresentaram uma diminuição semelhante do número de lambidas enquanto o som era apresentado. Isto indica que a associação CS-US foi estabelecida com a mesma intensidade em ambos os grupos sem efeito observável de pré-exposição. Em outras palavras, não houve IL. Este dado foi consistente com os comunicados por outros pesquisadores (Weiner, 2003; Weiner e Feldon, 1997), os quais concluem que a apresentação de 10 pré-exposições ao CS isolado não tem um efeito inibidor significativo sobre a associação CS-US quando o US consiste num choque de 0,75-1,00 mA aplicado por 1segundo.

É importante sublinhar que este fato é aproveitado nos estudos de IL quando se procura estabelecer algum efeito facilitador de drogas sobre a IL. Quando um número mínimo de pré-exposições é apresentado aos animais não tratados, o condicionamento posterior é fortemente estabelecido e, conseqüentemente, no dia teste, o CS inibe a resposta de beber água dos animais. Em outras palavras, a IL é mínima. Por outro lado, uma droga facilitadora da IL atuaria de modo que, mesmo esta pré-exposição mínima diminuiria a associação CS-US, fazendo com que os animais não apresentassem a resposta de beber inibida (ou apresentassem menos) no dia teste. Pode-se concluir que o efeito facilitador da droga seria mais notório quanto menor a pré-exposição nos animais não tratados.

Conseqüentemente, o experimento 1 foi desenhado para testar este possível efeito facilitador. Os animais pré-expostos ao som (10 pré-exposições) e tratados com 7-OH-DPAT 0,1 mg/kg no dia do condicionamento exibiram uma resposta condicionada reduzida (apresentaram menor resposta ao som) quando comparada com a sua contraparte não pré-exposta. Isto é, apresentaram uma facilitação da IL. Ainda, os ratos tratados não pré-expostos apresentaram índices de IL semelhantes aos dos animais não tratados, tanto expostos quanto não expostos.

Este resultado de facilitação é semelhante ao obtido por outros pesquisadores com a utilização de drogas antagonistas de receptores D2 de dopamina que têm efeito neuroléptico, entre as quais se encontra o haloperidol (Trimble *et al.*, 1997). Os antipsicóticos típicos, como haloperidol, facilitam a IL quando são administrados antes do condicionamento, sendo que, quando administrados antes da pré-exposição, não interferem no resultado (Weiner, 2003). Resultados semelhantes também têm sido obtidos com a utilização de drogas antipsicóticas atípicas como a clozapina (Weiner *et al.*, 1996; Trimble *et al.*, 1998) e a risperidona (Alves e Silva, 2001), desde que sejam administrados antes do condicionamento (Weiner, 2003). Os resultados com antagonistas D2 apontam no sentido de que estas drogas atuam sobre os neurônios pós-sinápticos no núcleo acúmbens central (Schmajuk *et al.*, 1996; Gray *et al.*, 1997; Coutureau *et al.*, 2002), o qual gera a resposta de saída que medeia a associação CS-US.

Os nossos resultados do experimento 1 sugeriram ainda que o efeito de 7-OH-DPAT, observado no dia teste, não está relacionado com modificações inespecíficas das funções dos animais, como motivação e motricidade, visto que,

entre os animais tratados, a redução da resposta condicionada foi observada apenas no grupo pré-exposto.

Os resultados do experimento 1 mostraram, finalmente, que uma dose maior de 7-OH-DPAT (1,0 mg/kg) não produziu uma facilitação significativa da IL. Existem dados de que a constante de dissociação de 7-OH-DPAT e receptores D3 é 2.2 nM enquanto a constante de dissociação para receptores D2 é de 103 nM (Sautel *et al.*, 1995; Joyce, 2001). Em outras palavras, 7-OH-DPAT se liga a receptores D2, embora a sua afinidade por receptores D3 seja 50 vezes maior. Ainda, a alta densidade de receptores D2 leva a estimar que a porcentagem destes receptores que está ocupada é comparável à porcentagem de receptores D3 ocupados (Schwartz *et al.*, 2000). Isto leva a concluir que, numa dose baixa, o 7-OH-DPAT atuaria principalmente em receptores D3, mas que, em doses maiores, como 1,0 mg/kg s.c., atuaria também nos D2, pós-sinápticos. A ocupação dos receptores pós-sinápticos D2 poderia cancelar o efeito da ocupação dos receptores D3, isto é, diminuir a IL de um modo dependente da concentração da droga.

Desta forma, o efeito isolado de 7-OH-DPAT sobre receptores pós-sinápticos D2 seria o de um agonista dopaminérgico, ou seja, altas doses da droga teriam um efeito redutor da IL (Moser, 2000; Weiner, 2003). O resultado descrito no experimento 1 é consistente com esta hipótese, visto que não foi observada a facilitação da IL com a dose de 1,0 mg/kg, ao contrário do que se observou com a dose de 0,1 mg/kg. Entretanto, os resultados com a dose de 1,0 mg/kg também não mostraram diretamente uma redução da IL. Contudo, é possível pensar que o efeito não foi detectado por causa do paradigma experimental. Nos estudos que procuram estabelecer redução da IL após administração de alguma droga, o número de pré-exposições deve ser alto, sendo comumente utilizadas 40 pré-exposições ao CS no dia antes do condicionamento (Weiner *et al.*, 1996, 1997; Ruob *et al.*, 1998; Moser *et al.*, 2000). A razão disto é que um número elevado de pré-exposições levará a uma inibição latente claramente observável nos animais controle e, então, o efeito da droga, que será de redução, poderá ser detectado e quantificado facilmente. Este raciocínio foi seguido no experimento 2, no qual os animais tratados foram pré-expostos 40 vezes ao CS.

## 5.2 Experimento 2: Diminuição da Inibição Latente pelo 7-OH-DPAT

Os dados do experimento 2 mostraram IL nos animais injetados com salina e com 0,1 mg de 7-OH-DPAT, isto é, no dia teste, estes animais apresentaram uma resposta condicionada menor como consequência das 40 pré-exposições ao estímulo condicionado. O resultado dos animais controle é consistente com os da literatura (Weiner *et al.*, 1996, 1997; Ruob *et al.*, 1998; Moser *et al.*, 2000), segundo os quais, 40 é um número de pré-exposições que permite observar IL em animais não tratados desde que a intensidade do condicionamento não seja excessiva, como no nosso caso, no qual apenas três associações CS-US foram empregadas. Ainda, o resultado com os animais 7-OH-DPAT 0,1 mg foi consistente com os obtidos no experimento anterior, os quais mostraram que, na dose de 0,1 mg, o 7-OH-DPAT facilita a IL. A facilitação não pôde ser observada, entretanto, visto que, no paradigma escolhido, já há facilitação na ausência da droga, isto é, não é possível obter uma diminuição ainda maior da resposta condicionada.

Já nos animais injetados com 1,0 mg de 7-OH-DPAT, as 40 pré-exposições não diminuíram a resposta condicionada. Isto indica que este tratamento reduziu ou bloqueou a IL obtida na condição controle. Esta interferência com a IL pode ser comparada à provocada, por doses baixas de agonistas dopaminérgicos, tais como a anfetamina (Killcross *et al.*, 1994; Gray *et al.*, 1997; Joseph *et al.*, 2000). O efeito da anfetamina sobre a IL é considerado um modelo dos sintomas positivos da esquizofrenia e tem sido atribuído a um aumento da transmissão dopaminérgica no núcleo acúmbens central (Weiner *et al.*, 1996, 1997), efeito que pode ser revertido pela administração de antagonistas dopaminérgicos, tais como os antipsicóticos típicos (haloperidol: Weiner *et al.*, 1997) e atípicos administrados antes do condicionamento (clozapina: Hitchcock *et al.*, 1997; ritanserina: Cassaday *et al.*, 1993). Isto sugere que o 7-OH-DPAT na dose de 1,0 mg/kg possa estar também aumentando a transmissão dopaminérgica, permitindo especular que, nessa concentração, a droga atua em receptores do tipo D2 pós-sinápticos. Isto é consistente com o fato de que, nesta dose, o 7-OH-DPAT possui alta ligação a receptores D2 (Levant, 1997). Sugere-se, então, que a diminuição da IL observada em nosso estudo deveu-se a uma exacerbação da transmissão dopaminérgica causada pela ativação do receptor D2.

Considerados em conjunto, os dados dos experimentos 1 e 2 levam a supor que o 7-OH-DPAT na dose de 0,1 mg/kg produz uma diminuição da transmissão dopaminérgica em alguma estrutura-chave da circuitaria da IL, presumivelmente o núcleo acúmbens. O efeito seria obtido através da atuação da droga sobre os receptores D3 que controlam a eficácia da transmissão no núcleo. Este efeito, que deve estar presente durante o condicionamento, diminuiria a associação do CS com o US e poderia ter relevância para o controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, os quais se correlacionam com a excessiva transmissão dopaminérgica na via meso-límbico-cortical.

### **5.3. Experimento 3: Testes comportamentais na arena**

#### **5.3.1. Número de cruzamentos**

De acordo com os resultados, o grupo 7-OH-DPAT 1,0 mg apresentou um número de cruzamentos maior que o dos grupos salina e 7-OH-DPAT 0,1 mg, sendo que estes dois últimos não apresentaram diferenças entre si. Estes dados concordam com resultados que mostram que 7-OH DPAT em doses altas, acima das que *in vivo* produzem 20% de ocupação do receptor D3 (Levant *et al.*, 1995), aumenta a locomoção (Daly e Waddington, 1993; Gilbert e Cooper, 1995; Khroyan *et al.*, 1995; Depoortere *et al.*, 1996; Kagaya *et al.*, 1996).

Por outro lado, aceita-se que doses baixas de 7-OH-DPAT diminuem a locomoção (Levant, 1997). Comumente, as doses “baixas” incluem a administração de 0,1 mg/kg (Khroyan *et al.*, 1995; Depoortere *et al.*, 1996), a qual no presente trabalho não produziu resultados diferentes aos do grupo controle. Entretanto, Daly e Waddington (1993), utilizando as doses de 0,01, 0,1, 1,0 e 10,0 mg/kg, obtiveram redução da locomoção apenas com uma dose de 0,01 mg/kg. Outras discordâncias entre os resultados que dizem respeito à relação efeito-concentração podem ser citadas para o 7-OH-DPAT. Por exemplo, Gilbert e Cooper (1995) relatam efeitos de hipo-locomoção no intervalo 0,1-3,0 mg/kg, sendo que, para outros autores, hiper-locomoção é observada já com 1,0 mg/kg (Daly e Waddington, 1993; Khroyan *et al.*, 1995; Depoortere *et al.*, 1996) ou mesmo com 0,3 mg/kg (Dall'Olio *et al.*, 2002). Discordâncias entre os diversos trabalhos podem se dever a diversas razões. Sobrian e colaboradores (2003) sugeriram que os receptores D3 pré- e pós-

sinápticos não estão completamente funcionais em ratos com 21-23 dias de idade. As diferenças genéticas entre as cepas de animais utilizados (Gilbert e Cooper, 1995) e os procedimentos de administração e procedências do fármaco também podem causar discrepâncias entre os resultados.

As respostas bifásica e dose dependente da locomoção, após administração de 7-OH-DPAT, têm sido interpretadas como resultado de interação do fármaco com receptores D3 a doses baixas (redução da locomoção; Levant, 1997) e, com receptores D2 e D3, a doses elevadas (aumento da locomoção; Levant 1997). O uso de outros agonistas D3 tem produzido resultados semelhantes. Por exemplo, PD 128907 também altera a locomoção de forma bifásica, com redução a baixas doses e aumento a doses altas (Pugsley *et al.*, 1995; Bristow *et al.*, 1996; Kagaya *et al.*, 1996), o qual tem sido relatado também para quinelorana (Storey *et al.*, 1995).

Os nossos dados e os citados acima são também consistentes com os obtidos com antagonistas do receptor D3, tais como nafadotrida (Sautel *et al.*, 1995), o qual induz um aumento de locomoção em concentrações baixas e uma redução com concentrações altas.

### **5.3.2. Número de levantamentos**

Os resultados mostraram que nos grupos 7-OH-DPAT 0,1 e 1,0 mg houve uma diminuição no número de levantamentos em comparação com o grupo controle, enquanto não apresentaram diferenças entre eles. Esses resultados se ajustam a grande controvérsia na literatura científica a respeito do comportamento de levantar e dos receptores D3. A não diferença entre as doses de 7-OH-DPAT empregadas para a expressão do comportamento de levantamento está de acordo com os relatos da literatura, onde não se tem uma diferença clara entre doses baixas e elevadas de 7-OH-DPAT. Por exemplo, Mattingly e colaboradores (2001) relatam redução do número de levantamentos na arena com uma dose de 0,05 mg/kg de 7-OH-DPAT, o que se considera uma dose baixa. Por outro lado, Rodgers e colaboradores (1996) relataram que o 7-OH-DPAT, nas doses de 1,0 e 10,0 mg/kg (doses consideradas elevadas), reduziu o número de levantamentos no labirinto em cruz elevado. Entretanto, Daly e Waddington (1993), utilizando 7-OH-DPAT em dose baixa (10 µg/kg) e doses elevadas (1,0 – 10,0 mg/kg), não encontraram diferenças na indução do comportamento de levantar.



O resultado é também comparável a outros trabalhos utilizando antagonistas do receptor D2/D1, entre eles haloperidol (Weiner *et al.*, 1997). Ainda, o nosso dado aponta na direção oposta dos resultados obtidos em estudos com uso de antagonistas D3, como U 99194A, nas doses 1,67, 5,0, 15,0 e 45,0 mg/kg, o qual mostrou um aumento do número de levantamentos na dose de 15 mg/kg (Clifford e Waddington, 1998). Entretanto, Clifford e Waddington (1998) utilizando outros antagonistas D3 como GR 103691 (0,008, 0,04, 0,2 e 1,0 mg/kg) e nafadotrida (0,025, 0,1, 0,4 e 1,6 mg/kg) e o antagonista D2/D1 haloperidol (0,0008, 0,004, 0,02 e 0,1 mg/kg) não encontraram diferenças no comportamento de levantar.

Estes dados sugerem, apesar das discordâncias entre os trabalhos, uma oposição entre os efeitos obtidos através da ativação de receptores D2 e D3 (Richtand *et al.*, 2001).

### **5.3.3. Tempo de autolimpeza (“grooming”)**

Os grupos 7-OH-DPAT 0,1 e 1,0 mg apresentaram uma redução no tempo total de autolimpeza em comparação com o do grupo controle, enquanto não apresentaram diferenças entre eles. Este resultado é consistente com outro trabalho que mostrou que o 7-OH-DPAT, nas doses de 0,1, 1,0 e 5,0 mg/kg, diminui o tempo de autolimpeza (Sobrian *et al.*, 2003). De Fonseca e colaboradores (1995) observaram que o 7-OH-DPAT, nas doses de 0,25 e 5,0 mg/kg, produziu índices baixos de autolimpeza, enquanto que, na dose de 0,01 mg/kg, acarretou em índices altos.

Ainda, este resultado é consistente com os obtidos com o antagonista D3 nafadotrida, o qual aumenta o tempo de autolimpeza (Dall’Olio *et al.*, 2002). Entretanto, Clifford e Waddington (1998), utilizando os antagonistas D3 nafadotrida (0,025, 0,1, 0,4 e ,6 mg/kg) e GR103691 (0,008, 0,04, 0,2 e 1,0 mg/kg), não observaram diferença no comportamento de autolimpeza. Entretanto, estes mesmos autores utilizaram o antagonista D2/D1 haloperidol (0,02 e 0,1 mg/kg) e observaram redução significativa na autolimpeza.

#### 5.4. Discussão Geral

No estudo da inibição latente, o 7-OH-DPAT, na dose de 0,1 mg/kg conduziu a uma facilitação da IL. O 7-OH-DPAT nesta dose teria baixa ligação em receptores D2 (Levant, 1997), fazendo-nos sugerir que os resultados se deveram basicamente à ativação dos receptores D3. Quando utilizada a dose de 1,0 mg/kg de 7-OH-DPAT, foi observada uma diminuição da IL, tal qual é observada quando se administra agonistas dopaminérgicos indiretos (Weiner, 1997). Uma vez que o 7-OH-DPAT nesta dose maior possui alta ligação a receptores D2 (Levant, 1997), sugere-se que a diminuição da IL observada corresponde à condição de ocupação de tanto o receptor D3 quanto de D2, prevalecendo a ativação deste último.

Os estudos acumulados sobre a IL por vários autores mostram que uma redução desta propriedade está relacionada a um aumento da transmissão sináptica no núcleo acúmbens (Moser *et al.*, 2000; Weiner, 2003), enquanto que um aumento da IL corresponde a uma diminuição da transmissão. Desta forma, nossos resultados sugerem que a transmissão dopaminérgica é diminuída pelo 7-OH-DPAT na dose de 0,1 mg/kg e aumentada na dose de 1,0 mg/kg. Esta conclusão é consistente com os resultados da atividade motora, os quais mostram também um efeito bifásico do 7-OH-DPAT para locomoção (Clifford e Waddington, 1994; Mattingly *et al.*, 2001), com redução neste parâmetro para doses baixas da droga e incremento para doses aumentadas. Este efeito tem sido atribuído por vários autores à queda e aumento, respectivamente, da transmissão dopaminérgica em circuitos motores que incluem a substância nigra e o estriado (Shafer e Levant, 1998; Joyce, 2001).

O aumento da IL pelo 7-OH-DPAT, na dose baixa, é comparável ao obtido por antipsicóticos típicos quando administrados no dia do condicionamento. Isto leva a considerar o tratamento com o 7-OH-DPAT como uma alternativa ao uso destes antipsicóticos, o qual teria como vantagem o fato do 7-OH-DPAT interferir de forma mínima no sistema extrapiramidal, visto que a expressão de D3 nele é muito menor do que a de receptores D2, o alvo dos antipsicóticos típicos. Outra vantagem possível é a de, justamente, não precisar de concentrações altas, o que aumentaria o risco de efeitos colaterais.

O aumento da IL pelo 7-OH-DPAT na dose baixa é comparável também ao obtido com antipsicóticos atípicos, quando administrados antes do condicionamento

(Weiner, 2003) e também ao relatado após experimentos em que são utilizados antagonistas glutamatérgicos, tais como MK801 (Weiner and Feldon 1992; Turgeon *et al.*, 2000).

O mecanismo de ação de 7-OH-DPAT, no nosso experimento, não pode ser estabelecido a partir dos dados obtidos, mas o efeito é consistente com três interpretações, todas elas apontando a mecanismos de controle da transmissão no sistema VTA-NAC. De acordo com uma interpretação, o receptor D3 ativado a baixas concentrações teria localização pré-sináptica e atuaria, então, como um auto-receptor. A função de auto-receptores em vários sistemas é descrita como a de modular a síntese e/ou a liberação de neurotransmissores (Webster, 2001a). No presente caso, a ativação do receptor D3 diminuiria a quantidade de dopamina no NAC, diminuindo o seu sinal de saída e facilitando a inibição latente de modo semelhante ao que acontece no modelo de Schmajuk *et al.* (1996, 2001).

Uma outra possibilidade é a de que o receptor D3 ativado a baixas doses pelo 7-OH-DPAT tenha localização pós-sináptica. Esta hipótese pode ser desdobrada em duas. De acordo com uma delas, a interação com o receptor D3 teria um efeito inibitório direto sobre o neurônio pós-sináptico do NAC. Já de acordo com outra alternativa, o efeito pós-sináptico seria excitatório, porém com conseqüências inibitórias mediadas por um mecanismo de retroalimentação bi-sináptico (ou talvez poli-sináptico). Nos três cenários descritos, o 7-OH-DPAT ativaria o receptor D3 a concentrações nas quais os receptores D2 não seriam ocupados (Levant, 1997; Shafer e Levant, 1998; Joyce, 2001). Contudo, se as concentrações de 7-OH-DPAT aumentassem, tanto os receptores D2 quanto os D3 seriam ativados (Levant, 1997; Shafer e Levant, 1998; Joyce, 2001).

A proposta de D3 funcionar como auto-receptor tem recebido suporte de estudos de microdiálise, os quais mostram que a administração de agonistas D3 como o 7-OH-DPAT (Damsma *et al.*, 1993; Rivet *et al.*, 1994; Yamada *et al.*, 1994; Devoto *et al.*, 1995; Gilbert *et al.*, 1995; Patel *et al.*, 1995; Gainetdinov *et al.*, 1996) e o PD 129807 (Pugsley *et al.*, 1995; Gobert *et al.*, 1996) reduz a liberação de dopamina no núcleo acúmbens. Ainda, a injeção intraventricular de oligonucleótidos “antisense” contra receptores D3 aumenta a liberação de dopamina no núcleo acúmbens (Ekman *et al.*, 1998). A sugestão de que o 7-OH-DPAT atua em receptores pré-sinápticos concorda também com um estudo de Alenius e Salmi (1994) sobre o efeito de reserpina na liberação de dopamina no núcleo acúmbens e

no estriado. A droga reserpina impede a captação de dopamina pelas vesículas sinápticas, o que provoca um acúmulo do neurotransmissor nos terminais (Webster, 2001a). Este processo foi revertido pela administração de 7-OH-DPAT, do qual os autores concluíram que um processo regulador, que depende da ativação de um auto-receptor, foi promovido pela droga (Alhenius e Salmi, 1994).

A interpretação descrita acima é análoga à que vários autores têm oferecido sobre o papel de 7-OH-DPAT no comportamento motor. A droga ocasiona um efeito bifásico, com diminuição da locomoção a doses baixas e aumento a doses altas (Daly e Waddington, 1993; Gilbert e Cooper, 1995; Khroyan *et al.*, 1995; Depoortere *et al.*, 1996; Kagaya *et al.*, 1996). Estes efeitos têm sido atribuídos, respectivamente, à ocupação de receptores pré-sinápticos D3 e de receptores pós-sinápticos D2. Ainda, os receptores D3 que têm localização pós-sináptica no núcleo acúmbens poderiam ser ativados com os níveis altos de 7-OH-DPAT (Shafer e Levant, 1998; Schwartz *et al.*, 2000) produzindo ativação neuronal (Shafer e Levant, 1998; Schwartz *et al.*, 2000), paralela à provocada pela ativação dos receptores D2.

Por outro lado, a sugestão colocada acima de um papel pós-sináptico *inibidor* para D3, é apoiada por alguns autores. Por exemplo, estudos com microdiálise têm mostrado que agonistas D3, como 7-OH-DPAT e quinolorana, podem ter efeitos comportamentais, tais como diminuição de locomoção, sem que isso reflita uma diminuição na liberação de dopamina (Stahle e Ungerstedt, 1990; Waters *et al.*, 1993; Svensson *et al.*, 1994; Thorn *et al.*, 1997).

Seja qual for o mecanismo de ação de 7-OH-DPAT nos nossos experimentos, eles são concordantes com os resultados conhecidos de atividade motora segundo os quais os receptores D2 e D3 têm efeitos opostos (Richtand, 2001), os primeiros estimulando a locomoção e os segundos diminuindo-a, o mesmo acontecendo com outros comportamentos, entre os quais se consideram a expressão de cheirar (“sniffing”), a autolimpeza (“grooming”), a consolidação de memória, o consumo alimentar, o consumo de álcool, o comportamento de ejaculação e outros relacionados com reforço e recompensa (Richtand, 2001).

De tal forma, o nosso resultado de que uma dose baixa de 7-OH-PAT facilita a inibição latente (diminui a associação CS-US) é congruente com uma possível redução da transmissão dopaminérgica no núcleo acúmbens, efeito semelhante aos dos antipsicóticos típicos e atípicos que diminuem os sintomas positivos em pacientes esquizofrênicos (Levant, 1997; Shafer e Levant, 1998; Moser *et al.*, 2000).

Visto que o receptor D3 se encontra em baixa densidade no estriado (Levant, 1997; Shafer e Levant, 1998), é de se esperar que o possível papel antipsicótico que estamos apontando não seja acompanhado por efeitos motores secundários como é o caso dos antipsicóticos típicos. Justamente por isto, o receptor D3 tem sido considerado um possível alvo para novas drogas antipsicóticas (Sokoloff, 1990; Levant, 1999; Joyce, 2001). Contudo, está em aberto a questão de qual papel estas drogas deveriam exercer sobre o receptor. Por exemplo, Joyce (2001) tem defendido que candidatos para um papel antipsicótico devem ser fármacos *antagonistas* de D3. Em concordância com isto, Reavill e colaboradores (2000) têm comunicado que o SB-277011-A, um antagonista até 100 vezes mais seletivo para D3 do que para D2, age no rato revertendo a inibição pré-pulso (IPP) sem afetar a locomoção. Neste comportamento, a reação de sobressalto exibida por um sujeito quando exposto a um estímulo de intensidade elevada (por exemplo um som), é reduzida por apresentações prévias do estímulo com intensidades menores (Lacroix *et al.*, 2000). Pacientes esquizofrênicos, como também humanos normais e ratos tratados com anfetamina, têm uma IPP prejudicada, sendo que os neurolépticos a normalizam (Ellenbroek *et al.*, 1996; Lacroix *et al.*, 2000).

O fato de nossos resultados apontarem para um papel antipsicótico de um *agonista* de D3 não deve ser considerado contraditório com o anterior. O que se deve esperar dos efeitos de agonistas ou antagonistas D3 depende de várias questões (Webster, 2000a,b; Richtand *et al.*, 2001), dentre elas: a) grau de seletividade pelo receptor D3 *versus* outros receptores, principalmente D2; b) localização do receptor em sítios pré- ou pós-sinápticos; c) transição entre os estados de baixa ou alta afinidade do receptor, seja no domínio pós- ou pré-sináptico.

## 6. CONCLUSÕES

- O 7-OH-DPAT produziu um efeito dose-dependente na inibição latente (IL) em ratos, sugerindo um possível envolvimento do receptor D3 neste processo.
- A IL foi facilitada pelo 7-OH-DPAT na dose de 0,1 mg/kg, a qual ativa significativamente o receptor D3.
- A IL foi diminuída pelo 7-OH-DPAT na dose de 1,0 mg/kg, a qual ativa tanto os receptores D3 quanto os D2.
- O 7-OH-DPAT, na dose de 1,0 mg/kg, aumentou a atividade locomotora, medida pelo número de cruzamentos na arena experimental.
- As duas doses de 7-OH-DPAT utilizadas (0,1 e 1,0 mg/kg) diminuiram o número de levantamentos e o tempo de autolimpeza, avaliados na arena experimental.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, C.R.R., SILVA, M.T.A. (2001). Facilitation of latent inhibition by the atypical antipsychotic risperidone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 68:503–506.
- American Psychiatric Association. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
- AHLENIUS, S., SALMI, P. (1994). Behavioral and biochemical effects of the dopamine D3 receptor-selective ligand, 7-OH-DPAT, in the normal and the reserpine-treated rat. *Eur. J. Pharmacol.* 260:177-81.
- BARUCH, I., HEMSLEY, D.R., GRAY, J.A. (1988). Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task, *J. Nerv. Ment. Dis.* 176:598–606.
- BELL, D.S. (1973). The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 29:35-40.
- BLEULER, E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. International Universities Press, New York, (1911). APUD: Lacroix, L.; Broersen, L. M.; Feldon, J. & Weiner, I. (2000). Effects of local infusions of dopaminergic drugs into the medial prefrontal cortex of rats on latent inhibition, prepulse inhibition and amphetamine induced activity. *Behav. Brain Res.* 107:111-121.

- BRACHA, H.S, TORREY, E.F., GOTTESMAN, I.I., BIGELOW, L.B., CUNNIFF, C. (1992). Second-trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*. 149:1355-1361.
- BRISTOW, L.J., COOK, G.P., GAY, J.C., KULAGOWSKI, J.J., LANDON, L., MURRAY, F., SAYWELL, K.L., YOUNG, L. HUTSON, P.H. (1996). The Behavioural and Neurochemical Profile of the Putative Dopamine D3 Receptor Agonist (+)-PD 128907, In the Rat. *Neuropharmacol*. 35:285-294.
- BROERSEN, L.M., HEINSBROEK, R.P.W., DE BRUIN, J.P.C., OLIVIER, B. (1996). Effects of local application of dopaminergic drugs into the medial prefrontal cortex of rats on latent inhibition, *Biol. Psychiatry*. 40:1083-1090.
- BUNZOW, J.R., VAN TOL, H.H.M., GRANDY, D.K., ALBERT, P., SALON, J., CHRISTIE, M., MACHIDA, C.A., NEVE, K.A., CIVELLI, O. (1988). Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature (Lond.)*. 336:783-787.
- CAINE, S.B., KOOB, G.F. (1993). Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science*. 260:1814-1816.
- CAINE, S.B., GEYER, M.A., SWERDLOW, N.R. (1995). Effects of D3/D2 dopamine receptor agonists and antagonists on prepulse inhibition of acoustic startle in the rat. *Neuropsychopharmacol*. 12:139-145.
- CARLSON, N.R. (2002). Fisiologia do comportamento. 7 ed. Editora Manolé Ltda. SP. Brasil.
- CASSADAY, H.F., HODGES, H., GRAY, J.A. (1993). The effects of ritanserin, RU 24969 and 8-OH-DPAT on latent inhibition in the rat. *Psychopharmacol*. 7:63-71.
- CHAPERON, F., THIEBOT, M.H. (1996). Effects of dopaminergic D3 receptor preferring ligands on the acquisition of place conditioning in rats. *Behav. Pharmacol*. 7:105-109.



- CLIFFORD, J.J., WADDINGTON, J.L. (1998). Heterogeneity of behavioural profile between three new putative selective D3 dopamine receptor antagonists using an ethologically based approach. *Psychopharmacol.* 136:284-290.
- COUTUREAU, E., LENA, I., DAUGE, V., DI, S.G (2002). The entorhinal cortex-nucleus accumbens pathway and latent inhibition: a behavioral and neurochemical study in rats. *Behav. Neurosci.* 116:95-104
- DALL'OLIO, R., GAGGI, R., VOLTATTORNI, M., TANDA, O., GANDOLFI, O. (2002). Nafadotride administration increases D1 and D1/D2 dopamine receptor mediated behaviors. *Behav. Pharmacol.* 13:633-638.
- DALY, S.A., WADDINGTON, J.L. (1993). Behavioural effects of the putative D-3 dopamine receptor agonist 7-OH-DPAT in relation to other "D2-like" agonists. *Neuropharmacol.* 32:509-510.
- DAMSMA, G., BOTTEMA, T., WESTERINK, B.H., TEPPER, P.G., DIJKSTRA, D., PUGSLEY, T.A., MACKENZIE, R.G., HEFFNER, T.G., WIKSTROM, H. (1993). Pharmacological aspects of R-(+)-7-OH-DPAT, a putative dopamine D3 receptor ligand. *Eur. J. Pharmacol.* 249:R9–R10.
- DAVIS, K.L., KAH, R.S., DAVIDSON, M. (1981). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry.* 148:1474-1486.
- DE FONSECA, F.R., RUBIO, P., MARTIN-CALDERON, J.L., CAINE, S.B., KOOB, G. F., NAVARRO, M. (1995). The dopamine receptor agonist 7-OH-DPAT modulates the acquisition and expression of morphine-induced place preference. *Eur. J. Pharmacol.* 274:47-55.
- DEPOORTERE, R., PERRAULT, G., SANGER, D.J. (1996). Behavioral effects in the rat of the putative dopamine D3 receptor agonist 7-OH-DPAT: comparison with quinpirole and apomorphine. *Psychopharmacol.* 124:231–240.

- DEVOTO, P., COLLU, M., MUNTONI, A.L., PISTIS, M., SERRA, G., GESSA, G.L., DIANA, M. (1995). Biochemical and electrophysiological effects of 7-OH-DPAT on the mesolimbic dopaminergic system. *Synapse*. 20:153-155.
- DIAZ, J., PILON, C., LE FOLL, B., GROS, C., TRILLER, A., SCHWARTZ, J. C., & SOKOLOFF, P. (2000). Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *J. Neurosci*. 20:8677-8684.
- EKMAN, A., NISSBRANDT, H., HEILIG, M., DIJKSTRA, D., ERIKSSON, E. (1998). Central administration of dopamine D3 receptor antisense to rat: effects on locomotion, dopamine release and [3H]spiperone binding. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 358:342-350.
- ELLENBROEK, B.A., BUDDE, S., COOLS, A.R. (1996). Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 75:535-542.
- ELLINWOOD, E.H. Jr. (1968). Amphetamine psychosis. II. Theoretical implications. *Int. J. Neuropsychiatry*. 4:45-54.
- FLEISCHHACKER, W.W. (1999). Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*. 60 (Suppl.12):30-34.
- FRITH, C.D. (1995). The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 10 (Suppl. 3):87-89.
- GAINETDINOV, R.R., SOTNIKOVA, T.D., GREKHOVA, T.V., RAYEVSKY, K.S. (1996). In vivo evidence for preferential role of dopamine D3 receptor in the presynaptic regulation of dopamine release but not synthesis. *Eur. J. Pharmacol*. 308:261-269.
- GILBERT, D.B., MILLAR, J., COOPER, S.J. (1995). The putative dopamine D3 agonist, 7-OH-DPAT, reduces dopamine release in the nucleus accumbens and electrical self-stimulation to the ventral tegmentum. *Brain Res*. 681:1-7.

- GOBERT, A., RIVET, J.M., AUDINOT, V., CISTARELLI, L., SPEDDING, M., VIAN, J., PEGLION, J.L., MILLAN, M.J. (1995). Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by the selective antagonist, (+)-S 14297: II. Both D2 and silent D3 autoreceptors control synthesis and release in mesolimbic, mesocortical and nigrostriatal pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:899-913.
- GOBERT, A., LEJEUNE, F., RIVER, J.M., CISTARELLI, L., MILLAN, M.J. (1996). Dopamine D3 (auto)receptors inhibit dopamine release in the frontal cortex of freely moving rats in vivo. *J. Neurochem.* 66:2209-2212.
- GOTTESMAN, I.I., SHIELDS, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 122:15-30.
- GRACE, A.A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 41:1-24.
- GRAEFF, F.G, GUIMARÃES, F.S. (2001). Fundamentos de Psicofarmacologia. Editora Atheneu. Rio de Janeiro. Brasil.
- GRAY, N.S., HEMSLEY, D.R., GRAY, J.A. (1992). Abolition of latent inhibition in acute, but not chronic, schizophrenics. *Behav. Neurosci. Res.* 1:83–89.
- GRAY, J.A., MORAN, P.M., GRIGORYAN, G., PETERS, S.L., YOUNG, A.M.J., JOSEPH, M.H. (1997). Latent inhibition: the nucleus accumbens connection revisited. *Behav. Brain Res.* 88:27–34.
- GREEN, M.F. (1998). in: Schizophrenia from a Neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness. Allyn and Bacon (Eds.), Needham Heights, MA.
- HEFFNER, T.G. (1995). Neurochemical and functional characterization of the preferentially selective dopamine D3 agonist PD 128907. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:1355–1366.

- HITCHCOCK, J.M., LISTER, S., FISCHER, T.R., WETTSTEIN, J.G. (1997). Disruption of latent inhibition in the rat by the 5-HT<sub>2</sub> agonist DOI: effects of MDL 100,907, clozapine, risperidone and haloperidol. *Behav. Brain Res.* 88:43-49.
- JENTSCH, J.D., REDMOND, DE J.R., ELSWORTH, J.D., TAYLOR, J.R., YOUNGREN, K.D., ROTH, R.H. (1997). Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science.* 277:953-955.
- JESTE, D.V., DEL CARMEN, R., LOHR, J.B., WYATT, R.J. (1985). Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Compr. Psychiatry.* 26:493-503.
- JOSEPH, M.H., PETERS, S.L., MORAN, P.M., GRIGORYAN, G.A., YOUNG, A.M., GRAY, J.A. (2000). Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience.* 101:921-930.
- JOYCE, J.N. (2001). Dopamine D<sub>3</sub> receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs. *Pharmacol. Ther.* 90:231-259.
- KAGAYA, T., YONAGA, M., FURUYA, Y., HASHIMOTO, T., KUROKI, J., NISHIZAWA, Y. (1996). Dopamine D<sub>3</sub> agonists disrupt social behavior in rats. *Brain Res.* 721:229-232.
- KERWIN, R.W. (1994). The new atypical antipsychotics. A lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenia research. *Br. J. Psychiatry.* 164:141-148.
- KETY, S.S. (1976). Studies designed to disentangle genetic and environmental variables in schizophrenia: some epistemological questions and answers. *Am. J. Psychiatry.* 133:1134-1137.

- KHROYAN, T.V., BAKER, D.A., NEISEWANDER, J.L. (1995). Dose-dependent effects of the D3-preferring agonist 7-OH-DPAT on motor behaviors and place conditioning. *Psychopharmacol.* 122:351-357.
- KILLCROSS, A.S., DICKINSON, A., ROBBINS, T.W. (1994). Amphetamine induced disruptions of latent inhibition are reinforcer mediated: implications for animal models of schizophrenic attentional dysfunction. *Psychopharmacol.* 115:185–195.
- KLING-PETERSEN, T., LJUNG, E., SVENSSON, K. (1994). The preferential dopamine autoreceptor antagonist (+)-UH232 antagonizes the positive reinforcing effects of cocaine and d-amphetamine in the ICSS paradigm. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 49:345-351.
- KLING-PETERSEN, T., LJUNG, E., AND SVENSSON, K. (1995). Effects on locomotor activity after local application of D3 preferring compounds in discrete areas of the rat brain. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 102:209-220.
- LACROIX, L., BROERSEN, L. M., FELDON, J. AND WEINER, I. (2000). Effects of local infusions of dopaminergic drugs into the medial prefrontal cortex of rats on latent inhibition, prepulse inhibition and amphetamine induced activity. *Behav. Brain Res.* 107:111-121.
- LANDWEHRMEYER, B., MENGOD, G., PALACIOS, J.M. (1993). Dopamine D3 receptor mRNA and binding sites in human brain. *Mol. Brain Res.* 18: 187–192.
- LEDOUX, J.E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2:191-197.
- LENT, R. (2001). Cem bilhões de neurônios. Editora Atheneu. Rio de Janeiro. Brasil.
- LEVANT, B. (1997). The D<sub>3</sub> Dopamine Receptor: Neurobiology and Potential Clinical Relevance. *Pharmacol. Rev.* 49:231-252.
- LEVANT, B., VANSELL, N.R. (1997). *In vivo* occupancy of D2 dopamine receptors by nafadotride. *Neuropsychopharmacol.* 17:67–71.

- LEVANT, B., GRIGORIADIS, D.E., DE SOUZA, E.B. (1992). Characterization of [3H]quinpirole binding to D2-like dopamine receptors in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 262:929–935.
- LEVANT, B., GRIGORIADIS, D.E., DE SOUZA, E.B. (1993). [3H]Quinpirole binding to putative D2 and D3 dopamine receptors in rat brain and pituitary gland: a quantitative autoradiographic study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 264:991–1001.
- LEVANT, B., GRIGORIADIS, D.E., DE SOUZA, E.B. (1995). Relative affinities of dopaminergic drugs at D2 and D3 dopamine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 278:243–247.
- LIDDLE, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry.* 151:145-151.
- LIDDLE, P.F., BARNES, T.R., MORRIS, D., HAQUE, S. (1989). Three symptoms in chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 155:119-122.
- LIDOW, M.S., SONG, Z.M., CASTNER, S.A., ALLEN, P.B., GREENGARD, P., GOLDMAN-RAKIC, P.S. (2001). Antipsychotic treatment induces alterations in dendrite- and spine-associated proteins in dopamine-rich areas of the primate cerebral cortex. *Biol. Psychiatry.* 49:1–12.
- LUBOW, R.E. (1973). Latent inhibition. *Psychol. Bull.* 79:398-407.
- LUBOW, R.E. (1997). Latent inhibition as a measure of learned inattention: some problems and solutions. *Behav. Brain Res.* 88:75–83.
- LUBOW, R.E., MOORE, A.U. (1959). Latent inhibition: the effect of non-reinforced preexposure to the conditional stimulus. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52:416-419.
- LUBOW, R.E., GEWIRTZ, J.C. (1995). Latent inhibition in humans: data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychol. Bull.* 117:87–103.
- MANSOUR, A., MEADOR-WOODRUFF, J.H., BUNZOW, J.R., CIVELLI, O., AKIL, H., WATSON, S.J. (1990). Localization of dopamine D2 receptor mRNA and D1

- and D2 receptor binding in the rat brain and pituitary: an in situ hybridization-receptor autoradiographic analysis. *J. Neurosci.* 10:2587-600.
- MATTINGLY, B.A., CAUDILL, A., ABEL, M. (2001). Differential effects of 7-OH-DPAT on the development of behavioral sensitization to apomorphine and cocaine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 68:417-426.
- MELTZER, H.Y. (1989). Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol.* 99 Suppl:S18-27.
- MELTZER, H.Y., STAHL, S.M. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 2:19-76.
- MIRSKY, A.F., DUNCAN, C.C. (1986). Etiology and expression of schizophrenia: neurobiological and psychosocial factors. *Annu. Rev. Psychol.* 37:291-319.
- MIZOGUCHI, K., YUZURIHARA, M., ISHIGE, A., SASAKI, H., CHUI, D.H., TABIRA, T. (2000). Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *J. Neurosci.* 20:1568-1574.
- MONSMA, F.J.JR, MAHAN, L.C., MCVITTIE, L.D., GERFEN, C.R., SIBLEY, D.R. (1990). Molecular cloning and expression of a D1 receptor linked to adenylyl cyclase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87:6723-6727.
- MOSER, P.C., HITCHCOCK, J.M., LISTER, S., MORAN, P.M. (2000). The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 33:275-307.
- NUECHTERLEIN, K.H., DAWSON, M.E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 10:300-312.
- OLDS, J., MILNER, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 7:419-427.

- PARNAS, J. (1999). From predisposition to psychosis: Progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 395:20-29.
- PATEL, J., TROUT, S.J., PALIJ, P., WHELPTON, R., KRUK, Z.L. (1995). Biphasic inhibition of stimulated endogenous dopamine release by 7-OH-DPAT in slices of rat nucleus accumbens. *Br. J. Pharmacol.* 115:421-426.
- POWERS, R.E. (1999). The neuropathology of schizophrenia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58:679-90.
- PRALONG, E., MAGISTRETTI, P., STOOP, R. (2002). Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog. Neurobiol.* 67:173-202.
- PUGSLEY, T.A., DAVIS, M.D., AKUNNE, H.C., MACKENZIE, R.G., SHIH, Y.H., DAMSMA, G., WIKSTROM, H., WHETZEL, S.Z., GEORGIC, L.M., COOKE, L.W. *et al.* (1995). Neurochemical and functional characterization of the preferentially selective dopamine D3 agonist PD 128907. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:1355-1366.
- RASCLE, C., MAZAS, O., VAIVA, G., TOURNANT, M., RAYBOIS, O., GOUDEMANT, M., THOMAS, P. (2001). Clinical features of latent inhibition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 51:149–161.
- REAVILL, C., TAYLOR, S. G., WOOD, M. D., ASHMEADE, T., AUSTIN, N. E., AVENELL, K. Y., BOYFIELD, I., BRANCH, C. L., CILIA, J., COLDWELL, M. C., HADLEY, M. S., HUNTER, A. J., JEFFREY, P., JEWITT, F., JOHNSON, C. N., JONES, D. N., MEDHURST, A. D., MIDDLEMISS, D. N., NASH, D. J., RILEY, G. J., ROUTLEDGE, C., STEMP, G., THEWLIS, K. M., TRAIL, B., VONG, A. K., & HAGAN, J. J. (2000). Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D3 receptor antagonist, SB-277011-A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294:1154–1165.



- RICHTAND, N.M., WOODS, S.C., BERGER, S.P., STRAKOWSKI, S.M. (2001). D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25:427-443.
- RIVET, J.M., AUDINOT, V, GOBERT, A., PEGLION, J.L., MILLAN, M.J. (1994). Modulation of mesolimbic dopamine release by the selective dopamine D3 receptor antagonist, (+)-S 14297. *Eur. J. Pharmacol.* 265:175-177.
- RODGERS, R.J., JOHNSON, N.J., CHAMPION, A.J., MILLS, S. (1996). Modulation of plus-maze behaviour in mice by the preferential D3-receptor agonist 7-OH-DPAT. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54:79-84.
- RUOB, C., ELSNER, J., WEINER, I., FELDON, J. (1997). Amphetamine-induced disruption and haloperidol-induced potentiation of latent inhibition depend on the nature of the stimulus. *Behav. Brain Res.* 88:35-41.
- RUOB, C., WEINER, I., FELDON, J. (1998). Haloperidol-induced potentiation of latent inhibition: Interaction with parameters of conditioning. *Behav. Pharmacol.* 9:245-253.
- SAUTEL, F., GRIFFON, N., SOKOLOFF, P., SCHWARTZ, J.C., LAUNAY, C., SIMON, P., COSTENTIN, J., SCHOENFELDER, A., GARRIDO, F., MANN, A., AND WERMUTH, C.G. (1995). Nafadotride, a potent preferential dopamine D3 receptor antagonist, activates locomotion in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:1239-1246.
- SCHMAJUK, N.A., GRAY, J.A., LAM, Y.W. (1996). Latent inhibition: a neural network approach. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Proc.* 22:321-349.
- SCHMAJUK, N.A., COX, L., GRAY, J.A. (2001). Nucleus accumbens, entorhinal cortex and latent inhibition: a neural network model. *Behav. Brain Res.* 118:123-141.
- SCHULTZ, S.K., ANDREASEN, N. C. (1999). *Schizophrenia. Lancet.* 353:1421-1430.

- SCHWARTZ, J.C., DIAZ, J., PILON, C., SOKOLOFF, P. (2000). Possible implications of the dopamine D3 receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res. Rev.* 31:277-287.
- SEEMAN, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse.* 1:133-152.
- SEEMAN, P., GRIGORIADIS, D.E. (1987). Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochem. Int.* 10:1-25.
- SEEMAN, P., VAN TOL, H.H. (1994). Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 15:264-270.
- SHAFER, R.A., LEVANT, B. (1998). The D3 dopamine receptor in cellular and organismal function. *Psychopharmacol.* 135:1-16.
- SOBRIAN, S.K., JONES, B .L., VARGHESE, S., HOLSON, R.R. (2003). Behavioral response profiles following drug challenge with dopamine receptor subtype agonists and antagonists in developing rat. *Neurotoxicol. Teratol.* 25:311-328.
- SOKOLOFF, P., GIROS, B., MARTRES, M.P., BOUTHENET, M.L., SCHWARTZ, J.C. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature (Lond.).* 347:146-151.
- SPANAGEL, R., WEISS, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci.* 22:521-527.
- STAHLE, L., UNGERSTEDT, U. (1990). Yawning and suppression of exploration induced by dopamine agonists: no relation to extracellular striatal levels of dopamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35:201-209.
- STOREY, V.J., MIDDLEMISS, D.N., REAVILL, C. (1995). Effect of haloperidol and (-)-sulpiride on dopamine agonist-induced hypoactivity. *Neuropharmacol.* 34:449-455.

- SUDDATH, R.L., CHRISTISON, G.W., TORREY, E.F., CASANOVA, M.F., WEINBERGER, D.R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 322:789-794.
- SVENSSON, K., CARLSSON, A., HUFF, R.M., KLING-PETERSEN, T., WATERS, N. (1994). Behavioral and neurochemical data suggest functional differences between dopamine D2 and D3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 263:235-243.
- TARRASCH, R., WEINER, I., RAWLINS, J.N.P., FELDON, J. (1992). Distribution of latent inhibition by interrupting the subicular input to nucleus accumbens and its antagonism by haloperidol. *J. Psychopharmacol.* 6:111-111.
- THORN, L., ASHMEADE, T.E, STOREY, V.J., ROUTLEDGE, C., REAVILL, C. (1997). Evidence to suggest that agonist modulation of hyperlocomotion is via post-synaptic dopamine D2 or D3 receptors. *Neuropharmacol.* 36:787-792.
- TRIMBLE, K.M., BELL, R., KING, D.J. (1997). Enhancement of latent inhibition in the rat by the atypical antipsychotic agent remoxipride. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56:809-816.
- TRIMBLE, K.M., BELL, R., KING, D.J. (1998). Enhancement of latent inhibition in the rat at a high dose of clozapine. *J. Psychopharmacol.* 12:215-219
- TURGEON, S.M., AUERBACH, E.A., DUNCAN-SMITH, M.K., GEORGE JR., GRAVES, W.W. (2000). The delayed effects of DTG and MK-801 on latent inhibition in a conditioned taste-aversion paradigm. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66:533-539.
- WADDINGTON, J.L., LANE, A., LARKIN, C., O'CALLAGHAN, E. (1999). The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol. Psychiatry.* 46:31-39.

- WALDER, D.J., WALKER, E.F., LEWINE, R.J. (2000). Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 48:1121-1132.
- WATERS, N., SVENSSON, K., HAADSMA-SVENSSON, S.R., SMITH, M.W., CARLSSON, A. (1993). The dopamine D3-receptor: a postsynaptic receptor inhibitory on rat locomotor activity. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 94:11-19.
- WEBSTER, R.A. (2001a). Dopamine. In: Neurotransmitters, Drugs and Brain Function. Roy Webster (editor). Wiley and Sons Ltd. (NY) pp 137-162.
- WEBSTER, R.A. (2001b). Schizophrenia. In: Neurotransmitters, Drugs and Brain Function. Roy Webster (editor). Wiley and Sons Ltd. (NY) pp 351-374.
- WEINBERGER, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 44:660-669.
- WEINER, D.M., BRANN, M.R. (1989). The distribution of a dopamine D2 receptor mRNA in rat brain. *FEBS Lett.* 253:207-213.
- WEINER, I. (1990). Neural substrates of latent inhibition: The switching model. *Psychol. Bull.* 108:443-461.
- WEINER, I. (2003). The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacol.* 169:257-297.
- WEINER, I., FELDON, J. (1992). Phencyclidine does not disrupt latent inhibition in rats: implications for animal models of schizophrenia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42:625-631.
- WEINER, I., FELDON, J. (1997). The switching model of latent inhibition: An update of neural substrates. *Behav. Brain Res.* 88:11-25.

- WEINER, I., SHADACH, E., TARRASCH, R., KIDRON, R., FELDON, J. (1996). The latent inhibition model of schizophrenia: further validation using the atypical neuroleptic, clozapine. *Biol. Psychiatry*. 40:834-843.
- WEINER, I., SHADACH, E., BARKAI, R., FELDON, J. (1997). Haloperidol- and clozapine-induced enhancement of latent inhibition with extended conditioning: implications for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Neuropsychopharmacol.* 16:42-50.
- WIDMAN, L.P., BURKE, W.J., PFEIFFER, R.F., MCARTHUR-CAMPBELL, D. (1997). Use of clozapine to treat levodopa-induced psychosis in Parkinson's disease: retrospective review. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 10:63-66.
- YAMADA, S., YOKOO, H., NISHI, S. (1994). Differential effects of dopamine agonists on evoked dopamine release from slices of striatum and nucleus accumbens in rats. *Brain Res.* 648:176-179.

## APÊNDICE

**Figura 4:** Número de cruzamentos (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os cinco intervalos de tempo após o tratamento farmacológico.

\*Denota diferença significativa entre os grupos tratados e o grupo salina ( $p < 0,05$ ).

**Figura 5:** Número de cruzamentos (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os períodos de habituação e tratamento farmacológico. <sup>abcd</sup>As médias seguidas de pelo menos uma mesma letra da mesma cor são iguais entre si (Duncan;  $p < 0,05$ ).  $\blacktriangledown$  Denota o momento da administração da droga ou salina.

**Figura 7:** Número de levantamentos (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os cinco intervalos de tempo após o tratamento farmacológico. \*Denota diferença significativa entre os grupos tratados e o grupo salina ( $p < 0,01$ ).

**Figura 8:** Número de levantamentos (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os períodos de habituação e tratamento farmacológico. <sup>abcd</sup>As médias seguidas de pelo menos uma mesma letra da mesma cor são iguais entre si (Duncan;  $p < 0,05$ ).  $\blacktriangledown$  Denota o momento da administração da droga ou salina.

**Figura 10:** Tempo de autolimpeza (média  $\pm$  EPM) dos grupos salina, 7-OH-DPAT 0,1 mg e 7-OH-DPAT 1,0 mg durante os cinco intervalos de tempo após o tratamento farmacológico.

\*Denota diferença significativa entre os grupos tratados e o grupo salina ( $p < 0,05$ ).