

# EFEITO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS E ATÍPICOS SOBRE DÉFICIT DE MEMÓRIA DE TRABALHO INDUZIDO POR MK801 EM CAMUNDONGOS

Bessa, MM<sup>1\*</sup>; Menezes, CB<sup>1</sup>; Herrmann, AP<sup>1,2</sup>; Linck, VM<sup>1,2</sup>; Elisabetsky, E<sup>1,2</sup>

1 Laboratório de Etnofarmacologia, UFRGS – Sarmiento Leite 500/202, Porto Alegre – RS

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, PPG-Bioquímica/UFRGS – Ramiro Barcelos 2600, Porto Alegre – RS

\*likabessa@gmail.com



## Introdução

- A esquizofrenia é uma desordem psiquiátrica crônica e debilitante caracterizada por um grupo heterogêneo de sintomas, incluindo sintomas positivos, negativos e déficits cognitivos<sup>1</sup>;
- Embora o comprometimento da memória de trabalho seja um dos déficits cognitivos mais relevantes para o prejuízo do cotidiano de pacientes esquizofrênicos<sup>2</sup>, o efeito de antipsicóticos sobre esse déficit é pouco documentado;
- Os antipsicóticos mais novos (atípicos) surgiram no mercado com alegadas vantagens sobre os anteriores, incluindo melhor eficácia para sintomas positivos, negativos (que pouco respondiam aos típicos) e cognitivos<sup>3</sup>;
- A melhora cognitiva ainda é questionável até mesmo com os novos antipsicóticos, com resultados de ensaios clínicos controversos e estudos pré-clínicos escassos<sup>4</sup>;
- Relevantes para o estudo da esquizofrenia e de antipsicóticos - entre os modelos experimentais - a hipofunção dos receptores glutamatérgicos NMDA (induzida farmacologicamente) leva a quadros psicóticos que muito se assemelham à doença, reproduzindo sintomas positivos e negativos, além do déficit cognitivo<sup>5</sup>;
- Em roedores, hipofunção glutamatérgica em receptores NMDA induz correlatos de tais sintomas.

## Resultado

- Dos antipsicóticos estudados, apenas sulpirida e risperidona apresentaram efeito benéfico sobre o déficit de memória de trabalho induzido por antagonista de receptores NMDA (Fig 2);
- Clozapina, além de não prevenir o déficit de memória de trabalho induzido por MK801, causou prejuízo na memória de trabalho mesmo na ausência de antagonista glutamatérgico (Fig 1);
- O déficit de memória de trabalho induzido por MK801 tem valor de construto, uma vez que se acredita que o déficit cognitivo em esquizofrenia está associado a uma hipofunção glutamatérgica em córtex pré-frontal<sup>6</sup>; no entanto o valor preditivo desse modelo animal ainda não está claro.
- Considerando o alto custo do uso de antipsicóticos atípicos<sup>7</sup> e as dúvidas quanto a sua eficácia em déficits cognitivos em esquizofrênicos, estudos pré-clínicos, como esse, podem contribuir para uma melhor compreensão do valor de diferentes antipsicóticos na melhora cognitiva de pacientes esquizofrênicos;
- Portanto, estudos mais abrangentes - com uma maior faixa de dose, outras drogas antipsicóticas usadas na clínica, além de maior tempo de tratamento - são desejáveis.

## Conclusão

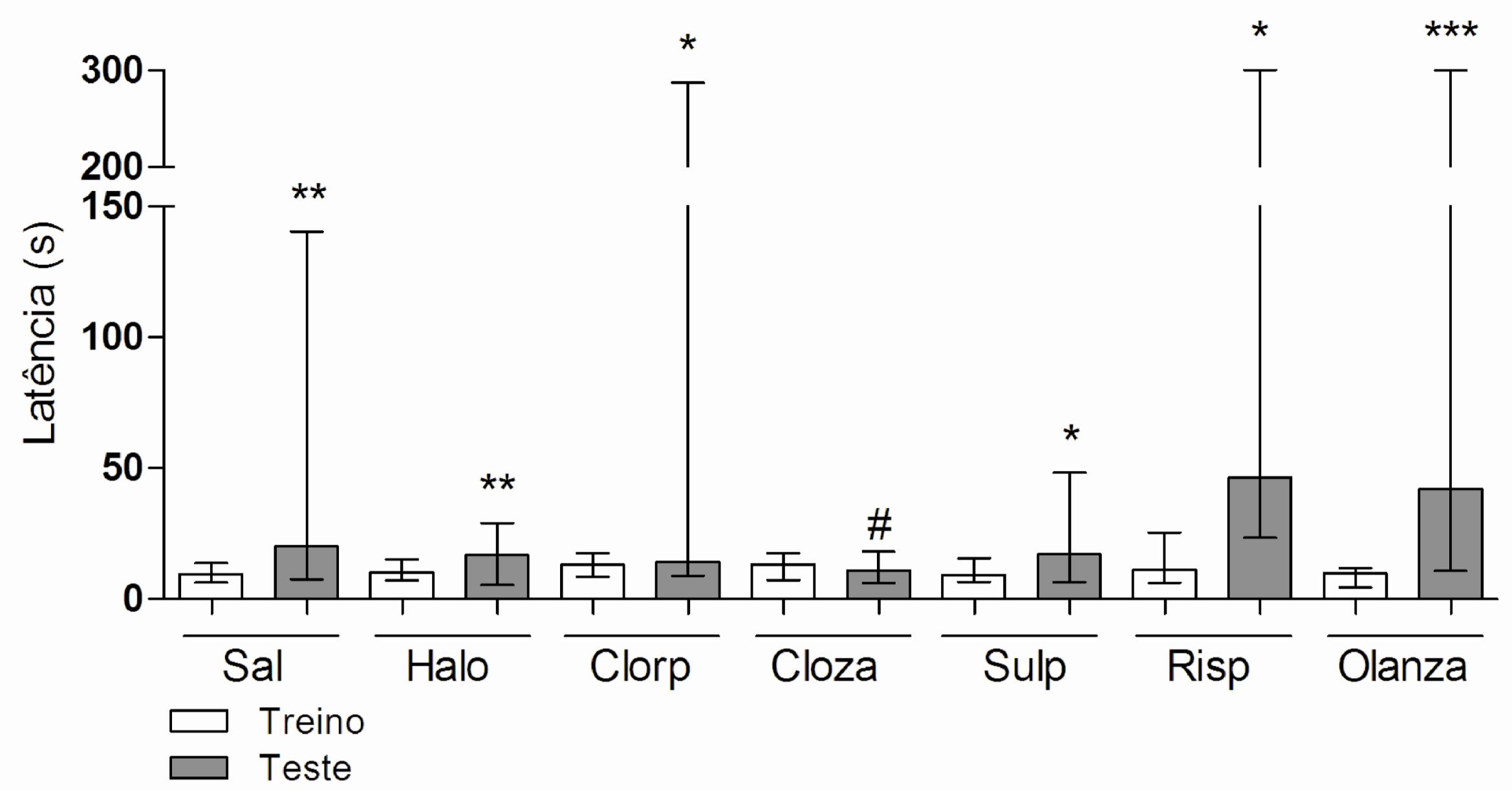


Fig 1: Efeito dos antipsicóticos sobre memória de trabalho. Dados expressos em mediana ± intervalo interquartil. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001, comparado com o respectivo treino; Wilcoxon. #p<0,05, comparado ao teste do controle (sal); Kruskal-Wallis/Mann Whitney.

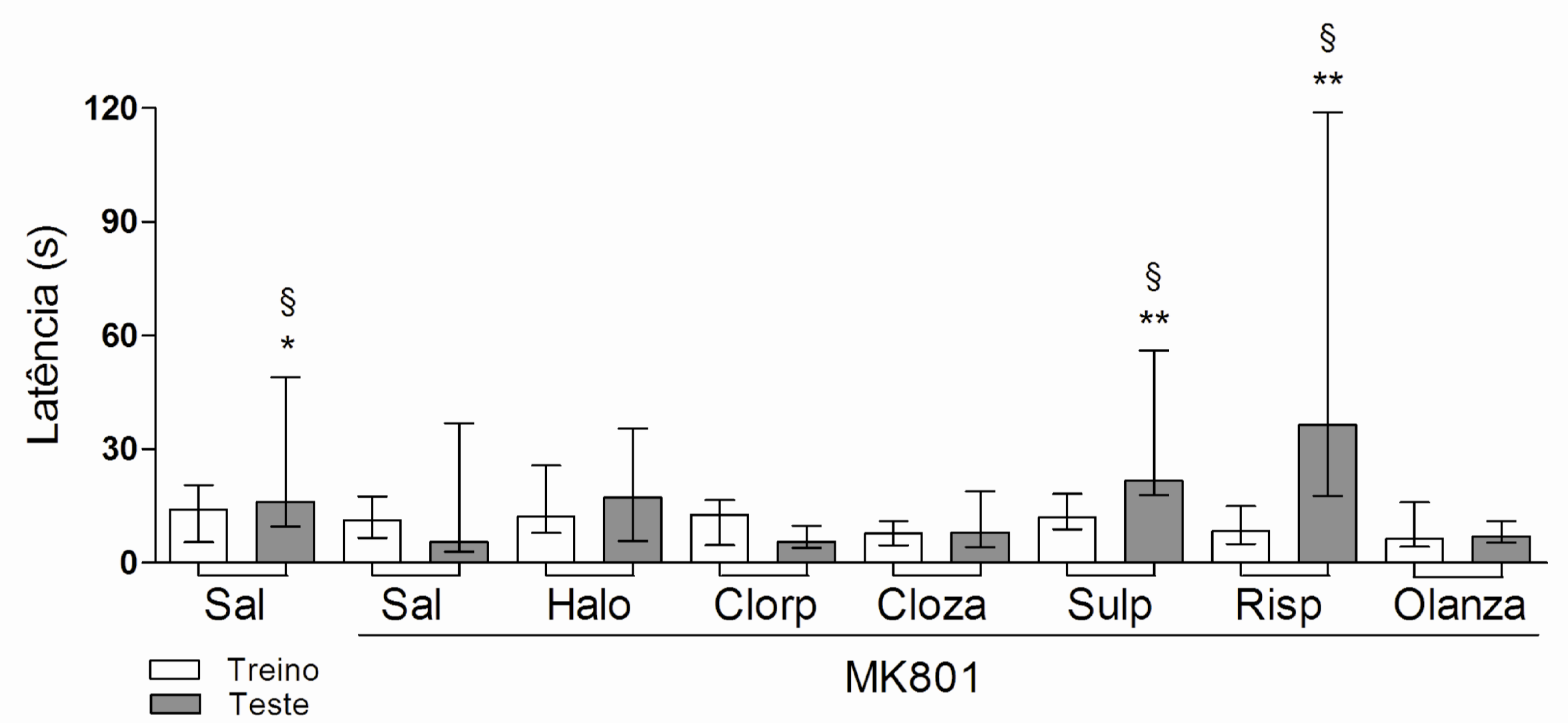


Fig 2: Efeito dos antipsicóticos sobre o déficit de memória de trabalho induzido por MK801. Dados expressos em mediana ± intervalo interquartil. \*p<0,05; \*\*p<0,01, comparado com o respectivo treino; Wilcoxon. §p<0,05, comparado ao teste do controle amnésico (sal/MK801); Kruskal-Wallis/Mann Whitney.

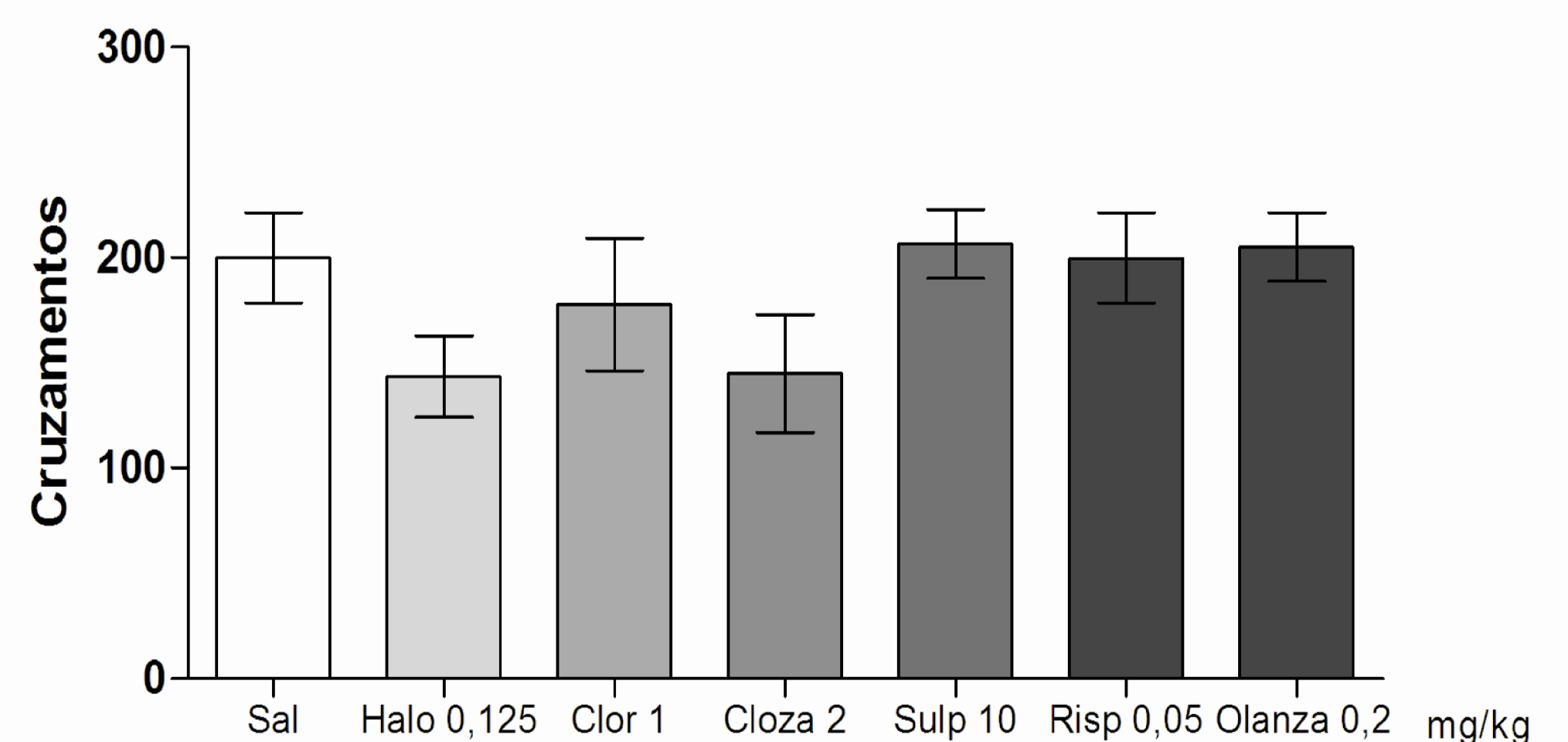


Fig 3: Locomoção avaliada durante 10 min em caixa de atividade locomotora. ANOVA/SNK. Dados expressos em média ± erro padrão da média.

## Metodologia

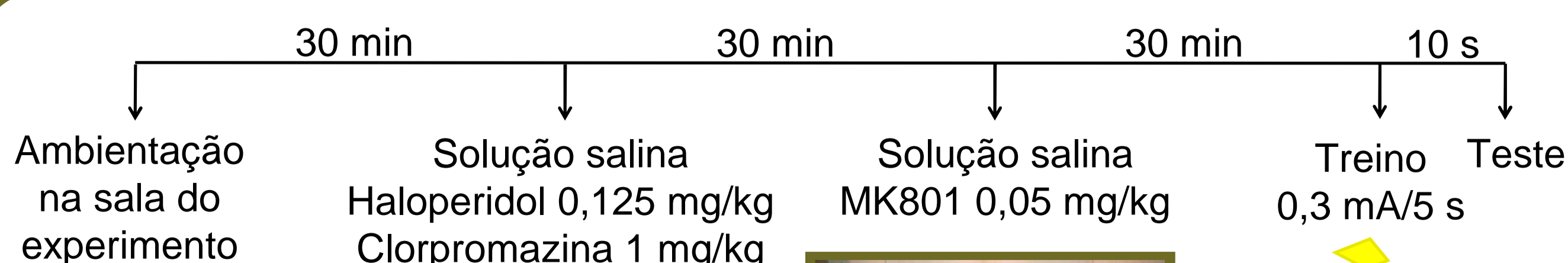


Fig 4: Camundongo no aparato de esquiva inibitória.

- A diferença das latências teste-treino foi tomada como medida de memória de trabalho; apenas doses que não afetaram a atividade motora dos camundongos (machos, CF1) foram usadas (Fig 3);
- Os dados foram analisados por Kruskal-Wallis/Wilcoxon e utilizou-se ANOVA/SNK para avaliação da atividade locomotora.

## Ref.

- 1 – World Health Organization (2007) ICD p. F20-F9;
- 2 – Bora *et al.* (2010) Schizophr Bull 36(1):36-42;
- 3 – Möller (2000) World J Biol Psychiatry 1(4):204-14;
- 4 – Lieberman *et al.* (2008) Pharmacol Rev 60(3):358-403;
- 5 – Large (2007) J Psychopharmacol 21(3):283-301;
- 6 – Abi-Dargham (2004) Int J Neuropsychopharmacol 7 Suppl 1:S1-5;
- 7 – Hanrahan *et al.* (2006) Expert Op Pharmacother 7(13):1749-58.