

Minicurso: **Modelos Animais de Psicopatologias**

Ministrantes: Profa. Dra. Amanda Ribeiro de Oliveira – DPsi - UFSCar

Dr. Adriano Edgar Reimer – FFCLRP - USP

Conteúdo das aulas:

1ª aula: Noções básicas de neuroanatomia, neurofisiologia e psicofarmacologia

2ª aula: Modelos animais de ansiedade

3ª aula: Modelos animais de depressão

4ª aula: Modelos animais de esquizofrenia

O presente minicurso tem como objetivo apresentar e discutir os avanços e limitações do uso de diferentes modelos animais em psicopatologia. Os modelos animais são preparações experimentais desenvolvidas em uma espécie com a finalidade de estudar fenômenos que ocorrem em outras espécies. A utilização de modelos animais de psicopatologias constitui importante ferramenta para a avaliação dos substratos biológicos subjacentes a transtornos mentais tanto em pesquisas que tentam buscar um melhor entendimento da fisiopatologia como em ensaios que buscam novas alternativas de tratamentos psicofarmacológicos.

Considerando a dificuldade de modelar funções psicológicas complexas em animais de laboratório, não é surpresa a constatação de que não existem modelos inteiramente satisfatórios de psicopatologias. De qualquer forma, existem critérios de validação que tentam aferir em que medida determinado teste/protocolo experimental pode ser aceito como modelo de determinada psicopatologia. Três critérios de validade para modelos animais são utilizados atualmente e podem ser assim entendidos: 1. Validade de face ou de analogia, que diz respeito ao grau de semelhança entre o comportamento do animal analisado no modelo e as manifestações clínicas (sintomas) da psicopatologia em humanos; 2. Validade preditiva, que refere-se a semelhanças na resposta ao tratamento, ou seja, considera a capacidade do modelo de prever efeitos de fármacos na clínica; 3. Validade de homologia ou de constructo teórico, que leva em consideração a similaridade entre os mecanismos de indução e os sistemas envolvidos na psicopatologia e na medida observada no animal sendo dependente do grau de homologia entre a patologia e o comportamento avaliado. Em geral, os modelos animais de

psicopatologia em uso variam no grau em que satisfazem a cada um dos três critérios de validade. A escolha depende da conveniência, custo, viabilidade, tendo sempre em conta os objetivos do estudo.

Para o desenvolvimento de modelos animais de psicopatologias foram importantes as contribuições vindas da Psicologia Experimental e da Etologia, que juntas forneceram as bases para o surgimento da chamada Análise Etoexperimental do Comportamento. A Psicologia Experimental enfatiza o estudo da aprendizagem no animal de laboratório e iniciou-se com os labirintos utilizados por Lashley e outros experimentalistas. Na sequência são muito importantes as contribuições de Ivan Pavlov e colaboradores, com o condicionamento clássico/respondente, e de Frederick B. Skinner e colaboradores, com o condicionamento operante/instrumental. A Etologia traz a abordagem biológica no estudo do comportamento, enfatizando o estudo de padrões relativamente estáveis de comportamento (comportamento inato), característicos de cada espécie. Nesse sentido, muito importantes são as contribuições de Charles Darwin que mostraram que características comportamentais têm determinação inata, sofrendo evolução assim como as demais características biológicas. Posteriormente destacam-se Karl Von Frisch, Konrad Lorenz e Nikko Tinbergen, que fundam a etologia e introduzem a observação sistemática do comportamento. Na Psicobiologia e nas Neurociências Comportamentais, adota-se muitas vezes o que passou a ser chamado de Análise Etoexperimental do Comportamento, na qual há o reconhecimento da complementaridade dos aspectos inatos e adquiridos do comportamento combinando, então, métodos e conceitos derivados da Psicologia Experimental e da Etologia. Foram importantes, nesse sentido, os trabalhos de R.C. Bolles, apontando a existência de predisposições inatas para a aprendizagem, que possuem evidente valor adaptativo.

Com relação à ansiedade, os modelos animais podem ser didaticamente divididos, por exemplo, de acordo com o tipo de estímulo aversivo utilizado. Existem testes que utilizam estímulos naturalmente aversivos para o sujeito (incondicionados), como a exposição a um predador ou um agressor da mesma espécie, o teste do labirinto em cruz elevado e o campo aberto. Em outros, utiliza-se estímulos aversivos condicionados, ou seja, que adquiriram propriedades aversivas por associação com estímulos dolorosos ou desagradáveis. Como medidas de medo condicionado pode-se avaliar o tempo de congelamento, potencialização da resposta de sobressalto, dentre outros. No teste de exposição ao predador, a exposição de roedores aos seus predadores naturais elicia congelamento motor, comportamentos de esquiva e elementos de avaliação de risco. Em laboratório, um dos testes de medo incondicionado mais utilizados para estudo do medo/ansiedade é o teste do labirinto em cruz elevado (LCE).

O LCE é um aparato com dois braços abertos e dois fechados, que se cruzam, elevados a certa distância do solo. Constitui um teste para a medida de categorias comportamentais que refletem o conflito entre explorar ambientes desconhecidos e evitar situações potencialmente perigosas. Além de detectar efeitos de drogas ansiolíticas e ansiogênicas, o LCE tem se mostrado bastante útil no entendimento das bases biológicas das emoções e tem também contribuído para a compreensão dos mecanismos associados a vários subtipos de transtornos de ansiedade, como ansiedade generalizada, fobia e estresse pós-traumático. O campo aberto, outro teste utilizado para avaliação das respostas defensivas incondicionadas, consiste na medição de comportamentos eliciados após a introdução do sujeito em um espaço novo e aberto do qual não pode escapar devida uma parede ao redor. Neste modelo pode-se avaliar o índice de ansiedade do animal, já que existe um antagonismo entre a tendência para explorar e ao mesmo tempo para evitar esse novo ambiente. A estimulação elétrica estruturas do sistema encefálico de aversão de ratos induz de modo progressivo respostas de alerta, congelamento e fuga. No alerta, o animal interrompe qualquer atividade em curso, passando a dirigir sua atenção para o ambiente. O congelamento é caracterizado por uma imobilidade tensa acompanhada de aumento das frequências respiratória e cardíaca. Já na fuga, o animal interrompe a imobilidade e engaja-se em um comportamento caracterizado por saltos e corrida. Transposta para a condição avaliada na clínica, a resposta de fuga estaria relacionada ao transtorno do pânico. Assim, drogas utilizadas para o tratamento desta patologia tendem a diminuir a incidência da fuga. O condicionamento aversivo clássico é reconhecido como modelo para investigação dos mecanismos neurobiológicos do medo em diversas espécies e para entendimento das raízes biológicas dos distúrbios associados ao medo em humanos. Durante a aquisição do medo condicionado, um estímulo inicialmente neutro é pareado a um estímulo aversivo e adquire as propriedades aversivas deste, sendo então denominado estímulo condicionado (CS). Durante a expressão, o estímulo condicionado é apresentado sozinho e passa a provocar respostas condicionadas de medo. Tais estados relacionados à ansiedade são avaliados por meio de análise comportamental das resposta de sobressalto e congelamento, por exemplo. A amplitude da resposta de sobressalto para um estímulo acústico em ratos pode ser aumentada por meio da apresentação de um estímulo condicionado (ex. luz) que tenha sido previamente pareado com um estímulo aversivo, como choques nas patas. Tal fenômeno é denominado "potencialização da resposta de sobressalto pelo medo", e tem sido reproduzido utilizando-se estímulos condicionados acústico, visual ou contextual, com o sobressalto sendo provocado tanto por um som forte quanto por um jato de ar. Outro indicador de medo em animais é o comportamento de congelamento, que consiste em um

padrão comportamental complexo e coordenado, caracterizado pela ausência de todos os movimentos corporais, exceto movimentos respiratórios. Medidas diretas de congelamento a estímulos condicionados discretos começaram a ser efetuadas no final da década de 1970, e são amplamente utilizadas hoje em dia.

Inúmeros modelos animais de depressão são baseados nas modificações comportamentais induzidas por exposição aguda ou crônica a diferentes estressores. No teste do desamparo aprendido, por exemplo, animais submetidos a uma série de choques inescapáveis nas patas passam a apresentar déficit de aprendizado em uma nova situação em que os choques poderiam ser evitados. Tal alteração é revertida com tratamento crônico com antidepressivos. Outros modelos empregados, e que guardam semelhança com o desamparo aprendido, são o teste do nado forçado e o teste de suspensão pela cauda. Neles, roedores são submetidos a um período de nado forçado ou são suspensos pela cauda, (situações de estresse inescapáveis) e verifica-se a latência para a imobilidade e o tempo total de imobilidade. Tratamentos com antidepressivos diminuem o tempo de imobilidade e aumentam a latência para a imobilidade. Outro modelo, o da bulbectomia olfatória, consiste na destruição cirúrgica dos bulbos olfatórios. Induz alterações comportamentais, neuroquímicas, neuroendócrinas e neuroimunes, semelhantes às observadas em pacientes com depressão. Há, entretanto certa dificuldade de compreender a base neuroanatômica e fisiopatológica para a resposta das alterações comportamentais observadas e sua correlação com a depressão. Nos últimos anos, o emprego de exposição repetida a estressores incontroláveis moderados vem recebendo maior aceitação (estresse crônico). O modelo de estresse crônico variável é baseado em modificações comportamentais induzidas por exposição a diferentes tipos de estressores (ruído branco intermitente, superpopulação, agitação horizontal, isolamento social, privação de água, hipóxia, alteração do regime claro/escuro, entre outros) por períodos de 7-21 dias. Após tal estresse pode-se verificar alterações comportamentais relacionadas a vários sintomas de depressão, por exemplo, anedonia, hipolocomoção, facilitação da ocorrência de comportamento passivo em resposta a um estressor posterior, e aumento de comportamentos relacionados ao medo/ansiedade. Tais alterações induzidas pelo estresse são revertidas por tratamento crônico com antidepressivos. Aspectos importantes que fazem do estresse crônico variável um modelo animal de depressão atrativo são que as condições indutoras são simulações relativamente realísticas dos estresses da vida cotidiana.

A complexidade da esquizofrenia dificulta o desenvolvimento de modelos animais satisfatórios para esse transtorno. Os modelos existentes permitem o estudo de pontos específicos da esquizofrenia, e não da patologia de maneira geral. A validade de muitos dos

modelos existentes repousa, quase unicamente, no critério de validade preditiva. Um dos primeiros modelos animais para detectar efeitos de antipsicóticos foi o teste de esquiva condicionada. Neste modelo, ratos aprendem a cruzar um compartimento, em resposta a um estímulo sinalizador (som ou luz), para evitar um choque nas patas. O tratamento com antipsicóticos leva o animal a ignorar o estímulo sinalizador, embora ainda seja capaz de fugir em resposta ao choque. Esse efeito de inibir a esquiva, mas não a fuga, é típico desta classe de drogas, e guarda certa semelhança com o estado de indiferença que voluntários sadios apresentam após receberem antipsicóticos. Outro teste utilizado para estudo da esquizofrenia é o bloqueio da hiperatividade e de estereotipias induzidas por fármacos que aumentam a neurotransmissão dopaminérgica. Temos ainda o teste de catalepsia, que visa observar o tempo de manutenção de posições não anatômicas em roedores após o tratamento com antipsicóticos. No entanto, esse efeito decorre do bloqueio de receptores dopaminérgicos no estriado, e corresponderia aos efeitos adversos motores observados em humanos tratados com esses fármacos. Algumas abordagens mais recentes têm procurado desenvolver modelos que permitam explorar aspectos mais circunscritos da esquizofrenia, como déficits do processamento de informação. No teste da inibição pré-pulso, a apresentação de um pulso de pequena intensidade antes da apresentação de um estímulo sonoro de maior intensidade, que causa resposta de sobressalto, faz com que essa resposta seja inibida. Em pacientes esquizofrênicos, e em ratos tratados com drogas que aumentam a dopamina, a inibição pré-pulso é rompida, sendo que os antipsicóticos revertem esse déficit na inibição pré-pulso. Tal efeito é paralelo à ação do fármaco em melhorar o déficit de atenção em pacientes esquizofrênicos. No teste de inibição latente avalia-se o efeito deletério sobre a aquisição do condicionamento clássico provocado pela pré-exposição ao futuro estímulo condicionado. A inibição latente também está alterada em esquizofrênicos e é rompida em animais de laboratório tratados com drogas que aumentam a dopamina. Ponto positivo desses dois últimos modelos animais é que métodos muito semelhantes podem ser usados em humanos.

De forma geral, temos que os modelos animais de psicopatologias são úteis na pesquisa em psicologia/psiquiatria, fornecendo informações sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos transtornos mentais e favorecendo o desenvolvimento de novas opções de tratamento. Apesar disso, a complexidade dos transtornos mentais limita o alcance do que é possível reproduzir nos modelos animais sendo a busca de melhores modelos animais de psicopatologias é tarefa constante nessa área de pesquisa.

## **Referências**

- Brandão ML. Psicofisiologia. Editora Atheneu, São Paulo, 2012.
- Graeff FG, Guimarães FS. Fundamentos de psicofarmacologia. Editora Atheneu, São Paulo, 2012.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2012.