UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

DANIEL SOBREIRA GALDINO

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Alpinia zerumbet* SOBRE OS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA ESQUIZOFRENIA INDUZIDOS PELA ADMINISTRAÇÃO DE CETAMINA EM RATOS

FORTALEZA
2013

DANIEL SOBREIRA GALDINO

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Alpinia zerumbet* SOBRE OS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA ESQUIZOFRENIA INDUZIDOS PELA ADMINISTRAÇÃO DE CETAMINA EM RATOS

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profª. Dra. Danielle Silveira Macêdo.

FORTALEZA
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

G149p Galdino, Daniel Sobreira.
Possíveis benefícios do óleo essencial de *Alpinia zerumbet* sobre os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia induzidos pela administração de cetamina em ratos/ Daniel Sobreira Galdino. – 2013.
89 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2013.
Orientação: Profa. Dra. Danielle Silveira Macêdo.

1. Alpinia. 2. Óleos Voláteis. 3. Esquizofrenia. 4. Memória. 5. Sintomas. Título.
CDD 615.321

DANIEL SOBREIRA GALDINO

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Alpinia zerumbet* SOBRE OS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA ESQUIZOFRENIA INDUZIDOS PELA ADMINISTRAÇÃO DE CETAMINA EM RATOS

Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-graduação em Farmacologia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª. Drª. Danielle Silveira Macêdo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

_____

Prof. Dr. Jose Eduardo Ribeiro Honório Júnior
UniChristus

_____

Profª. Drª. Paula Matias Soares
Universidade Estadual do Ceará

Dedico esta dissertação, em primeiro lugar, a Deus, pois sem Ele nada é possível. Ele me deu coragem e me fortaleceu ao longo dessa trajetória para que eu pudesse enfrentar todas as dificuldades, e sempre esteve comigo durante todo este percurso, na forma de pessoas maravilhosas, as quais Ele me fez conhecer.

Dedico, ainda, a minha amada esposa e filho, aos meus queridos pais e familiares que muito me encorajaram e sempre estiveram me apoiando e acreditando na minha pessoa. Nào poderia deixar de dedicar a também as grande amigas Fernanda e Gersilene que me apoiaram e incentivaram durante todo o meu sonho de me tornar um mestre.

Obrigado!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar, pela oportunidade que Ele me deu de fazer o mestrado e também de conhecer tantas pessoas que encheram a minha vida de alegrias. Agradeço a Ele por tudo que aprendi e que vivi nesse período como mestrando.

Agradeço a Drª Danielle Macêdo pela a oportunidade e credibilidade que depositou em mim, me aceitando como orientanda! Obrigada, professora, que Deus abençoe sua profissão cada vez mais!

Agradeço ao meu pai, José Roberto da Rocha Galdino e Idilvia Sobreira Galdino, pelo exemplo de perseverança e pelo esforço alcançado de sempre me proporcionar o melhor nos estudos e na vida. Agradeço por todo interesse, dedicação, carinho, amor e força que foram refletidos na minha dedicação aos estudos. Te amo, paie mãe. obrigada por tudo!

A minha querida e amada esposa Ticiana Galdino por sua dedicação, amor e compreensão e, também, pela maneira paciente e carinhosa que me incentiva aos estudos, pelas vezes que me acalmou e me encorajou quando estava com medo de algo, pelas suas orações e pensamentos sempre positivos que me ajudam a seguir em frente. Obrigado por ser para mim um porto seguro de amor! Te amo, Amorzão!!

Ao meu filho, Luan Cidrack Galdino, por me mostrar o que é um verdadeiro amor, e me ensinar a cuidar de um ser pequenino e tão especial em minha vida que é você filho, te amo! Todas as nossas vitórias serão para você.

Aos meus irmãos Allyson e Alex Galdino, gostaria de dizer que amo vocês e que eu sempre queria ter pelo menos 50% das suas qualidades, pois serei o homem mais realizado, pessoas estas que, são dedicadas e competentes em tudo que fazem, além do grande coração que vocês tem. Amos vocês!

A minha querida avó, Maria Irany Magalhães Sobreira, por ser um grande exemplo em minha vida, e pelo seu amor incondicional que tem por seus netos! Te amo vovó.

Aos meus tios e primos que sempre estiveram na torcida, em especial, a minha tia Lúcia em memória, que direta ou indiretamente sempre estiveram envolvidos nos meus estudos, me dando muita força e lindas palavras de incentivo que sempre acompanham com muito orgulho e amor os meus estudos. Amo muito vocês!

Ao meu sogro e minha sogra, pessoas espetaculares que apareceram em minha e vida e sempre me incentivaram e acreditaram na minha vitória.

As concunhados e cunhadas e genros, que são pessoas excepcionais, de alegria constante em suas vida e que transmitem com grande facilidade, obrigado por nos motivar a seguir em frente, mesmo com todas as mudanças que tem acontecido, vocês são demais.

Ao meu primo querido, Saulo Magalhães, que sempre foi grande irmão e confidente em minha vida e por circunstâncias da vida, estamos morando em estados diferente, mais saiba que sempre estaremos perto meu querido. Você é um cara espetacular.

À querida Fernanda Yvelize, tornou-se alguém muito especial na minha vida (uma honra conhecer pessoas assim!). A sua alegria contagiante, a lealdade em suas amizades, o apoio e suporte que nos dá em todos os momentos, cativaram o meu coração! Obrigado pelos domingos perdidos fazendo experimento com os meus animais e as incontáveis coisas que você fez e faz por mim! Agradeço a Deus pela sua vida!

A querida Gersilene Valente, agradeço por tudo que fez por mim, Obrigada por ser este amiga maravilhosa que me fez dar boas risadas nestes dois anos de convivência! e, que perdeu alguns sábados fazendo experimentos, coisa que eu nunca vou esquecer! Continue sendo essa pessoa tão boa e prestativa a quem tive a honra de conhecer!

Aos amigos do grupo João Henrique e Adriana que tantas vezes me ajudaram nos meus experimentos! Galera, nem que eu quisesse, eu não encontraria palavras para agradecer a vocês por tudo!!!

Aos meus colegas do Mestrado de Farmacologia, agradeço pela amizade e companheirismo!, com os quais compartilhei boas aulas e bons momentos durante as disciplinas e experimentos.

Agradeço a todos os meus professores, colegas e técnicos da Neuro, em especial a Lena, Saibam que vocês contribuíram para o meu crescimento e que estarão sempre na minha lembrança! Obrigada, Neuro!

Aos professores e funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pela gentileza e dedicação com que realizam seus trabalhos!

Agradeço ainda, aos meus amigos, e profissionais que trabalhei que me apoiaram e se alegraram com minha vitória.

A CAPES REUNI pelo apoio financeiro.

"... Não viva para que sua presença seja notada,

Mas para que a sua falta seja sentida...."

Bob Marley

RESUMO

Antipsicóticos representam o alicerce no tratamento da esquizofrenia, um transtorno mental grave, incapacitante, com elevada carga social. A esquizofrenia é uma síndrome caracterizada pela presença de sintomas positivos, negativos e cognitivos. A terapia atual não trata de maneira satisfatória os sintomas negativos e cognitivos. Um modelo relevante para o estudo da esquizofrenia em uma abordagem pré-clínica é o da administração de cetamina. Neste sentido a administração repetida desta droga é capaz de mimetizar grande parte dos sintomas da esquizofrenia em roedores. A Alpinia zerumbet é uma planta cujo óleo essencial (OEAZ) vem apresentando importante efeito antipsicótico como evidenciado em publicações prévias de nosso grupo de pesquisa. Com base nesta afirmativa o presente trabalho objetivou determinar os efeitos do OEAZ contra sintomas positivos, negativos e cognitivos tipo esquizofrenia induzidos pela administração aguda e repetida de cetamina. Para tanto foram utilizados ratos Wistar machos tratados com OEAZ 100 ou 200 mg/kg sozinho ou após a administração de cetamina. No protocolo de administrações repetidas a cetamina foi administrada por cinco dias e por mais cinco dias os animais receberam cetamina e OEAZ 100 ou 200 mg/kg. Um grupo de animais foi tratado com o antipsicótico atípico risperidona e outro recebeu solução salina (controle). Após os tratamentos os animais foram submetidos a avaliações comportamentais para a determinação de sintomas positivos (atividade locomotora), negativos (interação social) e cognitivos (labirinto em Y e memória de reconhecimento de objetos). Os resultados mostraram que a administração aguda de cetamina não foi capaz de causar alterações em todos os modelos utilizados, principalmente em relação à memória de reconhecimento de objetos que foi inclusive melhorada pela administração aguda da droga. O OEAZ em ambas as doses foi capaz de reverter estas alterações. A administração repetida da cetamina foi capaz de mimetizar de forma mais fiel as alterações relacionadas à esquizofrenia, sendo que neste modelo a administração do OEAZ foi superior à da risperidona, principalmente na memória de trabalho. Portanto, os resultados do presente estudo mostram que o OEAZ pode ser uma nova abordagem farmacológica no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia

Palavras – chave: Alpinia. Óleos Voláteis. Esquizofrenia. Memória. Sintomas.

ABSTRACT

Antipsychotics represent the basis in treatment of schizophrenia, a severe mental disorder, disabling, with high social burden. Schizophrenia is a syndrome characterized by the presence of positive, negative and cognitive symptoms. The current therapy does not manage satisfactorily the negative and cognitive symptoms. One of the most relevant models for the study of schizophrenia in a preclinical approach is the administration of ketamine. In this sense the repeated administration of the drug can largely mimic the symptoms of schizophrenia in rodents. The Alpinia zerumbet is a plant whose essential oil (EOAZ) has shown significant antipsychotic effect as evidenced in previous studies of our research group. Based on this statement the present study aimed to determine the effects of EOAZ against positive, negative and cognitive schizophrenia induced by acute and repeated administration of ketamine-like symptoms. For this it was used male Wistar rats treated with EOAZ 100 or 200 mg/kg alone or following the administration of ketamine. In repeated administration protocol ketamine was applied for five days and in the subsequent five days the animals received both ketamine and EOAZ 100 or 200 mg/kg. One group of animals was treated with the atypical antipsychotic risperidone and other received saline (control). After treatment the animals were subjected to behavioral assessments for the determination of positive symptoms (locomotor activity) , negative (social interaction) and cognitive (Y maze and object recognition memory) . The results showed that acute administration of ketamine was not able to cause changes in all models used , especially in relation to recognition memory of objects that was even enhanced by acute drug administration. The EOAZ at both doses was able to reverse those changes. Repeated administration of ketamine was able to mimic more accurately the changes related to schizophrenia , and in this model the administration of EOAZ was superior to risperidone , particularly in working memory. Therefore, the results of this study show that EOAZ may be a new pharmacological approach in treating negative and cognitive symptoms of schizophrenia.

Keywords: Alpinia. Oils Volatile. Schizophrenia. Memory. Symptoms.

ABREVIATURAS

%	Percentual
ºC	Graus Celsius
AZ	*Alpínia zerumbet*
Ach	Acetilcolina
AChE	Enzima Acetiltransferase
ASG	Antipsicótico de segunda geração
APG	Antipsicótico de primeira geração
AMPA	D-L-α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalona-propionato
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CA	Campo aberto
C	Controle
Ca^{2+}	Íons Cálcio
CET	Cetamina
Cl^{-}	Íons Cloreto
COMT	Catechol-o-methyltransferase
DL50	Dose Letal Média
EO	Estresse Oxidativo
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
g	Grama

GABA	Ácido Gama Aminobutírico
GSH	Glutationa reduzida
IL-1	Interleucina 1
i.p	Intraperintoneal
K^+	Íons Potássio
kg	Quilograma
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LFN	Laboratório de Neurofarmacologia
m	Metro
mg	Miligrama
ml	Mililitro
Min	Minuto
Na^+	Íons Sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
NAC	Número de alternâncias corretas
NC	Número de cruzamentos
NTE	Número total de entradas
NO	Oxido Nítrico
nNós	Enzima oxido nítrico sistetáse do subtipo neuronal
OEAZ	Óleo Essencial de *Alpinia zerumbet*
Sd	Sindrome
SNC	Sistema Nervoso Central

SNP	Sistema Nervoso Periférico
TGI	Trato gastrointestinal
TNF-α	Fator de necrose tumoral

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Vias dopaminérgicas do SNC **23**

FIGURA 2. Subtipos de receptores dopaminérgicos e segundos mensageiros **25**

FIGURA 3. Representação do receptor NMDA **26**

FIGURA 4. *Alpinia Zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. JM. **36**

FIGURA 5. Principais constituintes do óleo essencial das folha de *Alpínia Zerumbet* utilizados no estudo **45**

FIGURA 6. Estratégia para o tratamento agudo **47**

FIGURA 7. Estratégia para o tratamento de doses repetidas **48**

FIGURA 8. Arena do campo aberto **49**

FIGURA 9. Y-MAZE **50**

FIGURA 10. Efeito do OEAZ (100 e 200 mg/kg, i.p) sobre a atividade locomotora (número de cruzamentos) dos ratos submetidos a administrações aguda e repetidas de cetamina **54**

FIGURA 11. Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) sobre o número de *Rearings* (atividade locomotora vertical) dos ratos submetidos a administração aguda e repetida das drogas **56**

FIGURA 12. Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) sobre a atividade de Groomings (autolimpeza) dos ratos submetidos a administrações aguda e repetidas por 10 dias **58**

FIGURA 13. Efeito do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) sobre a memória operacional (teste de Y-*maze*) dos ratos submetidos a administração aguda e repetida **60**

FIGURA 14. Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) no teste de reconhecimento de objetos em ratos 1,5 h e 24 h após administração aguda **62**

FIGURA 15. Efeito do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) no teste de reconhecimento de objetos em ratos 1,5 h e 24 h após administração repetida **64**

FIGURA 16 - Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) no % de interação social dos ratos submetidos ao tratamento agudo e com doses repetidas **66**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Principais eventos no desenvolvimento do conceito de esquizofrenia **17**

TABELA 2. Risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida em diferentes classes familiares **19**

TABELA 3. Linha de pesquisa em genética e funções dos genes **20**

TABELA 4. Sintomas das esquizofrenia e atividade dopaminérgica **22**

TABELA 5. Funções das vias dopaminérgicas **24**

TABELA 6. Principais antipsicóticos de primeira geração **31**

TABELA 7. Principais antipsicóticos de segunda geração **32**

TABELA 8. Grupos experimentais do tratamento agudo e doses repetidas **46**

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**16**
1.1	**Esquizofrenia**	**16**
1.2	**História da Esquizofrenia**	**16**
1.3	**Epidemiologia**	**18**
1.4	**Etiologia**	**18**
1.5	**Diagnóstico**	**21**
1.6	**Quadro Clínico**	**21**
1.7	**Fisiopatologia**	**22**
1.7.1	Hipótese Dopaminérgica	22
1.7.2	Hipótese Glutamatérgica	25
1.7.3	Hipótese Serotonérgica	28
1.7.4	Hipótese Inflamatória	28
1.8	**Tratamento**	**29**
1.9	**Testes Comportamentais em modelos experimentais de esquizofrenia**	**34**
1.10	***Alpinia zerumbet***	**35**
1.10.1	Usos Populares e propriedades farmacológicas estudadas da alpinia Zerumbet	37
1.10.2	Perfil toxicológico da *Alpinia zerumbet*	41
1.11	**Relevância e Justificativa**	**41**
2	**OBJETIVO**	**43**
2.1	**Objetivo geral**	**43**
2.2	**Objetivos específicos**	**43**
3	**MATERIAIS E MÉTODOS**	**44**
3.1	**Animais**	**44**
3.2	**Drogas utilizadas**	**44**
3.3	Obtenção do óleo essencial da planta	44
3.4	**Estudo dos efeitos comportamentais do Óleo essencial de *Alpinia Zerumbet* em tratamento agudo**	**46**
3.5	**Estudo dos efeitos comportamentais do Óleo essencial de *Alpinia Zerumbet* em tratamento de doses repetidas**	**48**
4	**TESTES COMPORTAMENTAIS**	**49**
4.1	**Campo Aberto**	**49**
4.2	**Y-maze**	**50**
4.3	**Reconhecimento de objeto**	**51**
4.4	**Interação social**	**51**
5	**ANÁLISE ESTATÍSTICA**	**52**
6	**RESULTADOS**	**53**
6.1	**Teste do Campo Aberto**	**53**
6.1.1	Teste do campo aberto - atividade locomotora	53
6.1.2	Teste do campo aberto – atividade de Rearing	55
6.1.3	Teste do campo aberto – atividade de grooming	57
6.2	**Teste Y-MAZE (memória operacional)**	**59**
6.3	**Teste de reconhecimento de objetos – agudo**	**61**
6.3.1	Teste de reconhecimento de objetos – doses repetidas	63
6.4	**Teste de Interação social**	**65**
7	**DISCUSSÃO**	**67**
8	**CONCLUSÃO**	**74**
	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A Esquizofrenia é uma doença caracterizada por psicose (perda de contato com a realidade, alucinações, delírios e pensamento desordenado), além de déficits cognitivos e comprometimento do nível social (BECKER *et al*., 2004). É um transtorno mental crônico, grave e incapacitante que afeta cerca de 1% da população mundial, (MCGRATH *et al.*, 2008; HARRISON; WEINBERGER, 2005). No curso da patologia, ocorre grave comprometimento das funções mentais, emotivas e comportamentais que altera alguns processos básicos como percepção e julgamento (MEYER; FELDON, 2010) aproximadamente 24 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas pelo transtorno, principalmente na faixa etária dos 15-35 anos (WHO, 2010).

O surgimento da psicose ocorre geralmente ao final da adolescência e no início da fase adulta, (DO *et al.*, 2009; KAPLAN *et al*., 2002; BOWIE; HARVEY, 2006) ocorre geralmente entre os 16 e 30 anos com variações de acordo com o tipo do transtorno e gênero (KAGAN; GALL, 2007).

A esquizofrenia é considerada o transtorno mais grave dentre os transtornos mentais (STEFAN *et al.*, 2002). Representa 30% de todas internações hospitalares, e aproximadamente de 5 a 10% das pessoas com esquizofrenia cometem suicídio (KANDEL, 2000). O transtorno gera grandes incapacidades, resultando dessa forma, em um número elevado de aposentadorias precoces (LIMA, 2003). Estudos mostram que a prevalência ocorre em partes iguais entre homens e mulheres, embora o início tenda a ser mais tarde nas mulheres, que também tendem a ter um melhor curso para esta desordem (WHO, 2009).

1.2 História da Esquizofrenia

O psiquiatra alemão Emil Kraepelin foi o primeiro a descrever as condições desse transtorno em 1896, e nomeou de demência precoce. O termo esquizofrenia foi criado por Eugene Bleuler, que era um psiquiatra suíço. Em 1911 já nomeada de esquizofrenia, o

tratamento era bem limitado e consistia apenas em internações hospitalares em instituições psiquiátricas com práticas terapêuticas com pouca eficácia, e somente em 1952 com a descoberta da clorpromazina, que foi sintetizada por Paul Charpentier, ocorreu a revolucão do tratamento da esquizofrenia. A descoberta aconteceu acidentalmente, quando este medicamento vinha sendo testado como um antihistamínico (KAPLAN, 2002).

Tabela 1: Principais eventos no desenvolvimento do conceito de esquizofrenia

Ano	Evento
1893	Emil Kraepelin descreve o quadro clínico da demência precoce na 4ª edição de seu tratado de Psiquiatria
1908/1911	Eugene Bleuler publica um artigo sobre o prognóstico da demência precoce seguido do livro " Demência Precoce: O grupo da esquizofrenias"
1913	Publicação da 8ª e última edição do tratado de Kraepelin com a descrição dos dois principais componentes da demência precoce
1930-1940	Descrição de vários subtipos de esquizofrenia na Europa e nos Estados Unidos
1948	Kurt Schneider publica a Psicopatologia Clínica descrevendo os sintomas de primeira ordem.
1965 (até 1970)	Projeto colaborativo EUA – Reino Unido
1966 (até 1973)	Estudo piloto Internacional da Esquizofrenia
1968	2ª edição do "Diagnostic and Statístical Manual of Mental Disorders" (DSM II) (Associação Psiquiátrica americana)
1972	Critérios Diagnosticos da universidade de Washington
1974	Sintomas positivos e negativos
1975	9ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-9, Organização mundial de Saúde)
1978	Research Diagnostic critério (RDC)
1980	Conceito de duas síndromes da esquizofrenia (Crow) Publicação da DSM III
1993-4	CID – 10 e DSM IV

Fonte: (ELKIS, 2000)

Bleuler foi quem descreveu os sintomas fundamentais (ou primários) específicos da esquizofrenia, conhecido como os quatro "As": Associação frouxa de idéias, Ambivalência, Autismo e Alterações de afeto, e os sintomas acessórios, (ou secundários), que incluíam alucinações e delírios (SILVA,2006 ; EY; BERNARD; BRISSET, 1985).

1.3 Epidemiologia

Trata-se de um transtorno que não distingue raça, gênero, classe social e as taxas de incidências são as mesmas em todos os continentes. Os sintomas iniciais nas mulheres são entre 25 e 35 anos, já nos homens, esses sintomas aparecem mais precocemente, entre 16 e 25 anos. Os estudos também mostram que os sintomas iniciais aparecem em uma forma mais branda nas mulheres do que nos homens. (McGRATH *et al.,* 2004; ALEMAN *et al.,* 2003; MARI; LEITAO, 2000; BORELLA,2013).

Na atualidade, existe um grande número de estudos de prevalência da esquizofrenia por todos os países dos cinco continentes, e gira em torno de 0,9-11 por 1.000 habitantes. Pesquisadores relaram taxa de prevalência de 0,92% para homens e 0,9% para as mulheres (MURRAY; LOPEZ, 1996). Segundo Wannmacher (2004) a taxa de prevalência em áreas urbanas do Brasil e na população acima de 14 anos de idade variou em média de 1,6 %.

Entretanto, as pesquisas com incidência em esquizofrenia tem um número bem menor de publicações, devido ao grau de dificuldade, pois os trabalhos requerem uma avaliação longitudinal, com duas avaliações em diferentes períodos sobre a mesma população e, somente a partir dessas avaliações é possível determinar quantos novos casos aparecem nesse mesmo intervalo. A Incidência atual anual está entre 0,1-0,7 novos casos para cada 1.000 habitantes (SILVA, 2006). As mulheres mostram um melhor prognóstico quando comparadas aos homens, em relação a susceptibilidade a doença e sua progressão (SHEEMAN, 2009)

1.4 Etiologia

Até o presente momento, a etiologia da esquizofrenia ainda é desconhecida, sabe-se que ela é multifatorial. A predisposição genética contribui para o desenvolvimento da esquizofrenia, assim como, os fatores ambientais. Estudos genéticos demostraram que a predisposição genética contribui em torno de 50% e os fatores ambientais são responsáveis pelos 50% restantes, e a associação desses fatores acarretaria no desenvolvimento da patologia (GARCIA et al., 2005; BORELLA, 2013).

Pesquisas revelaram que gêmeos monozigóticos possuem uma concordância maior para desenvolver esquizofrenia do que os gêmeos dizigóticos. (41–79% e 0–17%,

respectivamente) (SHIH *et al*., 2004). Entretanto, mesmo entre gêmeos monozigóticos, onde ambos possuem a mesma carga genética, ainda é possível que um dos irmãos desenvolva a doença e outro não (GARCIA et al. 2004). Estudos epidemiológicos revelam uma importante heridatiedade da esquizofrenia, com destaque para o risco relativo de quase 50% de desenvolvimento em gêmeos idênticos, assim como a grande influência genética para o desenvolvimento em outras gerações (KAPCZINSKI et al., 2011) (Tabela 2). Estudos genéticos têm apresentado resultados com identificação de alguns genes canditatos para o desenvolvimento da esquizofrenia (Tabela 3).

Tabela 2: Risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida em diferentes classes de familiares.

CLASSE DE FAMILIAR	RISCO DE DESENVOLVIMENTO
População em geral	1%
Primo em primeiro grau	2%
Tio em primeiro grau	2%
Sobrinho	4%
Neto	5%
Meio-irmão	6%
Um dos pais	6%
Irmão	9%
Filho	13%
Irmão	17%
Gêmeo idêntico	48%

KAPCZINSKI, 2011

Alguns fatores ambientais contribuem para o aparecimento da esquizofrenia. Algumas teorias propõe que o transtorno origina-se de anormalidades no desenvolvimento cerebral devido a exposições ambientais como infecções e deficiências nutricionais. Segundo Brown et al. (2005) esses fatores desempenham um importante papel na etiologia da esquizofrenia. Os fatores ambientais e genéticos precisam ser analisados em conjunto, uma vez que ambos são importantes para a etiologia da esquizofrenia (TSUANG et al., 2004). Foi constatado que complicações obstétricas são consideradas fatores de risco para aquele grupo de indivíduos que tem uma predisposição genética para o desenvolvimento da esquizofrenia, principalmente por meio de episódios isquêmico e hipóxicos. Portanto acredita-se que para os pacientes que tem histórico familiar deveriam ser evitadas as complicações obstétricas com objetivo de

diminuir as possíveis chances de desenvolver a esquizofrenia (BRESSAN; FILHO, 2003; GARCIA et al., 2004).

Evidências epidemiológicas mostram o aumento do risco da esquizofrenia depois da exposição pré-natal à infecções com vários patógenos, que incluem: influenza (MASI *et al*., 2003; SCHOTTE *et al*., 1996; BROWN *et al.*, 2011), rubéola (ARNT; SKARSFELDT, 1998), toxoplasma gondii (JANSSEN *et al*., 1998), sarampo (PAXINOS; WATSON, 1998) e herpes simples (WOLF *et al*., 2002).

Foi relatado que o consumo de *cannabis* na adolescência pode aumentar o risco de esquizofrenia na vida adulta, especialmente em indivíduos geneticamente vulneráveis. No entanto, evidências epidemiológicas sugerem que a *cannabis* pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento da esquizofrenia (DI FORTI *et al*., 2007).

Tabela 3: Linhas de pesquisas em genética e funções dos genes

Linha de pesquisa	**Funções**
Gene DTNBP1 (Disbindina-1)	Responsável por codificar a proteína disbindina, que estar relacionada a processos de plasticidade sináptica e transdução de sinal e pode influenciar a neurotransmissão de receptores nicotínicos e glutamatérgicos do tipo NMDA.
Gene NRG1 (neurorregulina-1)	Papel importante nos processos de migração neuronal e de desenvolvimento cerebral, além de associação com diversos sistemas de neutransmissão, como em receptores NMDA e do ácido γ-aminobutírico (GABA)
Gene DISC-1 (Disrupted In Schizophrenia 1)	Aparenta ter papéis tanto no desenvolvimento cerebral como no funcionamento neuronal adulto.
Cromossomo 22q11	Indivíduos com deleção deste cromossomo apresentam a Sd. DiGeorge ou sd. Velocardiofacial, que apresentam taxas elevadas de esquizofrenia (25 a 30%). Apesar da dificuldade de determinar os genes específicos do cromossomo 22q11, que intermedeiam o desenvolvimento da esquizofrenia nessa síndrome, destaca-se o gene candidato que codifica a catecol-o-metiltransferase(COMT), enzima pós sináptica que metaboliza a dopamina. Levando a um polimorfismo genético da COMT, por meio da substituição do aminoácido metionina por valina.

Fonte: (KAPCZINSKI, 2011).

A hipótese neurodesenvolvimental também é muito estudada sobre a etiologia do transtorno. Nessa hipótese acredita-se em mudanças neurológicas desde o nascimento e que essas alterações, ainda no desenvolvimento intrauterino, afetariam no processo normal do neurodesenvolvimento. Existe também uma hipótese de alterações tardias que afirma que, o transtorno se inicia no período da puberdade, durante a poda neuronal. (TENGAN; MAIA, 2004).

1.5 Diagnóstico

Embora não existam testes psiquiátricos específicos para esta finalidade, o diagnóstico da esquizofrenia depende da exclusão de doença cerebral orgânica e da ocorrência de sintomas característicos, que são variáveis em cada individuo. Os sintomas característicos como delírios e alucinações com duração pelo menos de seis meses são utilizados como critério diagnóstico deste transtorno.

A décima edição da Classificação Internacional das Doenças (OMS, 1998) e a quarta edição do manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV (AMERICAN PSICHIATRY ASSOCIATION, 1995) descrevem os critérios diagnóstico mais utilizados. O diagnóstico em ambos os casos depende da presença de sintomas característicos, da duração mínima desses sintomas e da diferenciação entre transtorno afetivos e outro transtornos psicóticos orgânico ou induzidos por substancias. (LINDNER,2007)

1.6 Quadro clínico

O quadro clínico da esquizofrenia é composto por sintomas positivos e negativos e alterações cognitivas, resultantes de modificações da resposta dopaminérgicas em áreas cerebrais distintas como mostra a tabela 4.

Tabela 4: Sintomas da esquizofrenia e atividade dopaminérgica

Sintomas	Quadro clínico	Atividade Dopaminérgicas
Positivo	- Delírio(Forte crença em falsas idéias) - Alucinações(Geralmente auditivas, ex: ouvir vozes e comum) - Psicoses - Paranóias - Pensamentos desordenados - Fala desorganizada	Hiperatividade dopaminérgica na Área mesolímbica
Negativos	- Desmotivação - Comportamento emocional violento - Isolamento Social - Deficiência cognitiva - Fala lenta	Hipoatividade dopaminérgica nas projeções do córtex pré-frontal
Cognitivos	- Déficit de atenção - Aprendizagem - memória...	Hipoatividade dopaminérgica nas projeções do córtex pré-frontal

Fonte: (MENEGATTI et al., 2003; HOLCOMB et al., 2004)

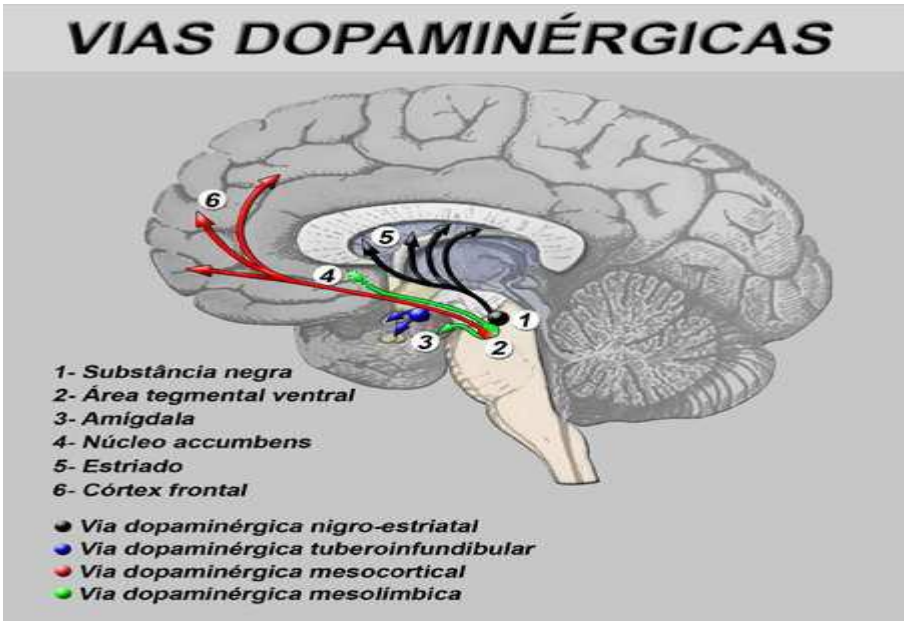
1.7 Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da esquizofrenia não seja totalmente esclarecida. Sabe-se que existem alterações anatômicas e bioquímicas cerebrais em sua gênese (SWERDLOW et al., 1997). Inúmeras pesquisas têm sido realizadas e publicadas, procurando determinar o papel de variáveis biológicas específicas, tais como os fatores genéticos e bioquímicos e as alterações na morfologia cerebral (FALKAI et al., 2006). Muitos estudos demonstram á existência de desequilíbrios em vários sistemas neurotransmissores, levando a formação de algumas hipóteses para melhor explicar o transtorno, dentre essas a hipótese a dopaminérgica e glutamatérgica têm sido as mais estudadas.

1.7.1 Hipótese dopaminérgica

A dopamina é uma catecolamina que desempenha importantes funções no sistema nervoso central (SILVA, 2006). É encontrada no corpo estriado, no sistema límbico e hipotálamo, sendo sintetizada por neurônios cujos corpos celulares estão localizados no tronco cerebral e projetam-se por diferentes vias (mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal, sistema túbero infundibular, medular-periventricular e incerto-hipotalâmica) (Figura 1). As duas primeiras vias estão alteradas nas esquizofrenia. E as respectivas vias e funções estão descritas na tabela 5.

Figura 1: Vias dopaminérgicas do SNC



Fonte: http://neuromed92.blogspot.com.br/2011/01/esquizofrenia.html

A hipótese dopaminérgica é a mais antiga estudada na esquizofrenia. Ela surgiu para justificar o fato de que os sintomas positivos como delírio e alucinações, eram devido ao aumento da ocupação de receptores D_2 da dopamina, identificando uma hiperfunção dopaminérgica (BRESSAN; PILOWSKY, 2003). Com o avanço nas pesquisas foi possível ainda mais validar a hipótese dopaminérgica, pois fármacos que aumentam os níveis de dopamina como: cocaína, anfetaminas e L-DOPA podem produzir surtos psicóticos semelhantes aos sintomas positivos da esquizofrenia (GRAFF-GUERREIRO et al., 2009).

Existem cinco subtipos de receptores dopaminérgicos e ambos são receptores metabotrópicos, ou seja, acoplados a proteína G. Os receptores D1 e D5 têm o mesmo mecanismo de transdução, que é a ativação de Adenilato ciclase, gerando o aumento de AMP cíclico intracelular (MOREIRA; GUIMARÃES, 2007). Enquanto os subtipos D2, D3 e D4 inibem a adenilato ciclase e diminuem o AMP cíclico intracelular (MATTOS; MATTTOS,1999) (Figura 2).

Tabela 5: Funções das vias dopaminérgicas

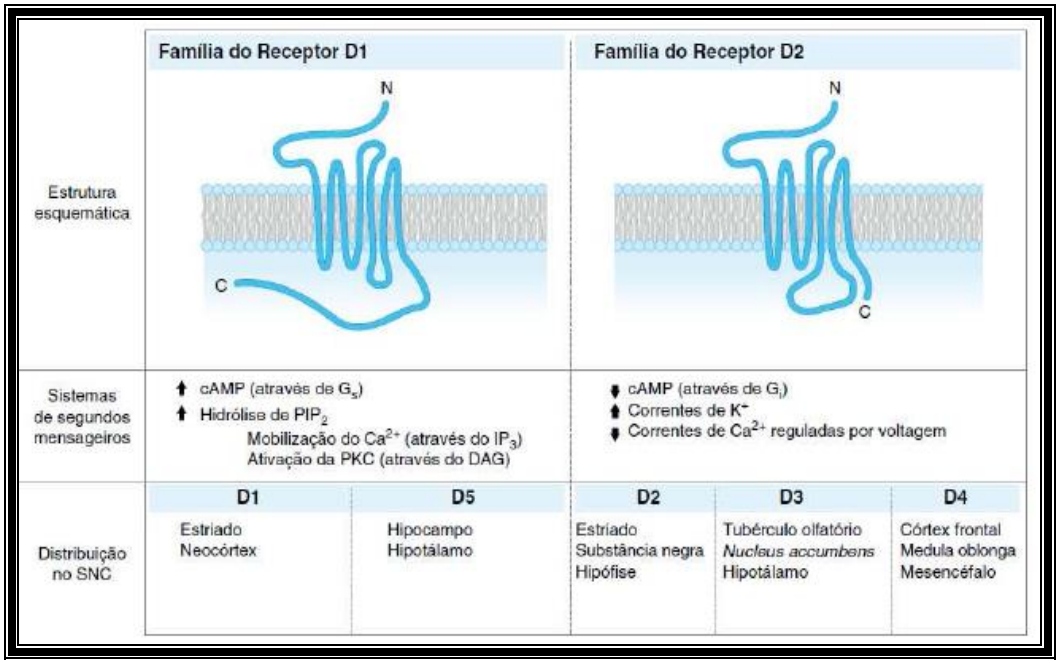
Vias	Funções
Mesolímbica	Relacionada a comportamentos e emoções. Sua hiperatividade relaciona-se aos sintomas psicóticos positivos.
Mesocortical	O papel na mediação de sintomas psicóticos ainda é controverso, mas parece que seu bloqueio associa-se a piora de sintomas negativos.
Nigroestriada	Coordenação de movimentos voluntários. Seu bloqueio está associado a distúrbios motores como: acatisia, distonia, tremores, rigidez e acinesia/bradicinesia e em longo prazo pode levar a discinesia tardia.
Tuberoinfundibular	Relacionada a inibição da secreção de prolactina. Seu bloqueio associa-se a aumento dos níveis desse hormônio.
Meduloperiventricular	Relacionado com o comportamento alimentar.

Fonte: (SILVA, 2006)

A grande maioria dos antipsicóticos estar vinculada ao bloqueio do receptor dopaminérgico D2 (MIYAMOTO et al., 2002). O subtipo D2 tem maior afinidade por antipsicóticos típicos, enquanto que o antipsicóticos atípicos têm uma maior afinidade por subtipos D3 e D4 (GRAFF-GUERREIRO et al.,2009). O antagonismo de receptores D2, tornou-se pré-requisito para eficácia terapêutica dos antipsicóticos típicos (SEEMAN; KAPUR, 2000).

O aumento da atividade dopaminérgica no sistema mesolímbico, estar associado aos sintomas positivos da esquizofrenia. E uma diminuição da liberação de dopamina no córtex frontal, causada por uma hipofunção glutamatérgica, leva a formação de sintomas negativos (KAHN; DAVIS, 1995).

Figura 2: Subtipos de receptores dopaminérgicos e segundos mensageiros.



Fonte: (GOLAN et al.,2009).

1.7.2 **Hipótese Glutamatérgica**

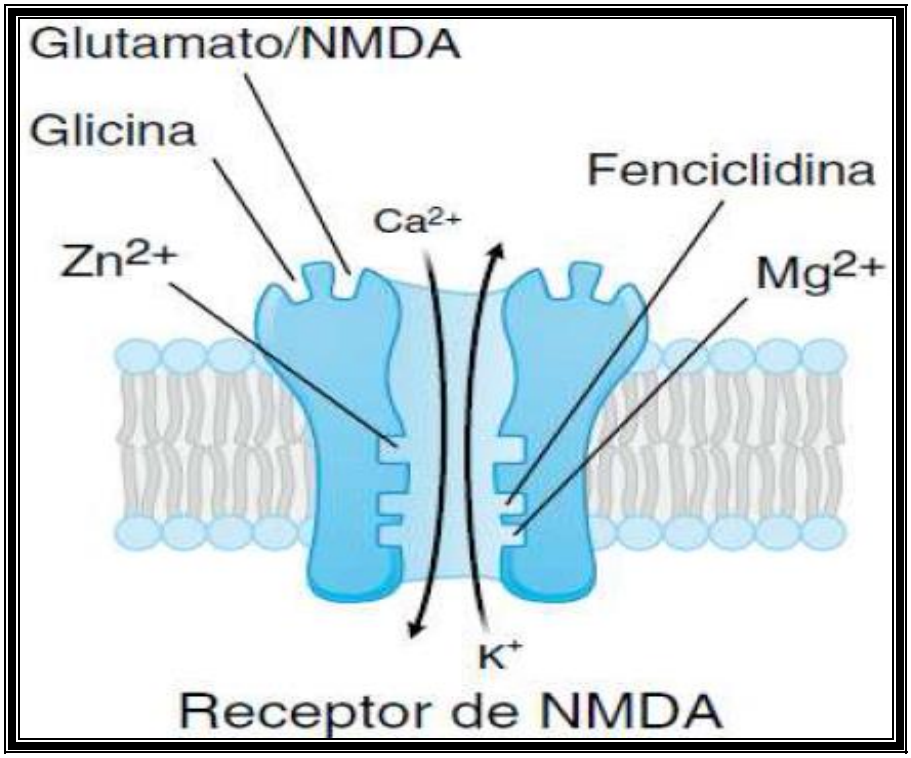
O Glutamato é o aminoácido neurotransmissor mais abundante no cérebro de mamíferos e tem características excitatórias. O sistema glutamatégico atua controlando a liberação cortical de monoaminas. E isso pode ocorrer devido a um estímulo excitatório através de neurônios GABAérgicos ou através de neurônios glutamatérgicos, inibindo a liberação dessas monoaminas (CARLSSON et al., 2001). Existem dois tipos de receptores de glutamato: receptores ionotrópicos e metabotrópicos (LIN; LANE; TSAI, 2011).

Evidências sobre o envolvimento do sistema glutamatérgico na esquizofrenia centram-se nos receptores ionotrópicos que são subdivididas em três subtipos: N-metil- D aspartato (NMDA), ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e cainato (LODGE, 2009). Sendo o receptor NMDA o subtipo mais estudado e relevante para entender a fisiopatologia da esquizofrenia (figura 3)(LIN; LANE; TSAI, 2011).

Os receptores NMDA apresentam algumas características que os diferenciam dos receptores metabotrópicos: possuem um sítio de ligação para glicina, como coagonista do glutamato para sua abertura; são prontamente bloqueados pelos íons Mg2+, bloqueio este que apresenta acentuada dependência da voltagem (isto quer dizer que o bloqueio ocorre quando a célula é normalmente polarizada, desaparecendo com a despolarização) (BEAR et al., 2002). Estes receptores consistem em complexos transmembrana oligoméricos, compostos de múltiplas subunidades (LIN; LANE; TSAI, 2011; GOLAN, 2008). São expressos primariamente no hipocampo, no córtex cerebral e na medula espinhal. A ativação deste receptor exige a ligação simultânea de glutamato e glicina, que abre um canal que permite o efluxo de K+, bem como o influxo de Na+ e Ca2+ (GOLAN *et al.*, 2009).

O envolvimento da Neurotransmissão glutamatérgica na esquizofrenia é uma das teorias mais aceitas para explicar as bases neuroquímicas da doença (CARLSSON, 1997). Essa teoria é fundamentada em pesquisas com o uso da fenciclidina e cetamina, antagonistas do receptor NMDA, induzem quadro clínico semelhante á esquizofrenia com sintomas positivos, negativos e cognitivos. (PARK; HOLZMAN, 1992; KRYSTAL et al., 1999). Na clínica observa-se que a administração de feniciclina exacerba sintomas de psicose em pacientes esquizofrênicos (JAVITT; ZUKIN, 1991).

Figura 3: Representação do receptor NMDA



Fonte: (GOLAN et al., 2009).

O glutamato tem um papel importante na migração neuronal, no desenvolvimento de neuritos, na sinaptogênese e na poda neuronal por apoptose. Há uma grande diversidade de subtipos de receptores glutamatérgicos que são codificados geneticamente, mas cuja expressão pode ser alterada por fatores ambientais durante o desenvolvimento cerebral, criando um modelo de disfunção glutamatérgica para a interação de fatores de risco genéticos e ambientais observados na esquizofrenia (GOFF; COYLE, 2001).

Estudos "*post mortem*" com pacientes esquizofrênicos identificaram anormalidades na expressão de receptores NMDA no córtex pré-frontal, região envolvida com sintomas negativos e cognitivos da doença (AKBARIAN et al., 1996; DRACHEVA et al., 2001). Alguns estudos mostram resultados favoráveis no aumento da atividade do receptor NMDA através de agonistas, em pacientes esquizofrênicos, principalmente nos sintomas negativos (JAVITT, 2007).

A teoria glutamatégica ainda é composta por duas vertentes, a de hipofunção glutamatérgica. Sugerida por uma provável deficiência do receptor glutamatérgico, provocando uma hiperatividade dopaminérgica em áreas fronto-corticais (mesolímbica), produzindo sintomas positivos, podendo ser em decorrência a um hipofunção do receptor NMDA, visto que o glutamato regula a liberação de dopamina através de neurônios GABAérgicos (KIM et al., 1980; CARLSSON; SVENSSON, 1990). A teoria de hiperfunção glutamatérgica, sugere que ocorra uma hiperfunção do receptor NMDA no córtex temporal, levando a hiperatividade de neurônios glutamatérgicos em diferentes regiões cerebrais. Essa compensação do sistema glutamatérgico no córtex pré-frontal deve-se a maior ativação de receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), levando a uma maior liberação de neurotransmissores como a dopamina, levando a sintomas característicos da esquizofrenia (DEAKIN; SIMPSON, 1997; SIMPSON et al., 1998).

Sabe-se que outros mecanismos tem ação indireta sobre os sistemas, como a adenosina, que tem ação modulatória sobre os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico. O aumento de adenosina durante as fases iniciais do desenvolvimento cerebral tem sido relacionado a alargamento ventricular, alterações difusas de substância branca e cinzenta e redução do volume axonal. Além disso, insultos cerebrais como hipóxia, convulsões, infecções e traumas podem aumentar os níveis de adenosina. Essas evidências sugerem um modelo explicativo para a observação dos eventos obstétricos como fator de risco para a

esquizofrenia (LARA et al., 2001, 2006). Existem ainda evidências de envolvimento de outros sistemas neurotransmissores como o colinérgico (TANDON,1999).

1.7.3 Hipótese Serotoninérgica

Essa hipótese foi baseada da observação de que a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), uma droga com estrutura similar á serotonina e com grande afinidade pelos receptores 5 HT_{2A} , possui propriedades alucinógenas, induzindo efeitos similares a alguns sintomas da esquizofrenia. Pois o uso de psilocina e psilocibina, que são substâncias alucinógenas encontradas em cogumelos. E também agem no sistema serotoninérgico induzindo alucinações (WHITAKER et al., 1981).

Estudos "*post mortem"*, demostraram redução de ligação de serotonina principalmente em receptores $5HT_{2A}$ E $5HT_{2C}$ no córtex frontal de esquizofrênicos (PRALONG et al., 2000). Outra evidência indireta, surgiu entre o perfil de afinidade e observações clínicas dos antipsicóticos atípicos, comparando-se com os antipsicóticos típicos que essencialmente ligam-se em receptores dopaminérgicos do subtipo D_2, os atípicos em sua maioria apresentam maior afinidade por receptores $5HT_{2A,}$ o que pode estar associado ao seu menor potencial de causar sintomas extrapiramidais e seu maior efeito nos sintomas negativos da esquizofrenia (MELTZER, 2003).

1.7.4 Hipótese inflamatória

Pesquisas recentes indicam a esquizofrenia como uma doença inflamatória, e esse processo inflamatório pode ser o responsável pelo o aumento do estresse oxidativo (MACÊDO et al., 2010). Muitas pesquisas indicam que o estresse oxidativo esta envolvido na fisiopatologia da esquizofrenia (CHITTIPROL et al., 2010). Estudos com pacientes em tratamento, assim como os não tratados, apresentavam problemas com suas defesas antioxidantes e aumento na peroxidação lipídica (McCCREDIE et al., 1995; MAHALDIK et al., 1998; BORELLA, 2013). O GSH (Glutationa reduzida) é um antioxidante endógeno que controla os radicais livres produzidos pelas reações celulares. Níveis de GSH estão alterados em pacientes esquizofrênicos (GAWRYLUK et al., 2010). Lante et al. (2007) mostraram que a N-acetilcisteína, percursor de GSH, pode diminuir danos na cognição quando associada a exposições neonatais a infecções bacterianas e citocinas pró-inflamatórias.

Exitem na atualidade muitos estudos controversos sobre a importância do óxido nítrico (NO) na esquizofrenia. Segundo Liou et al. (2003), o polimorfismo do subtipo da enzima nNOS (óxido nítrico sintetase do subtipo neuronal), pode resultar em um aumento da susceptibilidade á esquizofrenia. Estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que o NO endógeno inibe os transportadores de monoaminas. A administração *in vivo* de doadores de NO aumenta os níveis de dopamina extracelular nos neurônios do estriado (WEST et al., 2002; BORELLA, 2013).

Muitos pesquisadores identificaram anormalidades relacionadas ao processo inflamatório em pacientes esquizofrênicos como: alteração no número de célular T e T – auxiliares (MULLER et al., 1997), concentrações anormais de citocinas e receptores de citocinas no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR). A interleucina 1 (IL-1) é uma citocina pró-inflamatória que influencia em processos de neurodegeneração e neuroproteção do cérebro encontra-se aumentada em pacientes esquizofrênicos (WATANABE et al., 2010). Assim como outra citocina pró-inflamatória, o TNF-α (Fator de necrose tumoral) (NAUDIN et al., 1997).

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é uma neurotrofina encontrada no SNC, principalmente no hipocampo e córtex pré-frontal (PEZEMAS et al., 2004), A qual tem influencia direta na eficácia sináptica, modulação do sistema dopaminérgico, resposta a danos cerebrais, conectividade e plasticidade neuronal (SUZUKI et al., 1995; POST, 2007). Existem relatos na literatura que os primeiros surtos psicóticos da esquizofrenia encontram-se com níveis de BDNF diminuídos (JINDAL et al., 2010; GREEN et al., 2011; BORELLA, 2013). Já outros estudos, mostram que o aumento da expressão de BDNF acarreta na deficiência de aprendizado e prejuízo na memória de curto prazo (CUNHA et al., 2009). Sugerindo que a elevação dos níveis de BDNF tem efeitos neurotóxicos por uma provável hiperexcitação neuronal (RANGER et al., 2004). No entanto, o papel do BDNF da patogênese da esquizofrenia ainda não estar totalmente esclarecido.

1.8 Tratamento

A farmacoterapia é de fundamental importância no manejo dos pacientes que sofrem de transtornos esquizofrênicos. Os medicamentos utilizados nos tratamentos dos sintomas de

esquizofrenia são denominados de “antipsicóticos”. Esses medicamentos foram introduzidos na psiquiatria clínica há quase meio século e estabeleceram-se como um elemento essencial no tratamento em todos os estágios da doença (FLEISCHHACKER, 2005).

Os objetivos da medicação na fase aguda é na redução dos sintomas, melhora do comportamento social do indivíduo e prevenção de danos advindos da agressividade. Durante a fase de manutenção o objetivo e manter o paciente assintomático, prevenir recaídas e melhorar a qualidade de vida (WANNMACHER, 2004). Estudos indicam que apenas cerca de 30% dos pacientes que fazem tratamento farmacológico sofrem recaídas no período de um ano. Entre os pacientes que não fazem tratamentos de manutenção , cerca de 60 a 70 % sofrem recaída em um ano e cerca de 90 % em dois anos (LEHMAN et al., 2004)

Sabe, que o tratamento com antipsicóticos resulta, frequentemente, na melhoria ou remissão completa dos sintomas positivos. Apenas de 10 a 30% dos pacientes não respondam aos antipsicóticos. Mesmo com o desaparecimento dos sintomas positivos, muitos pacientes ainda permanecem com sérias limitações funcionais decorrentes dos sintomas negativos e déficit cognitivo (LINDNER, 2007; CRISMON; DORSON, 2002; LEHMAN et al., 2004).

Os antipsicóticos podem ser divididos em dois grupos: os antipsicóticos de primeira geração (também chamados de antipsicóticos típicos ou convencionais) e os antipsicóticos de segunda geração (também chamados de atípicos ou novos). A clorpromazina foi a primeira droga a ser utilizada em um tratamento farmacológico bem sucedido em pacientes esquizofrênicos. Posteriormente, estudos comprovaram que a eficácia da clopromazina estava realacionada com o bloqueio dos receptores dopaminérgico, principalmente os receptores D_2 (LINDNER, 2007).

A partir desta descoberta, foram desenvolvidos outros medicamentos com eficácia similar e foram agrupados como antipsicóticos de primeira geração (TABELA 6) devido as suas semelhanças no mecanismo de ação, eficácia e perfil de efeitos adversos (LEHMAN, 2004). Os antipsicóticos de primeira geração podem ser subdivididos em alta potência , como o haloperidol por possuir uma intensa ação bloqueadora dopaminérgica, e os de baixa potência, que apresentam uma menor ação bloqueadora dopaminérgica e maior propensão a indução de efeitos sedativos, hipotensores e autônomos. (BALDESSARINI; TARAZI, 2003)

Tabela 6: Principais antipsicóticos de primeira geração

Antipsicótico	Dose recomendada (mg/dia)	T ½ (horas)	
FENOTIAZINAS			
Clorpromazina	300-1000	6	➔ Baixa Potência
Flufenazina	5-20	33	
Levomepromazina	100-600	24	
Tioridazina	300-800	24	
trifluoperazina	15-50	24	
BUTIROFENONAS			
Haloperidol	5-20	21	➔ Alta potência
Pimozide	2-6	-	
Penfluridol	20-40	-	

Fonte: (LEHMAN et al., 2004)

A primeira geração dos antipsicóticos mostraram grande eficácia em controlar os sintomas positivos, mas, em contrapartida, esse grupo de medicamento foram associados a elevada ocorrência de efeitos adversos provocados pelo forte bloqueio de receptores dopaminérgicos, como: Distonia aguda, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna e discinesia tardia (ADAMS et al., 2000). Os efeitos adversos podem levar a baixa adesão ao tratamento e piora na qualidade de vida desses pacientes (FLEISCHHACKER, 2005).

Uma limitação dos antipsicóticos de primeira geração é que mostraram ter uma resposta antipsicótica incomplenta em um número significativo de pacientes e a baixa eficácia nos sintomas negativos da esquizofrenia, relacionados ao prejuízo no comportamento social e interpessoal dos pacientes (CRISMON; DORSON,2002).

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração entraram no mercado com a proposta de superioridade no que se refere á eficácia, especialmente dos sintomas negativos e a ausência dos sintomas extrapiramidais (KANE et al., 1988). Os antipsicóticos de segunda geração diferem farmacologicamente dos de primeira geração, pela sua baixa afinidade pelos

receptores dopaminérgicos D_2 e pela alta afinidade por receptores de outras vias neuronais como os de serotonina e noradrenalina (MIYAMOTO et al., 2005).

A clozapina foi introduzida para o tratamento da esquizofrenia em 1990. Este medicamento possui atividades antagonistas em diferentes receptores, incluindo os receptores de dopamina (D1,D2,D3,D4,D5), serotonina (5 – HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C), muscarínicos (M1, M2, M3, M5), alfa 1 e alfa 2 adrenérgicos, e receptores histamínicos (H1) (LEHMAN et al., 2004). Este medicamento demonstrou possuir maior eficácia no tratamento dos sintomas positivos e negativos com menor incidência de efeitos adversos extrapiramidais quando comparada aos antipsicóticos de primeira geração. Porém, existe um efeitos adverso que pode ser fatal, pois existe um elevado risco de induzir agranulocitose (0,5 a 1%), com isso, seu emprego está restrito a pacientes refratários a outros antipsicóticos (FLEISCHHACKER, 2005).

Posteriormente a indústria farmacêutica dedicou-se a pesquisa em busca de novos fármacos com o perfil clínico da clozapina sem a propensão á indução de discrasias sanguíneas , resultando consequentemente em registro e comercialização de novos fármacos para o tratamento da esquizofrenia chamados de segunda geração ou atípicos (TABELA 7). Esses medicamentos têm sido apresentados como de menor risco de feitos extrapiramidais e potencialmente mais eficazes, principalmente relacionado aos sintomas negativos, quando comparados aos de primeira geração (GEDDES et al., 2000).

Tabela 7: Principais antipsicóticos de segunda geração.

Antipsicótico	**Dose recomendada (mg/dia)**	**Tempo de meia-vida (horas)**
Aripiprazol	10-30	75
Clozapina	150-600	12
Olanzapina	10-30	33
Quetiaprina	300-800	6
Risperidona	2-8	24
Ziprasidona	120-200	7

Fonte: (LEHMAN,2004)

Enquanto os antipsicóticos de primeira geração tem uma maior afinidade aos receptores dopaminérgicos, os de segunda geração tem uma maior afinidade aos receptores serotonérgicos, e este mecanismo tem sido utilizado como grande justificativa á maior tolerabilidade em termos do desenvolvimento extrapiramidais. Mas essa classe de fármacos também apresentam efeitos adversos que podem levar a dificuldades na adesão do tratamento como: ganho de peso, sedação e distúrbios metabólicos (GARDNER et al.,2005; LINDNER, 2007). Sabe-se que em termos de segurança e eficácia dos antipsicóticos de segunda geração em relação aos de primeira , ainda é um motivo de controvérsia na comunidade científica e varias pesquisas vêm sendo publicadas com o objetivo de elucidar esta questão.

Pesquisadores realizaram uma revisão sistemática par avaliar a eficácia dos antipsicóticos, foram inclusos 124 estudos, com total de 18.272 pacientes. Os autores apontaram que alguns antipsicóticos de segunda geração (amisulprida, clozapina, olanzapina, risperidona) demonstraram pequenas vantagens sobre os antipsicóticos de primeira geração quanto a eficácia nos sintomas positivos e vantagens moderadas quanto a eficácia nos sintomas negativos e déficit cognitivos (DAVIS et al.,2003).

Em uma revisão sistemática pesquisadores relatam que a superioridade dos antipsicóticos de segunda geração (ASG) em relação aos de primeira é variável e limitada em termos de abandono do tratamento e baixa tolerância. (LEUCHT et al.,2003). Em revisões sistemáticas os ASG foram estudados individualmente pela Cochrane Collaboration. Entre essas, encontra-se uma revisão sistemática comparando a eficácia e segurança da risperidona com antipsicóticos de primeira geração (APG). Nessa publicação os autores relatam que os estudos avaliados indicam que a risperidona apresenta menor risco de causar distúrbios do movimento quando comparada ao haloperidol. Pode apresentar maior tolerabilidade, bem como reduzir o número de recaídas quando comparada aos APG (HUNTER et al., 2006). Em outra pesquisa, a risperidona mostrou ser o fármaco que possui a melhor ralação custo-utilidade comparado a todos os outros fármacos antipsicóticos (LINDNER,2007).

1.9 Testes comportamentais em modelos experimentais de esquizofrenia

A hiperlocomoção farmacologicamente induzida é um importante indicador dos sintomas positivos associados á esquizofrenia (BUBENÍKOVÁ-VALESOVÁ *et al.*, 2008; VAN DEN BUUSE, 2010). Assim, o objetivo do teste de campo aberto é medir mudanças comportamentais quando os roedores são colocados em um novo ambiente como no meio de um espaço aberto. À medida que os animais sentem ansiedade, medo ou tem problemas de adaptação em um novo ambiente, as atividades exploratórias tendem a aumentar (TSUCHIE *et al.*, 2013).

O labirinto em Y é um teste para medir a memória de trabalho espacial (memória de curto prazo) e é baseado na tendência inata de roedores de explorar novos ambientes (DELLU *et al.*, 2000). Na esquizofrenia, a disfunção cognitiva não é global e generalizada, mas sim específica e seletiva, incluindo problemas de atenção e percepção, resolução de problemas, memória de curto e longo prazo e em particular a memória de trabalho (BEGOU *et al.*, 2008). Dessa forma, o teste do labirinto em Y foi utilizado no presente estudo para verificar os sintomas cognitivos da esquizofrenia. Trabalhos anteriores demostraram que a capacidade exploratória espontânea de animais roedores podem ser ultilizadas para avaliar as funções relacionada a mémoria (GARCIAL et al.,2002; RYABIN et al.,2002; ENNACEUR et al.,1988).

O teste de reconhecimento de objetos esta relacionado com a preferência dos roedores normais em explorar novos objetos em vez de objetos familiares. Vários estudos tem demonstrado que o desempenho no teste de reconhecimento descrito por Ennaceur e Delacour (1992). é sensivel, a diferentes tratamento com drogas e lesões cerebrais. A incapacidade de distinguir as diferenças entre o novo e o objeto familiar indica que o tratamento prejudicou a capacidade de memória espacial do animal.

Existem varios comportamentos sociais que são relevantes para a esquizofrenia e muitos deles são utilizados para estabelecer testes comportamentais pré-clínicos de sintomas negativos em uma variedade de espécies, variando entre roedores e primatas não humanos. O modelo que é mais amplamente utilizado neste contexto é o de interação social (NEILL *et al.*, 2010).

O teste de interação social mede uma variedade de comportamentos exibidos por um sujeito (normalmente ratos) quando exposto a um sujeito estranho. Esse teste avalia as respostas sociais ou associais do sujeito para o estranho. (NEILL *et al.*, 2010).

Entretanto, há uma razão para o uso extensivo desse teste para mimetizar os sintomas negativos da esquizofrenia em animais. Em primeiro lugar, a mensuração de interação social em animais é relativamente simples em comparação com outros sintomas negativos, como embotamento afetivo ou apatia. Esses sintomas são difíceis de mimetizar e até mesmo de identificar em animais, já que a falta de resposta à emoção evocada por estímulos em animais pode ser completamente independente da falta de emoção. Em segundo lugar, diferente de muitas tentativas frustradas de modelar os aspectos mencionados anteriormente dos sintomas negativos, vários grupos foram capazes de mostrar com sucesso a inibição da interação social, induzida por antagonistas do receptor NMDA em animais (BECKER; GRECKSCH, 2004; BRUINS SLOT *et al.*, 2005; ELLENBROEK; COOLS, 2000; SAMS-DODD, 1999; SNIGDHA; NEILL, 2008).

1.10 *Alpinia zerumbet*

Alpinia zerumbet (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm., planta que faz parte da família Zingiberaceae, que é a maior da ordem Zingiberales, constituída de 53 gêneros e mais de 1.200 espécies nativas de regiões tropicais, especialmente, do sul e sudeste da Ásia (CRONQUIST 1981; KRESS et al., 2002), expandindo-se através da África tropical até a América do Sul. Na literatura científica a família apresenta- se com as sinonímias de *Alpinia speciosa* K. Shum, *Costus zerumbet* Pers., *Languas speciosa* Small, *Alpinia nutans* Roscoe, *Globata nutans* Redoute, e *Zerumbet speciosum* J. C. Wendel (LORENZI ; SOUZA, 2001). Suas espécies, principalmente da floresta primária, crescem em hábitats sombreados ou semi-sombreados, ricos em húmus (DAHLGREN et al., 1985).

A *Alpinia zerumbet* é conhecida principalmente por **colônia** (devido ao aroma de suas flores), e trata-se de uma planta herbácea, robusta, perene, com colunas de dois a três metros de altura, lisas, verde-claras, agrupadas em touceiras. Folhas lanceoladas oblongas, pontudas, invaginantes, verde-luzidias, de margens ciliadas de 50 a 70 cm de comprimento sobre 10 a

12 de largura. Suas flores estão dispostas em cachos grandes, amarelo-róseas com três lobos e um grande lábio. Cápsula subglosa, de 2 cm de diâmetro, polispémica (ALMEIDA, 1993). Esta espécie possui cachos de flores cuja forma se assemelha em alguns aspectos as orquídeas (PRUDENT et al., 1993), sendo por isso vulgarizada como planta ornamental formando grandes touceiras pelo crescimento de pés-filho (MATOS, 1996). Como planta ornamental era cultivada nos jardins do Cairo e Alexandria, além de ser cultivada para estabilizar rios, canais, diques e fortalecer terrenos em lugares úmidos (PRUDENT et al., 1993).

Figura 4: *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm

Uma das principais fontes naturais de óleo essencial extraído de folhas e flores, além de foto evidenciando a estrutura interna da flor e tipo de coloração.
Fonte: Disponível em: http://photos1.blogger.com/img/291/1346/700/Alpinia-zerumbet-2.jpg

A colônia foi trazida para o Brasil no século XIX para o Jardim Botânico do Rio de Janeiro, onde recebeu o nome de flor-da-redenção e bastão-do-imperador, o qual, segundo se admite, ao fato de terem sido usadas as flores dessa planta para presentear a princesa Isabel, logo após ter assinado a Lei Áurea, em 13 de maio de 1888 (CORRÊA, 1975).

O cultivo desta planta é comum no Sudeste bem como nas regiões Norte e Nordeste do Brasil sendo cultivada em torno das cidades de Manaus e Bélem (LUZ et al.,1984). No entanto, no estado do Ceará, é encontrada em abundância na Serra de Guaramiranga, na cidade de Fortaleza em sítios, hortas e jardins. A colônia faz parte do programa estadual de

fitoterapia “Projeto Farmácias Vivas”, sendo largamente cultivada nos hortos das plantas medicinais em municípios do estado do Ceará (MATOS, 1996). A *Alpinia zerumbet* também faz parte da lista com 71 plantas de interesse para o SUS chamada Relação Nacional de Plantas de Interesse para o SUS ou Renisus.

Segundo Almeida (1993), as propriedades medicinais desta espécie estão relacionadas às folhas, flores e rizomas, sendo consideradas depurativas, diuréticas, anti-histéricas, estomáquicas e vermífugas. A colônia tem sido amplamente estudada para associar conhecimento popular e comprovação científica no intuito de tornar a utilização da planta mais segura e eficaz para população.

1.10.1 Usos Populares e Propriedades Farmacológicas Estudadas da *Alpinia zerumbet*

É utilizada por lavradores da região de Ribeirão Preto (SP) no tratamento de reumatismo e males cardíacos (CARLINI 1972). Pesquisa de campo realizada em Ibiúna (SP) revelou o uso de colônia em afecções do aparelho respiratório, além do uso do rizoma triturado para o tratamento da crise asmática. Foi registrado, também o uso das flores conservadas em álcool e passadas na testa e nuca para combater dor de cabeça. A planta também é usada como sedativa no Pará, conforme pesquisa de Berg (1984). Ainda no mesmo Estado, a colônia, também conhecida por vindicá, é bastante utilizada entre a população de Marapanim, segundo Furtado (1978), na forma de chá da flor para dor no coração e na forma de banho para acalmar criança e aliviar a dor de cabeça. É considerada também planta de poderes mágicos, visto que é usada junto com canela e alecrim para tirar maus fluidos, mau-olhado e inveja.

No Amazonas, é usada como agente cardiovascular hipotensor (LUZ et al., 1984). No Sul do Brasil, o chá das folhas é reportado como detentor de função anti-hemorroidária (PRUDENT et al.,1993).

Pesquisa para a seleção das plantas mais usadas na medicina popular do Ceará, visando à recuperação de informações para o Banco de Dados de Plantas Medicinais do Sistema Único de Saúde (SUS), destaca a *A. zerumbet* dentre as plantas classificadas como calmantes (MATOS, 1984). Nas Antilhas francesas o decocto das folhas é utilizado no tratamento do meteorismo, a infusão das folhas e flores como espectorante e o infusato das folhas como diurético. No Oeste da Índia, é usada para tratar dores de cabeça (STHELE;

STHELE, 1958). No Japão, as sementes são utilizadas como estomáquicas (KIMURA et al., 1966).

Na pesquisa realizada por Keef (1986), apontou-se a *Alpinia* como uma detentora de efeitos vasodilatadores coronarianos, usada para tratamento do infarto do miocárdio e insuficiência coronariana.

Segundo Correa (1926), os rizomas triturados em forma de pó são utilizados como antidiarréicos, no tratamento de úlcera gástrica, tosse e artrite. O rizoma em forma de decocto é usado no tratamento de cistite. As folhas em infusão são utilizadas para o tratamento da asma; micoses de pele, pêlos e unhas; como purificador sanguíneo; como anti-hipertensivo; calmante e antiestresse. Outras propriedades medicinais, tais como anti-histéricas, estomáticas e vermífugas relacionadas às folhas, flores e rizoma foram descritas por Almeida (1993).

Dentre as propriedades farmacológicas comprovadas para a *Alpinia zerumbet* destacam-se os efeitos hipotensor e levemente diurético obtidos através do chá das folhas, que foram confirmados pelos estudos de Mendonça et al. (1991) e Laranja et al. (1991, 1992). A atividade antimicrobiana comprovada para óleos essenciais da espécie varia segundo sua composição (WATTIEZ; STERNON, 1942).

O extrato metanólico do rizoma de *Alpinia zerumbet* possui atividade inibitória contra a contração induzida por histamina e cloreto de bário em íleo isolado de cobaia (ITOKAWA, et al., 1981a). De acordo com Lee et al. (1998) demonstração do extrato metanólico de sementes da referida espécie apresenta atividade antioxidante maior do que o butil-hidroxitolueno, enquanto o extrato hexânico mostrou não deter tais propriedades antioxidantes. Rizomas de *Alpinia zerumbet* detêm atividade antiulcerogênica e este efeito tem sido atribuído aos diterpenos e compostos fenólicos como 5,6-deiidrokavaina e diidro-5,6-diidrokavaiana presente nesta planta (HSU, 1982, 1987).

A maior parte dos óleos essenciais encontrados nesta planta é constituído por terpenos, com traços de sesquiterpenos e diterpenos (MATOS, 1979). Os taninos podem produzir efeitos farmacológicos não específicos, como a depressão do sistema nervoso central, diminuição da pressão arterial sangüínea e antagonismo dos efeitos estimulatórios de vários agonistas do músculo liso intestinal e uterino (CALIXTO, 1982; TOKAHASNI, 1982).

Mpalantinos *et al*. (1998) isolaram em seu trabalho flavonóides e kavapironas do extrato aquoso das folhas de *A. zerumbet* e identificaram que as atividades hipotensoras, diuréticas e anti-ulcerogênicas estão relacionadas aos flavonoides.

Os principais constituintes do óleo essecial de *A. zerumbet* é o terpinen-4-ol e 1,8 cineol (CRAVEIRO *et al*., 1981). Esses constituintes parecem ser os maiores responsáveis pelo efeito antinociceptivo observado por Araújo Pinho *et al*. (2005). Já os efeitos de depressão do sistema nervoso central e sedação foram observados e relacionados à presença do constituinte terpinen-4-ol, que já foi previamente reportado por Moreira *et al*. (2001) como responsável por esses efeitos.

O 1,8-cineol foi demonstrado agir por um mecanismo opióide (SANTOS; RAO, 2000), o que indica que o efeito observado de sedação pode também estar relacionado a esse constituinte do óleo essencial que está presente no extrato aquoso, mesmo que em baixas concentrações.

Estudando a atividade antioxidante de espécies cultivadas em Okinawa (Japão) e utilizadas como comestíveis e medicinais, Masuda et al. (2002) comprovaram forte atividade redutora do radical 1.1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) promovida pelos extratos do rizoma de *Alpinia zerumbet* e potente atividade inibitória da lipoperoxidação promovida por extratos de frutos e rizomas. Concluíram por uma potente capacidade antioxidativa para a espécie, já referida por eles em estudos quando isolaram antioxidantes do rizoma de *Alpinia zerumbet*. Em ensaios fitoquímicos realizados por Elaawely et al. (2007a, 2007b), foram isolados do óleo essencial, compostos fenólicos e dihidro-5,6- dehidrokawaina das folhas, rizomas, flores e sementes de *Alpinia zerumbet*, onde foi demonstrado que esses compostos apresentam uma atividade antioxidante.

A administração do extrato hidroalcóolico de *Alpinia zerumbet* em animais produziu excitação psicomotora, contorções, hipocinese, além de prolongar o tempo de sono (DI STASI, 2002). Nos estudos clínicos com o chá das folhas de colônia, os resultados apresentaram-se significativos quanto ao seu efeito diurético. No ensaio sobre a ação antiinflamatória, o extrato etanólico apresentaram uma inibição do processo edematoso de 66% (SANTANA,1966). Foi identificada uma ação anticolinérgica competitiva que inibe a

contração muscular (VANDERLINDE,1986). Segundo este autor, flores, folhas e rizomas são depurativas e diuréticas, anti-histérica, estomáquica e vermífuga.

Os efeitos centrais do óleo essencial de *Alpinia zerumbet* (OEAZ) só foram recentemente estudados através de dois trabalhos. Satou et al. (2010) demonstraram que após a inalação do OEAZ os camundongos apresentaram redução em parâmetros de ansiedade claramente evidentes principalmente no modelo do labirinto em cruz elevado. Da mesma forma, Murakami et al. (2009), mostraram que a inalação do OEAZ (0,087 e 8,7 ppm) apresenta efeito ansiolítico-símile no labirinto em cruz elevado. A inalação de 8,7 ppm do óleo também apresentou comportamento de salto nos animais, comportamento este parcialmente revertido pelo pré-tratamento com fluoxetina.

Atualmente importantes plantas medicinais, incluindo a Ginkgo biloba, Erva de São João, kava-kava, Valeriana, Bacopa monniera e Convolvulus pluricaulis são amplamente utilizados por sua eficácia no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos (KUMAR, 2006). Os transtornos mentais mais freqüentemente tratados pelo uso de plantas medicinais incluem transtornos do humor (principalmente depressão), ansiedade, transtornos somatoformes, relacionados com o envelhecimento, declínio cognitivo e, por vezes, perturbações psicóticas (JAREMA, 2008).

Na República Dominicana, *Alpinia zerumbet*, é usada na forma de chá para combater a gripe, sem, contudo, ser mencionada a parte utilizada (LOPEZ et al., 1992). Na Espanha, são usados os rizomas em dismenorréia, na prevenção de vômitos e em mastigatórios nas odontalgias (FITOTERAPIA, 1998).

Embora o uso da maioria das plantas medicinais não traga prejuízos aos usuários, o risco de intoxicação sempre existe, principalmente quando não ultilizado de maneira correta. Daí a constante necessidade de avaliar as propriedades atribuídas às plantas com vistas a sua confirmações ou invalidações, além do estabelecimento da toxidade e as doses em que essa toxidade se torna perigosa à saúde humana e de animais (MATOS, 1988)

1.10.2 Perfil toxicológico da *Alpinia zerumbet*

Relevante estudo toxicológico pré-clínico foi realizado por Oliveira (2008) que avaliou o perfil toxicológico e genotoxicilógico do extrato aquoso e do óleo essencial das folhas de *Alpinia zerumbet*, além de estabelecer a DL50 do extrato aquoso. Segundo Oliveira (2008) o extrato aquoso e o óleo essencial não se mostraram citotóxicos e nem genotóxicos. A DL50 do extrato aquoso das folhas de *Alpinia zerumbet* foi > 5g/Kg em camundongos ,demonstrando que os princípios ativos do extrato aquoso apresentam baixa toxicidade. Costa et al. (2007) testaram a atividade citotóxica dos extratos clorofórmicos, hexânicos e hidroalcoólicos em *A. zerumbet*, *Chenopodium ambrosioides* e *Acmella oleracea* sobre quatro linhagens celulares cancerígenas (HEp-2, NCI-H292, KB e HeLa). Os resultados mostraram ausência de citotoxicidade significativa para todos os extratos testados frente a estas linhagens celulares. No ano seguinte, dando continuidade aos estudos da atividade citotóxica de *Az*, Corrêa e Costa (2008) testaram os extratos acetônico e metanólico da espéice, sobre células HEp-2, NCIH292 e KB. Os resultados também mostraram ausência de citotoxicidade significativa para os extratos testados.

Estudo clínico realizado por Santana (2009) avaliou a segurança e potencial genotóxico do chá de *A. zerumbet* em voluntários sadios. Os voluntários foram tratados durante 28 dias ininterruptos com 540 ml de chá de Colônia ou Placebo. A genotoxicidade foi investigada mediante o emprego do teste do cometa. O estudo concluiu que o chá de colônia não apresenta toxicidade clínica nem genotoxicidade em voluntários tratados por 28 dias ininterruptos.

1.11 Relevância e justificativa

A esquizofrenia é uma condição neurológica grave que acomete 1% da população mundial levando a incapacidade dos indivíduos acometidos, impedindo que estes indivíduos contribuam de forma produtiva para o desenvolvimento da sociedade, além de altas taxas de internações hospitalares, gerando gastos financeiros calculados em bilhões de dólares por ano.

Inúmeras pesquisas visam descobrir novas estratégias farmacológicas antipsicóticas. Visto que a fisiopatologia da esquizofrenia ainda não está completamente definida, os

modelos animais utilizando a cetamina são capazes de reproduzir alterações comportamentais que são semelhantes aos sintomas positivos e negativos observados na exacerbação do surto psicóticos em humanos. Modelos animais com validade de face,(mimetizar os sintomas da doença determinada) são de grande importância para estudar o potencial e a eficácia de novas drogas antipsicóticas..

As plantas medicinais podem ser ferramentas importantes para o tratamento de algumas patologias, principalmente devido ao baixo custo e fácil acesso a população, além de sua baixa toxicidade. Assim decidiu-se estudar os efeitos da *A. zerumbet*, uma vez que é popularmente usada pela população e com efeitos depressores no SNC confirmado por nosso grupo de pesquisa (ARAÚJO et al., 2009), além de ser uma planta presente na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS,2009).

Desta forma, o presente estudo contribuirá de forma significativa para a ampliação do conhecimento científico sobre os efeitos farmacológicos centrais da *A. zerumbet*, avaliando através de estudos comportamentais, a ação antipsicótica deste óleo essencial, contribuindo, portanto, para a validação do seu uso popular e de forma significativa nos programas das agências reguladoras e para o SUS.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os possíveis benefícios do óleo essencial de *Alpínia zerumbet* (*OEAZ*) sobre os sintomas negativos e déficit cognitivos em modelo de esquizofrenia experimental induzidos pela administração aguda e repetida de cetamina em ratos.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os sintomas positivos através do teste de campo aberto;

- Avaliar os sintomas cognitivos através dos testes de Y-MAZE e memória de reconhecimento de objetos;

- Avaliar os sintomas negativos através do teste de interação social.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados para o presente estudo ratos Wistar machos, com peso de 230 a 300 g. Os animais foram provenientes do biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC), e mantidos em temperatura constante de 24ºC e ciclo claro/escuro de 12 horas, com livre acesso a uma dieta padrão e água *ad libitum*, seguindo as recomendações internacionais (Conselho Canadense de Cuidado com Animais, 1993). Os procedimentos foram realizados em conformidade com o Manual de Cuidados e Uso de Animais de Laboratório do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, sendo que todos os esforços foram feitos para minimizar o sofrimento dos animais. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de Ética Animal da UFC com o número 45/10.

3.2 Drogas utilizadas

- Cetamina (CET; Vetanarcol®, do Brasil) na dose de 20mg/Kg,
- Óleo essencial de *Alpinia Zerumbet* (AZ; cedidas pelo departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC) nas doses de 100 e 200mg/Kg
- Risperidona (RISP; Risperdal®) na dose de 0,5mg/Kg

3.3 Obtenção do óleo essencial da planta

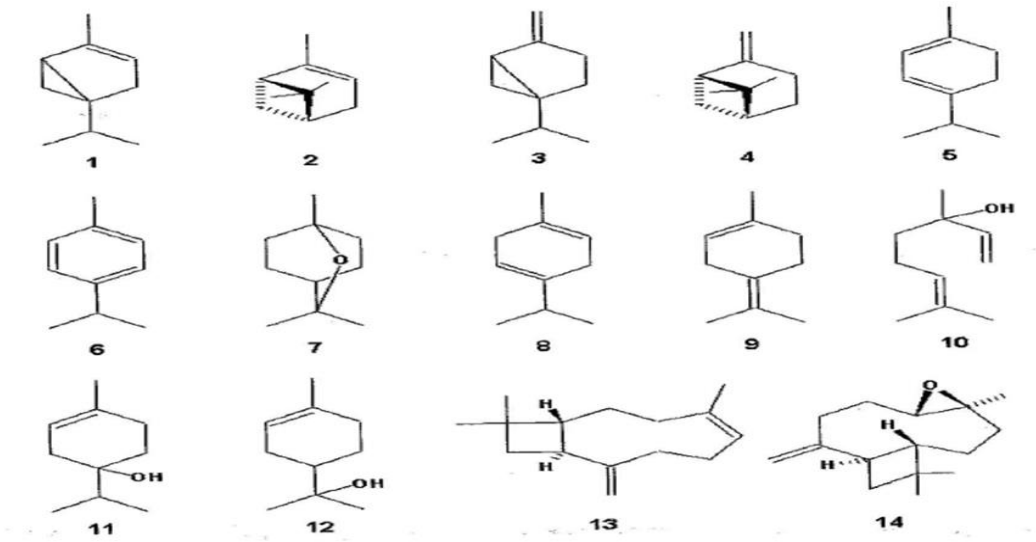
O óleo essencial foi isolado das folhas de *Alpinia zerumbet (*OEAZ). A extração foi feita através de um extrator de óleo essencial e após este procedimento foi feita a sua análise por cromatografia para determinação dos seus componentes.

A exsicata da *Alpinia zerumbet* foi depositada no Herbário Prisco Bezerra (nº 10858), conforme identificado pelos doutores Edson Paula Nunes e Martins Peres. O isolamento do óleo essencial foi realizado no Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC, de acordo com o método descrito por Craveiro *et al*. (1976).O óleo foi cedido pelo professor Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

Para a extração do óleo essencial, as folhas da planta recém-cortada foram colocadas em um frasco de vidro ao qual foi adicionada água destilada em quantidade suficiente para emergir todo material. A mistura foi submetida à ebulição através de um balão de vidro conectado a um condensador resfriado a água. A água foi aquecida por aproximadamente três horas. Após a condensação, a fase aquosa com seus solutos, aqui chamado de "hidrolato", foi separada de uma fase oleosa, por separação simples em camada de sulfato de sódio de anidro, para retirar traços de água ainda presente no óleo essencial.

A composição da OEAZ foi determinada por cromatografia gasosa e espectrometria de massas, Contendo: 1,8-cineol, 20,57%; terpinen-4-ol, com 19,39%; g-terpinene, 15,08%; sabineno, 9,68%, p-cimeno, 8,54%; um tujene, 6,35%; um terpinene, 3,88%; b-pineno, 3,02%; limoneno, 2,64%; um pineno, 2,38%; terpinoleno, 1,93%; bmircene, 1,20%; cariophilene-trans, 1,11%; um terpineol, 0,86%; não identificados, 3,35%. Para a administração aos animais o OEAZ foi diluído em tween 80 a 2%.

FIGURA 5. Principais constituintes do óleo essencial das folhas de Alpinia zerumbet utilizado no estudo.



α-tungeno (1), α-pineno (2), sabineno (3), β-pineno (4), α- terpineno (5), ρ-cimeno (6), 1,8-cineol (7), γ-terpineno (8), terpinoleno (9), linalool (10), terpinen-4-ol (11), α-terpineol (12), z-cariofileno (13), óxido de cariofileno (14).

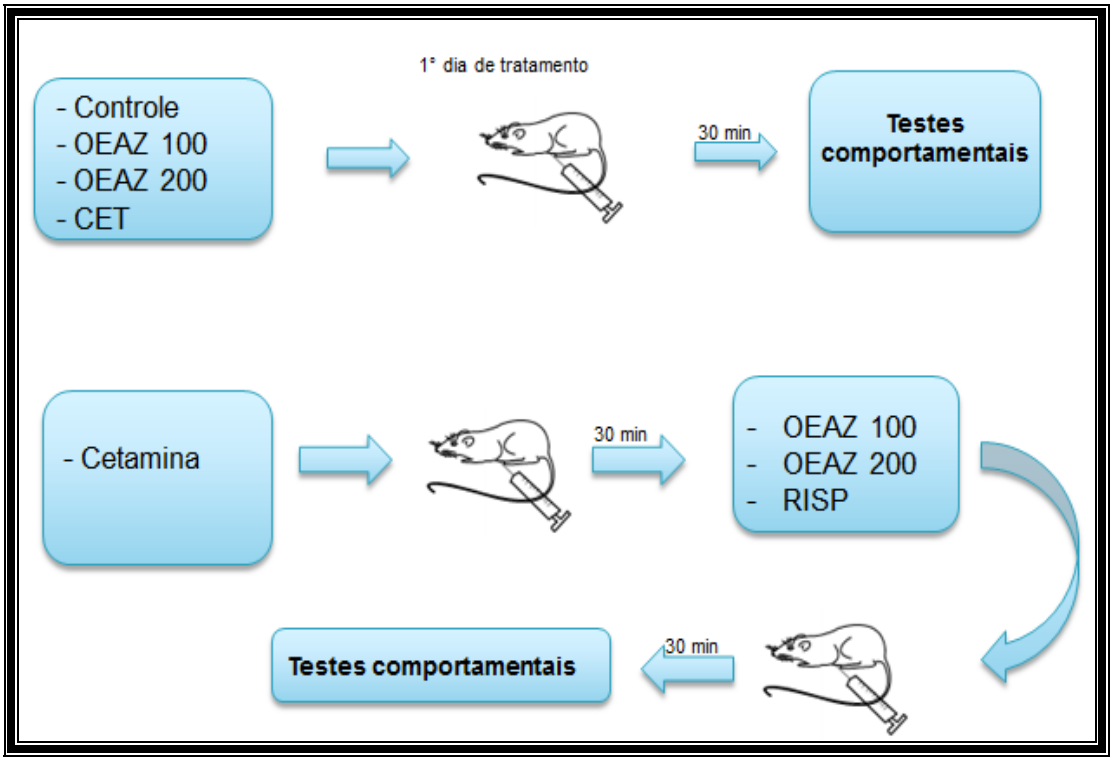
3.4 Estudo dos efeitos comportamentais do OEAZ em tratamento agudo

Para a realização dos experimentos, os animais foram divididos em 7 grupos (TABELA 8)(n= 8-10) e tratados com água destilada via i.p. (GRUPO CONTROLE), OEAZ em doses de 100 mg/kg, veículo (tween 80 a 2%, 10 ml) (OEAZ 100), 200 mg/kg, veículo (tween 80 a 2%, 10 ml) (OEAZ 200), CET na dose de 20mg/Kg(CET 20). Esses quatro primeiros grupos foram tratados via intraperitoneal (i.p) e após 30 min. Foram encaminhados para os testes comportamentais. Os outros três grupos divididos em CET 20 mg + OEAZ 100mg/kg (CET + OEAZ 100), CET 20 mg + OEAZ 200 mg/kg (CET + OEAZ 200) CET 20mg + RISP 0,5 mg/Kg (CET + RISP). Esses grupos foram tratados primeiramente com CET via i.p, após 30 min receberam as doses de OEAZ 100, 200 e RISP via i.p e somente após 30 min do segundo tratamento foram encaminhados para os testes comportamentais, conforme **Figura 6**.

Tabela 8: Grupos experimentais do tratamento agudo e doses repetidas

Nome do grupo	Drogas Utilizadas	Doses (mg/Kg) Ou (ml)*	Via de administração
CONTROLE	Água destilada	2 ml*	IP
OEAZ 100	OEAZ	100	IP
OEAZ 200	OEAZ	200	IP
CET 20	CET	20	IP
CET + OEAZ 100	CET + OEAZ	20 / 100	IP
CET +OEAZ 200	CET + OEAZ	20 / 200	IP
CET + RISP	CET + RISP	20 / 0,5	IP

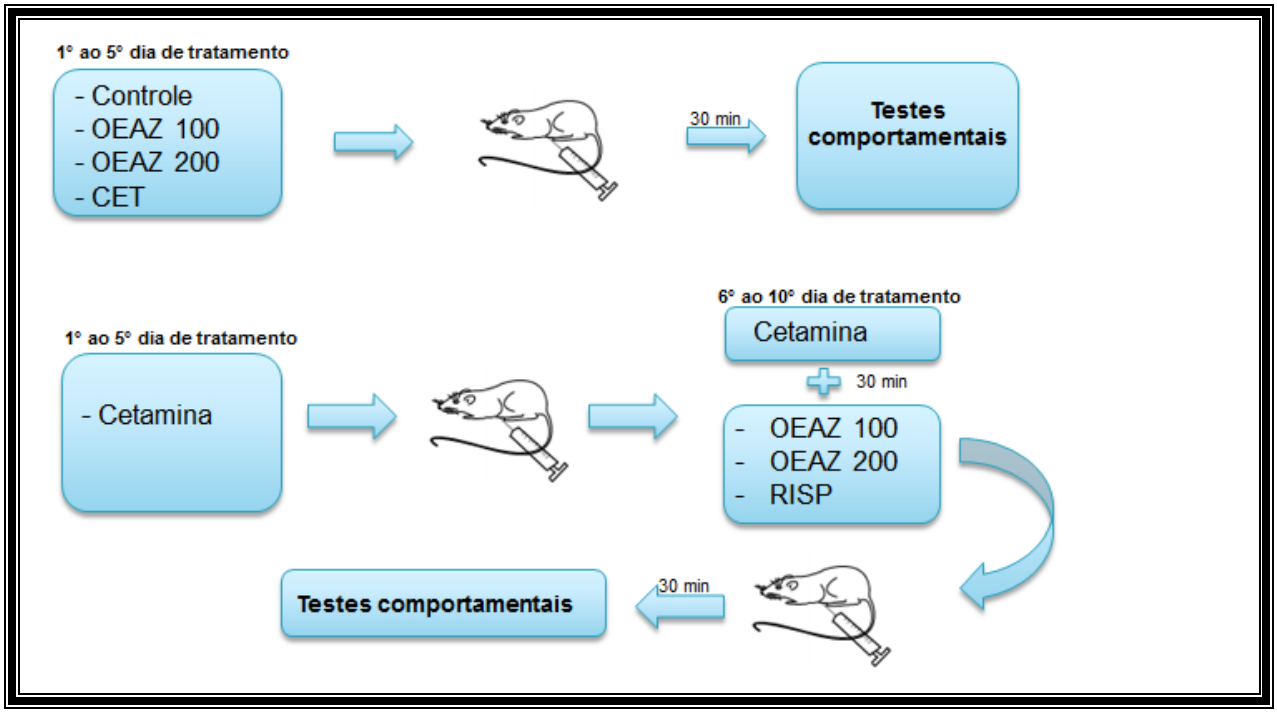
Figura 6: Estratégia para o tratamento agudo



3.5 Estudo dos efeitos comportamentais do OEAZ em tratamento de doses repetidas

Para o modelo de experimento de doses repetidas, os animais foram divididos em 7 grupos (n=8-10) da mesma forma do tratamento agudo conforme a tabela 6. O grupo tratado com água destilada (CONTROLE), OEAZ em doses de 100 mg/kg, veículo (tween 80 a 2%, 10 ml) (OEAZ 100), 200 mg/kg, veículo (tween 80 a 2%, 10 ml) (OEAZ 200), CET na dose de 20mg/Kg (CET). Esses quatro primeiros grupos foram tratados via intraperitoneal (i.p) durante cinco dias. Após 30 min do ultimo dia de tratamento e que os animais foram submetidos aos testes comportamentais. Os outros três grupos divididos em CET 20 mg+ OEAZ 100mg/kg (CET + OEAZ 100), CET 20mg + OEAZ 200 mg/kg (CET + OEAZ 200) CET 20mg + RISP (CET + RISP). Esses grupos foram tratados primeiramente cinco dias somente com CET via i.p, os outros cinco dias, foram tratados com CET e após 30 min receberam as doses de OEAZ 100, 200 e RISP via i.p totalizando 10 dias de tratamento, somente após 30 min do ultimo dia de tratamento os animais foram submetidos aos testes comportamentais conforme **FIGURA 7**.

Figura 7: Estratégia para o tratamento de doses repetidas



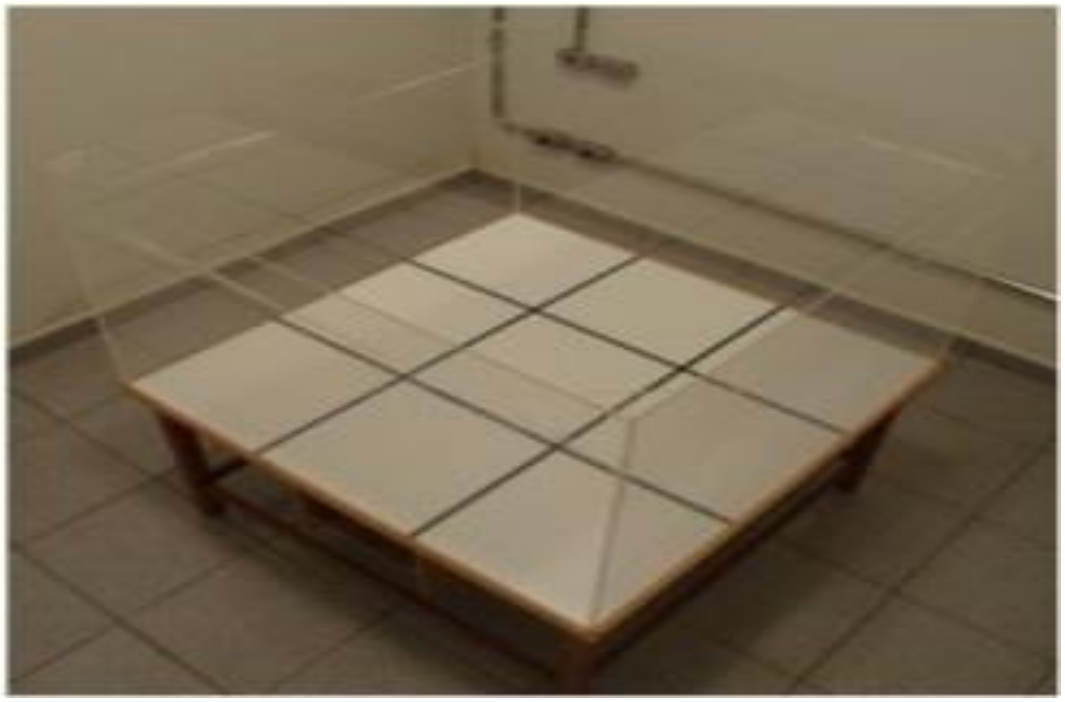
4 TESTES COMPORTAMENTAIS

4.1 Campo Aberto

O campo aberto (CA) é bastante utilizado para avaliar a ação de fármacos sobre a atividade locomotora. O aparelho consiste em uma arena de 30 x 30 cm, com paredes confeccionadas em acrílico transparente e piso de acrílico de cor preta com demarcações de nove quadrantes iguais (ARCHER, 1973; SIEGEL, 1946).

Os camundongos foram colocados em um campo aberto 30 minutos (min) após a administração i.p. dos fármacos descritos anteriormente. Cada animal foi deixado no campo aberto por 1 min para adaptação e durante 5 min foram contados o número de cruzamento (NC) de um quadrante para outro, postura no qual o animal fica na vertical, apoiado nas patas traseiras – *rearing* (NR), e movimentos de autolimpeza – *grooming* (NG). Para registro do NC, foram contados todos os quadrantes cruzados pelo animal, quando este se encontrava com as quatro patas dentro do mesmo quadrante. Na troca de um animal para outro, a arena do CA foi limpa com álcool 40% para eliminar o possível viés devido ao odor da urina e bolos fecais que poderia ser deixado pelos animais anteriores.

Figura 8: Arena do Campo Aberto.

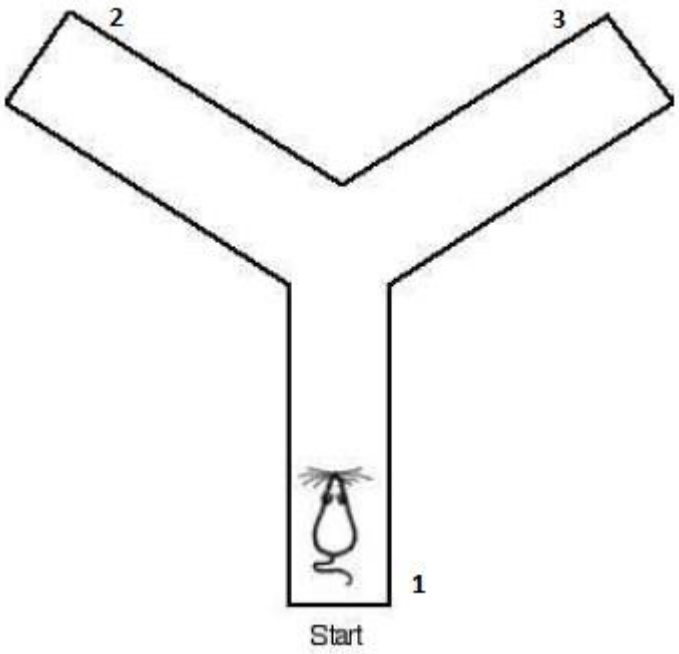


Fonte: http://www.berlinmouseclinic.org/facility.html

4.2 Y-MAZE

Nesse teste o animal é colocado em um labirinto com os três braços (12 x 35 x40 cm) posicionados em ângulos iguais (Figura 9). Antes do teste, os braços são numerados 1,2 e 3. O animal é colocado no braço 1 e deixado para explorar o ambiente por 8 minutos. O número e a seqüência dos braços nos quais o animal entra é anotada e as informações analisadas de forma a determinar o número de alternâncias. Uma alternação é considerada correta se o animal visita um novo braço e não retorna aos dois braços anteriormente visitados. Assim, a percentagem das alternações é calculada como: NAC (número de alternações corretas)/ NTE (número de visitas realizadas durante o período de observação menos 2), multiplicado por 100. Entre cada sessão, o labirinto deve ser higienizado com uma solução de álcool a 20% e secado com toalhas de papel (SARTER et al., 1988). % Alternações espontâneas = NAC / NTE-2 x 100.

Figura 9: Y-MAZE



Fonte: http://www.ratbehavior.org/RatsAndMazes.htm

4.3 Reconhecimento de Objeto

Este teste representa um modelo de memória não-aversiva, não-espacial, que requer a ativação dos receptores glutamatérgicos principalmente em regiões do hipocampo. Para isto foi utilizado um campo aberto com as dimensões de 40 x 50 cm^2cercado por paredes de 50 cm de altura, feito de madeira com uma parede frontal de vidro. Todos os animais foram habituados por 5 min com o campo sem objetos. Vinte e quatro horas após a habituação, o treinamento foi feito colocando o animal no campo com dois objetos idênticos (objetos A1 e A2) posicionados em duas esquinas adjacentes a 10 cm das paredes. Para avaliação da memória de curta duração 1,5 h após o treinamento, os animais exploraram o campo por 5 min na presença de um objeto familiar (A) e um novo (B). Todos os objetos apresentaram texturas, cores e tamanhos semelhantes, mas distintas formas. A percentagem do tempo de exploração total que o animal ficou investigando o novo objeto foi medida como memória de reconhecimento. Para memória de longa duração o teste foi feito 24 h após o treinamento, na presença de um objeto familiar A e um novo objeto C. Exploração foi definida como o ato de cheirar ou tocar o objeto com o nariz ou patas anteriores (ROSA et al., 2003).

4.4 Interação Social

Para realização do teste é necessário uma caixa de acrílico 60 × 40 cm dividida em três câmaras. Os animais foram capazes de mover-se entre as câmaras através de uma pequena abertura (6 × 6 cm) em divisores. Nas câmaras das extremidades havia uma gaiola de ferro, uma com um rato desconhecido e do mesmo sexo (câmara social) e outra vazia (câmara oposta). Os animais teste foram colocados na câmara central, cada um teve um tempo de 5 min de exploração na caixa (RADYUSHKIN *et al*., 2009). Foi medido o tempo gasto em cada uma das três câmaras, e a preferência social foi definida como: (% o tempo gastado na câmara social) − (% o tempo gastado na câmara oposta).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada através do software GraphPad Prism, versão 5.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego Califórnia EUA Copyright (c) 1992 – 2007. Os resultados dos experimentos comportamentais foram analisados através de one-way ANOVA seguida pelo teste de Tukey como teste *post-hoc* para comparações multiplas, visto que todos apresentaram uma distribuição normal. Valores significativos para ambas as análises foram consideradas quando $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 Teste do Campo Aberto

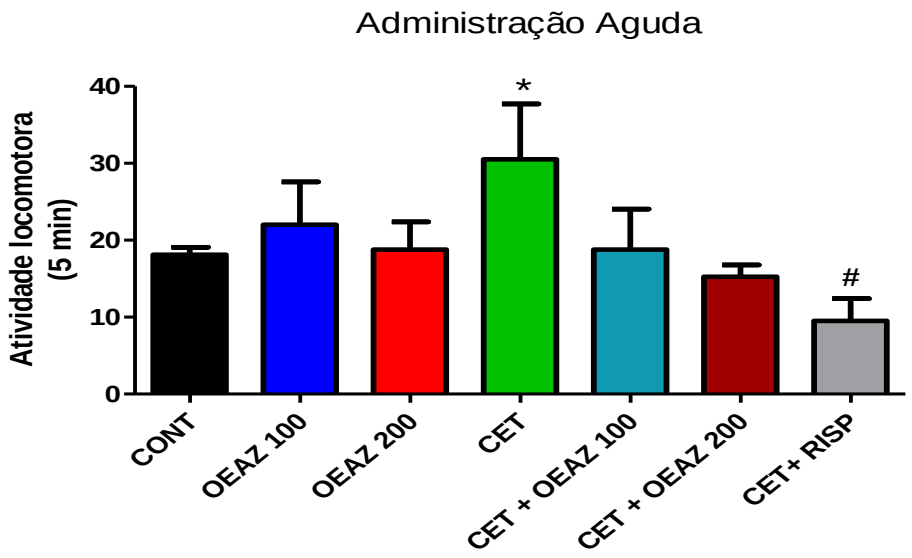
6.1.1 Teste do Campo Aberto – Atividade Locomotora

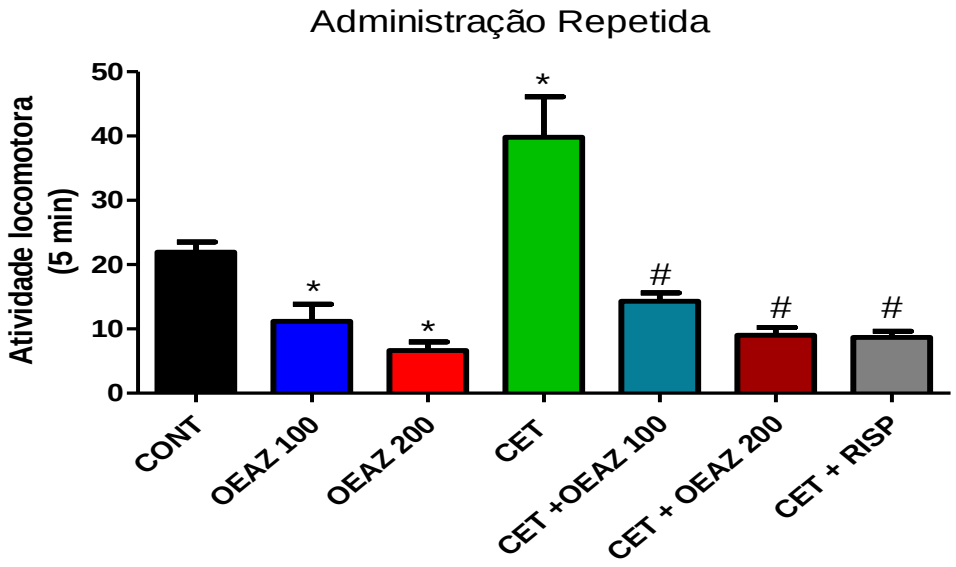
A análise dos resultados para os animais que foram submetidos ao protocolo agudo foram os seguintes: CONT: 18,13 ± 0,95; OEAZ 100: 22,00 ± 5,568; OEAZ 200: 18,80 ± 3,597; CET: 30,50 ± 7,217; CET + OEAZ 100: 18,80 ± 5,248; CET + OEAZ 200: 15,25 ± 1,548; CET+ RISP: 9,500 ± 2,930 cruzamentos.

A **figura 10** mostra que na administração aguda ocorreu um aumento na atividade locomotora induzida por Cetamina em comparação ao grupo controle, e uma redução do número de quadrantes percorridos pelos animais, apenas após o tratamento com Risperidona, uma droga antipsicótica atípica.

Com os animais submetidos ao protocolo de doses repetidas, o grupo tratado com cetamina (39,8 ± 6,3) apresentou um aumento na atividade locomotora quando comparado ao grupo controle (21,9 ± 1,6) de acordo com o previsto. Por outro lado, os animais que receberam OEAZ 100 e 200 sozinhos bem como no grupo associado à cetamina houve uma diminuição significativa deste comportamento de forma dose-dependente em relação à cetamina (CET + OEAZ 100: 14,33 ± 1,3; CET + OEAZ 200: 9,0 ± 1,2; CET+ RISP: 8,7± 1,0).

Figura 10: Efeito do OEAZ (100 e 200 mg/kg, i.p) sobre a atividade locomotora (número de cruzamentos) dos ratos submetidos a administrações aguda e repetidas de cetamina.





Número de 8-10 animais por grupo. As barras representam média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguido pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. Valores significativos comparados ao controle * $p < 0,05$ e # $p < 0,05$ quando comparado ao controle e Cetamina, respectivamente.

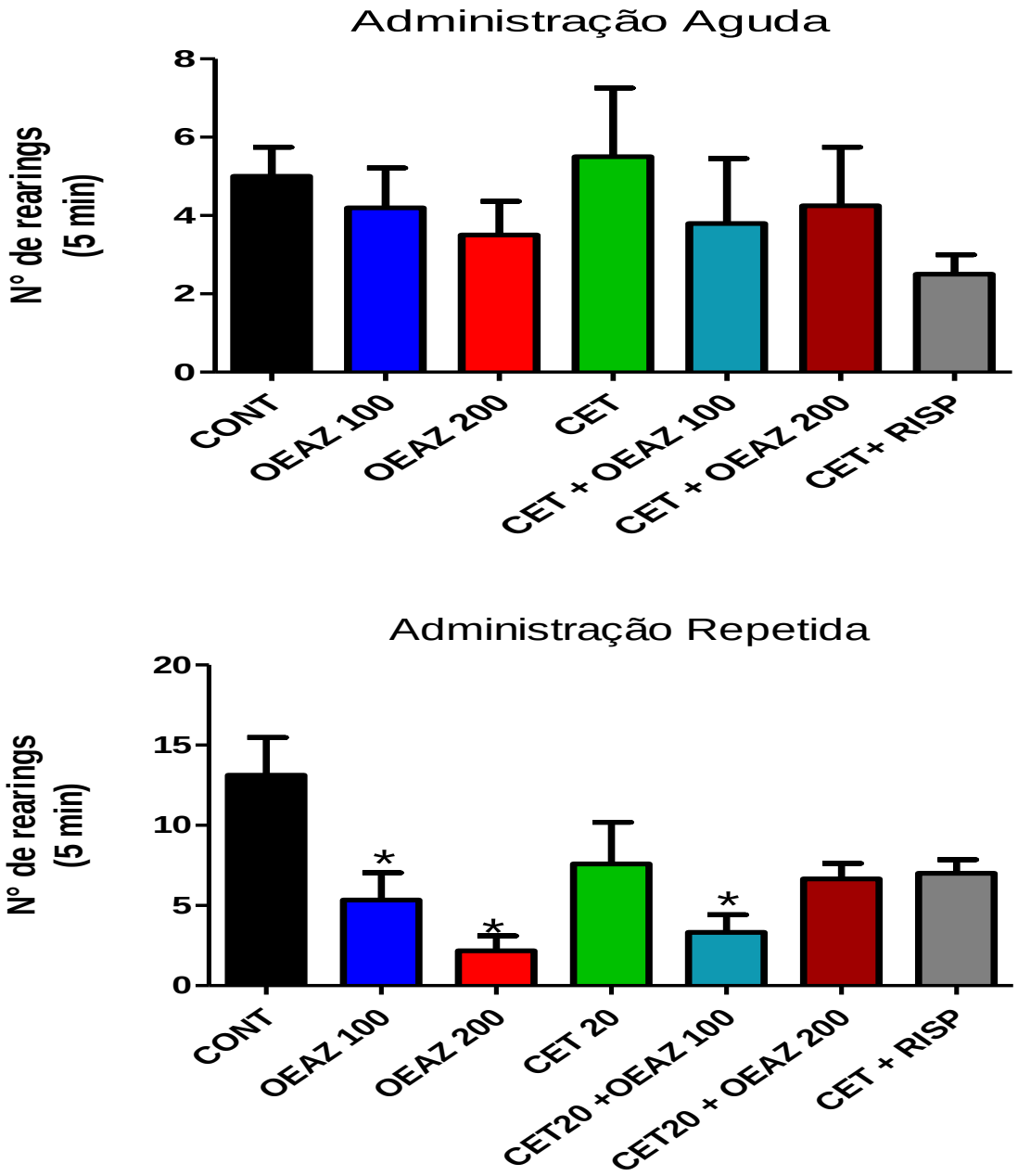
6.1.2 Campo Aberto - Atividade de *Rearing*

No teste de CA foi avaliado também a atividade de *rearing* (atividade locomotora vertical), onde foi contado o número de vezes que o animal se levantou para explorar o ambiente, mantendo-se suspenso pela patas traseiras.

Conforme a **figura 11** o OEAZ (100 e 200) nenhum tratamento apresentou resultados significantes em nenhuma das doses utilizadas no tratamento agudo dos animais.

No tratamento repetido o OEAZ (100 e 200) causou uma redução do número de *rearings* quando ao comparado ao grupo controle, e nos grupos previamente tratados com cetamina (CET+ OEAZ 100 e CET + OEAZ 200) também ocorreu redução da atividade vertical, quando comparada ao grupo controle.

Figura 11: Número de 8-10 animais por grupo.



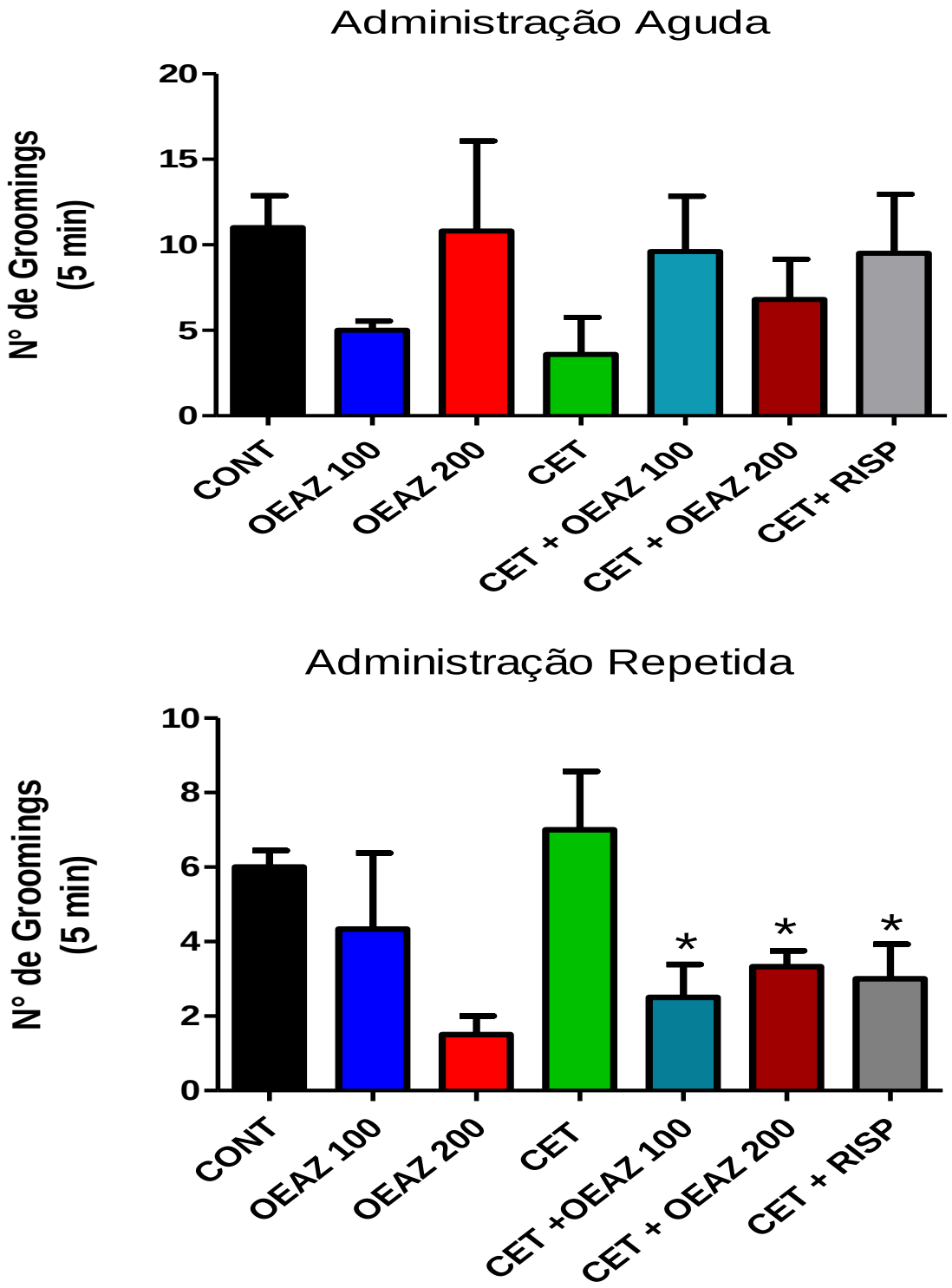
As colunas representam **Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) sobre o número de *Rearings* (atividade locomotora vertical) dos ratos submetidos a administração aguda e repetida das drogas** média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguido pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. Valores significativos comparados ao controle * $p < 0,05$ e # $p < 0,05$ quando comparado ao controle e Cetamina, respectivamente.

6.1.3 Campo Aberto- Atividade de Grooming

Na avaliação do *grooming* (**figura 12)** frente à administração aguda do OEAZ não apresentou resultados estatisticamente significativos, conforme os dados: CONT: 11,00 ± 1,871; OEAZ 100: 5,000 ± 0,5477; OEAZ 200: 10,80 ± 5,267; CET: 3,600 ± 2,159 ; CET + OEAZ 100: 9,600 ± 3,250; CET + OEAZ 200: 6,800 ± 2,354; CET+ RISP: 9,500 ± 3,452.

Quanto à avaliação do *grooming* no tratamento com doses repetidas foram observados os seguintes resultados: CONT: 6,000 ± 0,4472; OEAZ 100: 4,333 ± 2,044; OEAZ 200: 1,500 ± 0,5000; CET: 5,167 ± 1,470; CET + OEAZ 100: 2,500 ± 0,8851; CET + OEAZ 200: 3,333 ± 0,4216; CET+ RISP: 3,000 ± 0,9309. Os grupos OEAZ 100 + CET, OEAZ 200 + CET e CET + RISP foram estatisticamente significativos quando comparados ao grupo controle.

Figura 12: Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) sobre a atividade de Groomings (autolimpeza) dos ratos submetidos a administrações aguda e doses repetidas por 10 dias.



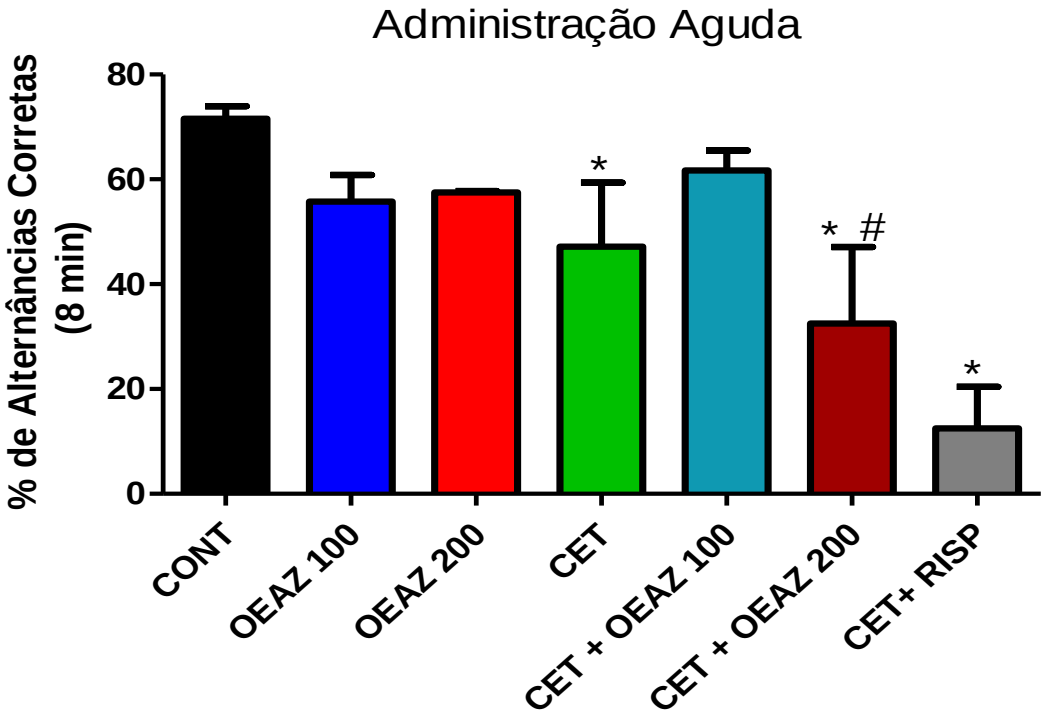
Número de 8-10 animais por grupo. As colunas representam média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguido pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. * p< 0,05 e # p< 0,05 quando comparado ao controle e Cetamina, respectivamente.

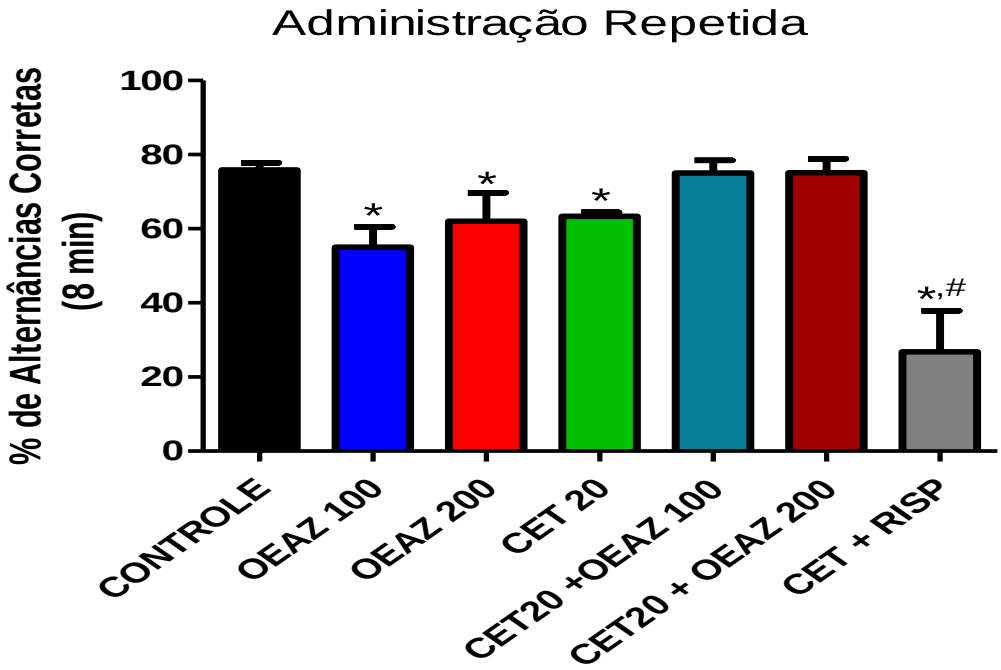
6.2 Teste Y-Maze (Memória Operacional)

Os resultados apresentados no teste de memória do labirinto Y (Y-*maze*), que avalia a memória operacional (*working memory*), um tipo de memória muito comprometido na esquizofrenia demonstraram no protocolo agudo (**figura 13)** que os animais tratados com cetamina apresentaram uma diminuição no percentual de acertos, assim como o grupo tratado com risperidona. O OEAZ não foi capaz de reverter esta alteração sendo que o grupo administrado OEAZ 200 + CET apresentou um percentual menor ainda de acertos quando comparados com o grupo que recebeu apenas cetamina e controle (CONT: 71,56 ± 2,390; OEAZ 100: 55,80 ± 5,060; OEAZ 200: 76,72 ± 6,974; CET: 47,14 ± 12,20; CET + OEAZ 100: 61,70 ± 3,790; CET + OEAZ 200: 32,50 ± 14,59; CET+ RISP: 12,50 ± 7,932).

Quanto aos resultados dos grupos submetidos a administração repetida os resultados mostraram que a administração de cetamina causou uma significante redução do número de acertos quando comparados aos animais controle. Nos animais submetidos ao tratamento com OEAZ em ambas as doses o número de acertos foi semelhante ao dos animais controle, já o tratamento com risperidona reduziu significativamente o número de acertos. A administração do OEAZ sozinho também reduziu o número de acertos em relação aos animais controle (CONT: 75,00 ± 3,421; OEAZ 100: 55,80 ± 5,060; OEAZ 200: 76,72 ± 6,974; CET: 47,14 ± 12,20; CET + OEAZ 100: 61,70 ± 3,790; CET + OEAZ 200: 32,50 ± 14,59; CET+ RISP: 12,50 ± 7,932).

Figura 13: Efeito do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) sobre a memória operacional (teste de Y-*maze*) dos ratos submetidos a administração aguda e repetida.





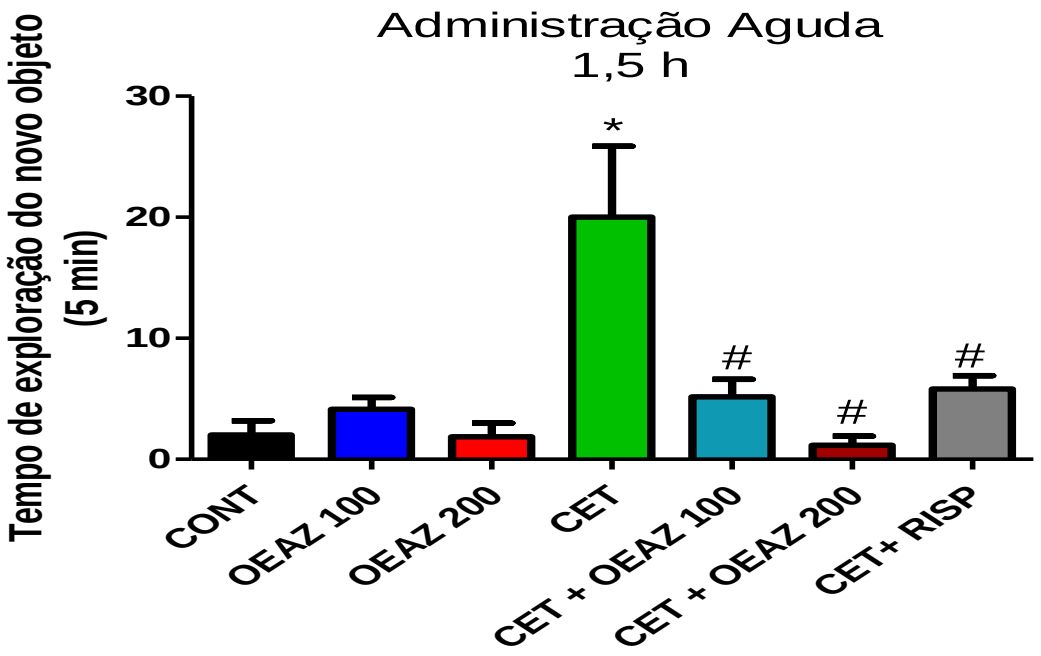
Número de 8-10 animais por grupo. As colunas representam média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguido pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. Valores significativos comparados ao controle * $p < 0,05$ e # $p < 0,05$ comparado a Cetamina.

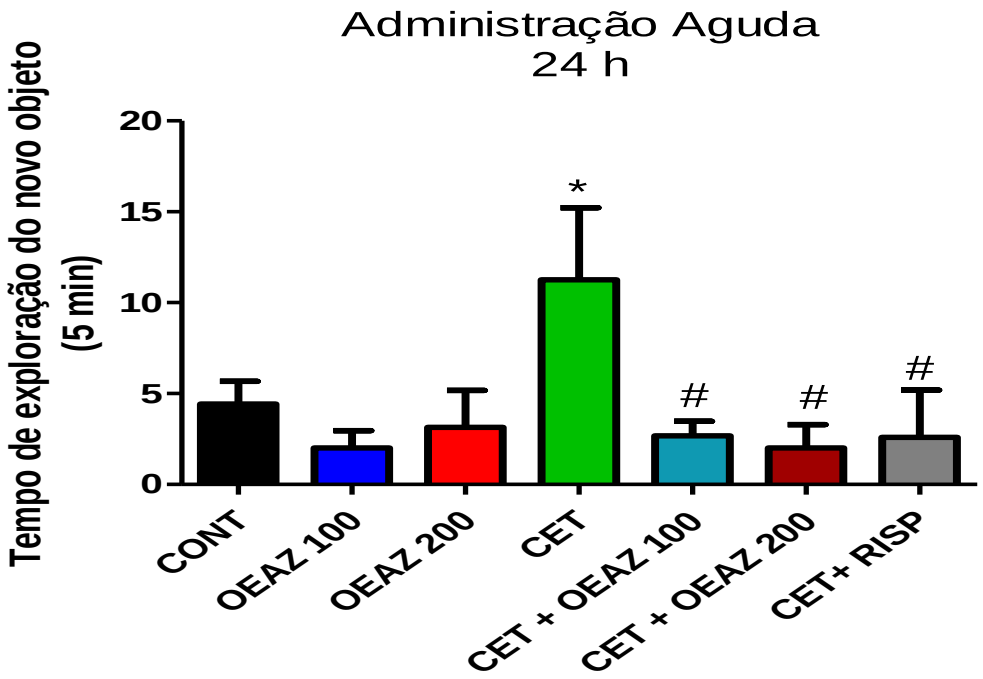
6.3 Teste de Reconhecimento de Objetos – Tratamento Agudo

Na avaliação da cognição neste modelo animal induzido por Cetamina os resultados (**ver figura 14**) mostraram que as doses individuais de OEAZ (100 e 200) não apresentaram diferença estatística quando comparadas ao grupo controle. Já o OEAZ reverteu os efeitos induzidos pela Cetamina na avaliação da memória imediata (1,5h). (CONT: 2,000 ± 1,183; OEAZ 100: 4,143± 0,9619; OEAZ 200: 1,857± 1,122; CET+ RISP: 5,800 ± 1,114 CET: 20,00± 5,864; CET + OEAZ 100: 5,167 ± 1,447; CET + OEAZ 200: 1,167± 0,749).

Com avaliação do objeto novo 24 horas depois da primeira exposição ao teste foram obtidos os seguintes resultados: CONT: 4,429 ± 1,251; OEAZ 100: 2,000± 0,9661; OEAZ 200: 3,143± 2,040; CET: 11,25± 3,981; CET + OEAZ 100: 2,667± 0,8028; CET + OEAZ 200: 2,000± 1,291; CET+ RISP: 2,600± 2,600. Os resultados foram semelhantes a avaliação com 1 hora, ou seja o OEAZ em ambas as doses reverteu os efeitos da Cetamina**.**

Figura 14: Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) no teste de reconhecimento de objetos em ratos 1,5 h e 24 h após administração aguda.





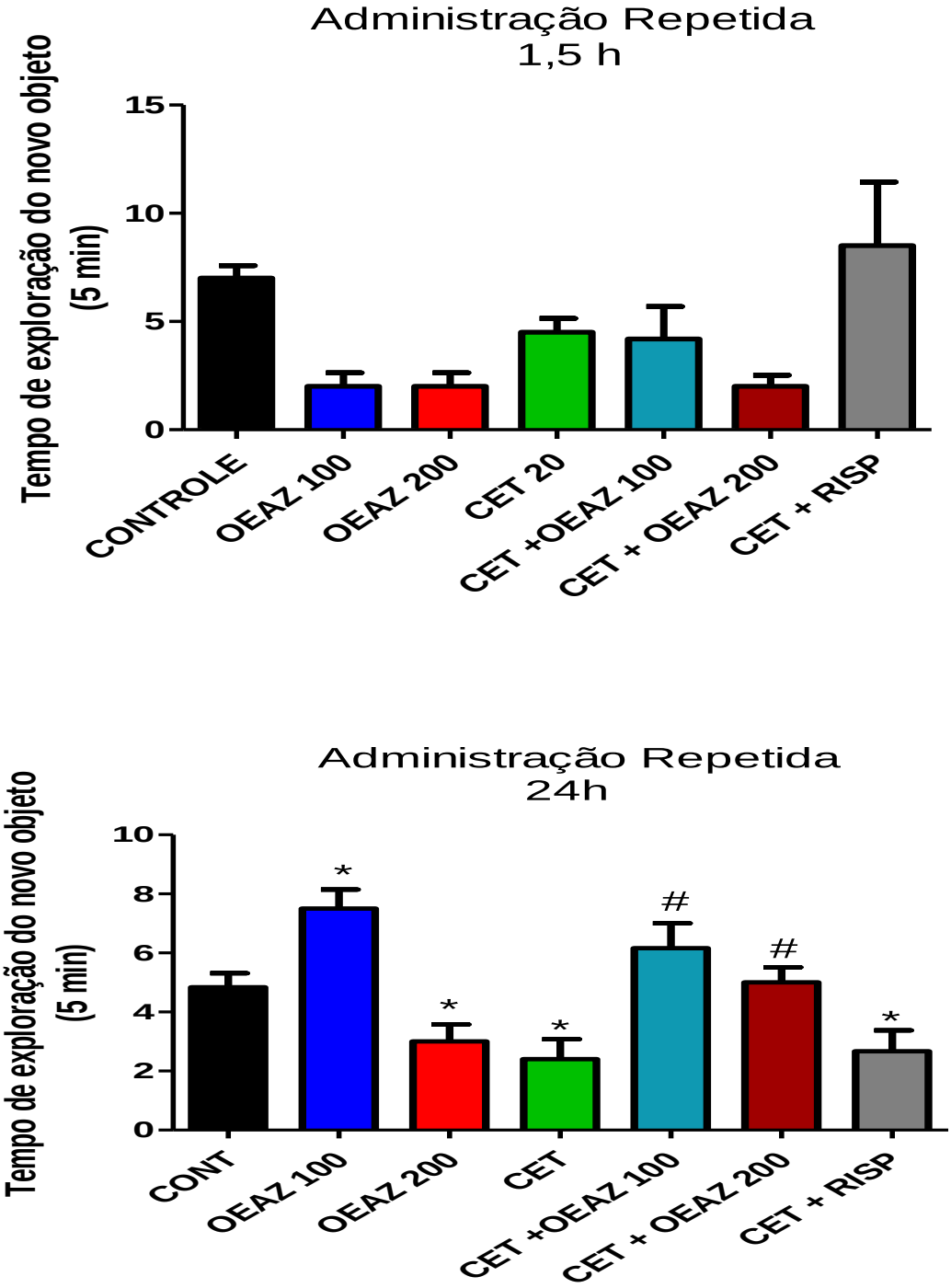
Número de 8-10 animais por grupo. As colunas representam média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguido pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. Valores significativos comparados ao controle * $p < 0,05$ e # $p < 0,05$ comparado a Cetamina.

6.3.1 Teste de Reconhecimento de Objetos – Tratamento Doses Repetidas

Quanto ao tratamento repetido com as drogas na avaliação da memória, através do tempo gasto explorando cada objeto novo na arena, os seguintes resultados foram obtidos: CONT: 7,000 ± 0,5774; OEAZ 100: 2,000 ± 0,6325; OEAZ 200: 2,000 ± 0,6325; CET: 4,500 ± 0,6455; CET + OEAZ 100: 4,200 ± 1,497; CET + OEAZ 200: 2,000 ± 0,5164; CET+ RISP: 8,500 ± 2,941. O OEAZ (100 e 200) não foram estatisticamente significantes como foi observado na **figura 15.**

A avaliação da memória com 24 horas a cetamina foi capaz de reduzir o tempo de contato com o objeto novo, o mesmo acontecendo nos animais tratados com risperidona em relação ao grupo controle. A administração do OEAZ foi capaz de reverter o déficit causado pela cetamina (CONT: 4,833± 0,4773; OEAZ 100: 7,500 ± 0,6455; OEAZ 200: 3,000 ± 0,5774; CET: 2,400 ± 0,6782; CET + OEAZ 100: 6,167 ± 0,8333; CET + OEAZ 200: 5,000 ± 0,5164; CET+ RISP: 2,667 ± 0,7149).

Figura 15: Efeito do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) no teste de reconhecimento de objetos em ratos 1,5 h e 24 h após administração repetida.



Número de 8-10 animais por grupo. As colunas representam média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguida pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. Valores significativos comparados ao controle * $p < 0,05$ e # $p < 0,05$ comparado a Cetamina.

6.4 Teste de Interação Social

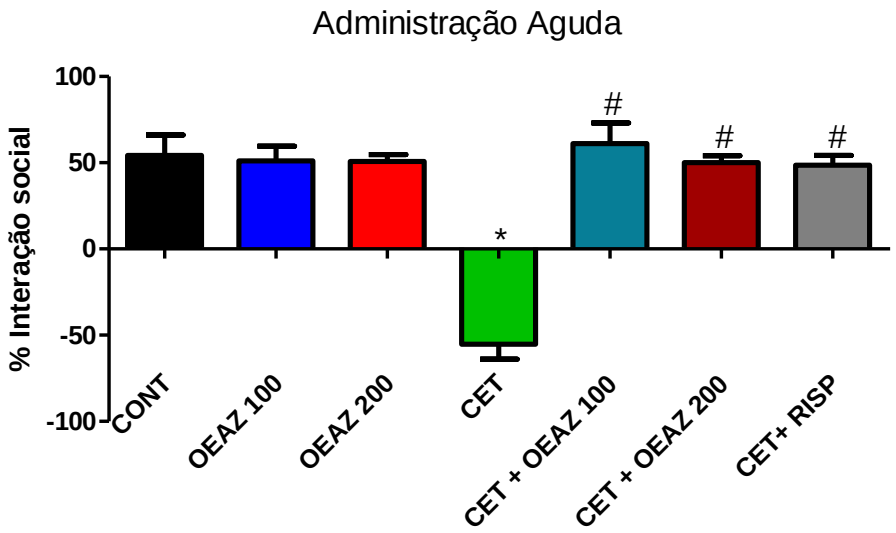
O modelo de déficit de interação social em roedores induzido por cetamina tem grande validade para reproduzir sintomas negativos da esquizofrenia.

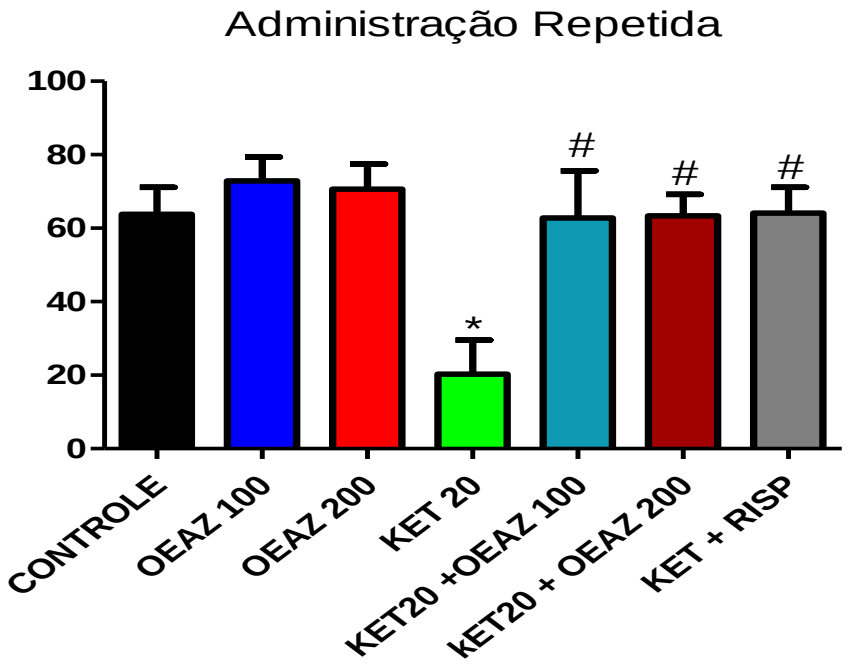
Na **figura 16** apresentamos os resultados agudos dos nossos testes: CONT: 54,17 ± 11,84; OEAZ 100: 51,00 ± 8,552; OEAZ 200: 50,67 ± 4,104.

A administração de (CET: -55,33 ± 8,597) causou redução significativa no % de interação social em relação aos animais controle. O tratamento com OEAZ 100 e 200, bem como risperidona foi capaz de reverter esta alteração (CET + OEAZ 100: 61,00 ± 12,12; CET + OEAZ 200: 50,00 ± 4,000; CET+ RISP: 48,50 ± 5,720).

Na administração repetida a cetamina também foi capaz de causar prejuízo na interação social, o que foi revertido pela administração do OEAZ em ambas as doses e risperidona (CONT: 63,83 ± 7,296; OEAZ 100: 72,83 ± 6,575; OEAZ 200: 70,67 ± 6,771; CET: 20,26 ± 9,250; CET + OEAZ 100: 62,83 ± 12,80; CET + OEAZ 200: 63,40 ± 5,784; CET+ RISP: 64,17 ± 6,964).

Figura 16: Efeitos do OEAZ (100 e 200mg/kg, i.p) no % de interação social dos ratos submetidos ao tratamento agudo e com doses repetidas.





Número de 8-10 animais por grupo. As colunas representam média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA seguido pelo teste de Tukey como teste *post-hoc*. Valores significativos comparados ao controle * $p< 0,05$ e # $p< 0,05$ comparado a Cetamina.

7 DISCUSSÃO

A esquizofrenia é caracterizada por um conjunto diversificado de sinais e sintomas que incluem: distorções características do pensamento e da percepção, alterações cognitivas, alterações motoras, apatia, dificuldade de comunicação e expressões afetivas restritas. Déficits de atenção e memória estão entre os domínios cognitivos mais afetados no transtorno, para os quais os antipsicóticos conhecidos não proporcionam ação terapêutica (TANDON; NASRALLAH, 2009).

Modelos animais utilizando cetamina são bem estabelecidos para indução de sintomas tipo esquizofrenia em roedores, cujo mecanismo de ação ocorre pelo antagonismo dos receptores NMDA do glutamato (GUNDUZ-BRUCE, 2009; COYLE; TSAI; GOFF, 2004; CHATTERJEE et al., 2010). Sua administração repetida induz sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia (GUNDUZ-BRUCE, 2009).

Os modelos de testes comportamentais utilizados neste trabalho (Campo Aberto, Y-Maze, Reconhecimento de Objetos e Interação Social) objetivam a determinação dos possíveis efeitos antipsicóticos do óleo no *screening* comportamental dos sintomas positivos, cognitivos e negativos da esquizofrenia.

Inicialmente foi realizado o teste de Campo Aberto (CA) que permite determinar a especificidade de uma droga, caso ela seja ansiolítica, estimulante, ansiogênica ou até sedativa (LISTER, 1987). A diminuição ou o aumento da atividade locomotora fornece uma indicação dos níveis de excitabilidade do SNC (MANSUR et al., 1971).

Pesquisas farmacológicas demonstraram que doses subanestésicas de Cetamina induzem sintomas da esquizofrenia nos seres humanos (LAHTI et al., 1995; KRYSTAL et al, 1994; NEWCOMER et al., 1999) assim como ativação comportamental (como exemplo aumento na atividade locomotora) em animais experimentais (LIU et al., 2006). Embora no tratamento agudo o OEAZ (100 e 200) não tenha significativamente reduzido a atividade locomotora, ainda apresentou tendenciosa redução comparada aos animais tratados apenas com cetamina. No estudo com doses repetidas por 10 dias o óleo reduziu o NC dose-dependente, o que corrobora com outros estudos realizados por este grupo de pesquisa (de ARAÚJO, 2009, 2011) onde o OEAZ apresentou-se como um provável inibidor dos

receptores D2, minimizando assim efeitos psicóticos. Na literatura tem sido descrito um forte aumento na neurotransmissão dopaminérgica com administração aguda de cetamina no prosencéfalo (HERTEL et al., 1996; VERMA; MOGHADDAM 1996; JENTSCH et al. 1997a), enquanto que a administração a longo prazo de cetamina e fenilciclidina reduz neurotransmissão dopaminérgica frontal (JENTSCH et al. 1997b), o que pode indicar que essas alterações na transmissão dopaminérgica pode variar dependendo do estágio em que se encontra a doença. Segundo Zuo et al. (2008) a redução do número de cruzamentos (NC) está relacionado a uma redução na neurotransmissão dopaminérgica, visto que animais *knockout* para receptores D2 apresentam redução significativa da atividade locomotora. E provavelmente esses resultados se devem a ação do constituinte terpinen-4-ol, que te atividade depressora do SNC, baseando-se por Moreira *et al*. (2001)

Outro parâmetro avaliado no teste de campo aberto, o “rearing”, é considerado um comportamento exploratório gerado pela novidade de um ambiente (CRUSIO, 2001; VAN ABEELEN, 1975, 1977). A atividade de rearing também esta relacionada com a hiperatividade dopaminérgica. Estudos apontam que o aumento da atividade dopaminérgica elícita um maior comportamento de rearing (SWANSON et al., 1997).

Os autores Hughes (1972) e Stout (1994) sugerem que agentes ansiolíticos diminuem o número de rearing, assim como Dandiya et al. (1969) considera a atividade de rearing em roedores como um comportamento estereotipado complexo. Embora em nossos resultados o OEAZ (100 e 200) no tratamento agudo não tenha apresentado significância, o óleo de *alpinia* apresentou em outros trabalhos, atividade ansiolítica com tratamento agudo em camundongos, conforme trabalho publicado por de Araújo et al. (2009), o que justificaria este resultado.

O comportamento *Grooming* (autolimpeza) é uma "manutenção", comportamento que é especificamente induzido em situações em que um animal está em conflito induzido pelo estresse ou frustração. Nesta situação o comportamento de autolimpeza em roedores tem sido relacionado com receptores de dopamina (D1) no cérebro (GISPEN; ISAACSON,1981).

Todos os receptores de DA exibem estruturas típicas de 5 receptores acoplados a proteína G. Os receptores D1-símile (D1e D5), e D2-símile (D2, D3, D4), possuem distribuições distintas no cérebro, onde D1se encontra amplamente distribuído no Estriado (núcleo caudado, putâmen, núcleo de accumbens) e Neocortex; D5 apresenta-se

principalmente no Hipocampo. Os receptores D2 encontram-se distribuídos no Estriado, Hipófise, Hipótalamo, Córtex Frontal (GOLAN, 2009).

Drago et al., (1999), mostraram que a redução do *grooming* ocorre em animais deficientes de receptores D1 (*Knockout*), em contraste com grupos de animais sem a presença de receptor de dopamina D2 que mostraram um nível normal de ativação comportamental. Esses pesquisadores puderam estabelecer que os receptores D1-símile (D1-5) estão extremamente envolvidos no comportamento de limpeza, mas não receptores D2-símile (D2-4).

Com base nos fatos citados acima, a diminuição significativa no comportamento de autolimpeza nos grupos CET+ EOAZ 100 e 200 pode estar relacionado com um possível efeito inibitório sobre os receptores de dopamina D1-símile. O efeito apresentado pelo OEAZ corrobora com o fato de que o óleo parece exercer um importante efeito inibitório sobre o sistema dopaminérgico, desde que reduziu o NC e grooming no campo aberto. Vale à pena salientar que este sistema é o principal alvo farmacológico da terapia antipsicótica.

Neste estudo a fim de verificar os efeitos do OEAZ sobre os déficits cognitivos promovidos pela cetamina como modelo animal de sintomas tipo esquizofrenia, os animais foram submetidos ao teste de memória operacional (Y-*maze)*. A memória operacional também conhecida por memória de procedimento ou de trabalho é caracterizado por um armazenamento temporário utilizado para o planejamento de ações futuras.

A memória de trabalho é considerada fundamental para as habilidades humanas de dedução e compreensão. As alterações espontâneas no labirinto em Y são considerados ainda a reflexão de uma forma primitiva de memória espacial (MALM *et al.*, 2006) visto que o animal tenta utilizar locais específicos da caixa para se localizar, esse tipo de memória pode ser localizada no hipocampo, que trata-se de um sítio de ação de influência modulatórias em muitos tipos de memória ou componentes de memória: espacial, verbal e contextual (BECHARA, 1995; ISQUIERDO; MEDINA, 1995).

A memória é base inicial de todo o comportamento que vem a ser executado, no qual esta controla o comportamento futuro pela experiência (KLINKE, 2006). A memória é a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informações, também chamada de

aprendizagem, por que só se grava aquilo que foi aprendido. (IZQUIERDO, 2002; ZARDO, 2006). A memória é uma das funções cognitivas mais utilizadas pelo ser humano em seu cotidiano.

Uma característica comum a muitas das condições para que os antipsicóticos são prescritos é a disfunção cognitiva, mas os efeitos do tratamento antipsicótico de longo e curto prazo sobre a cognição não são totalmente claros.

No presente estudo através do tratamento agudo, conforme esperado a cetamina reduziu o numero de acertos dos animas no labirinto Y. O grupo tratado com cetamina e posteriormente com risperidona, tiveram o número de erros potencializados quanto à repetição dos braços. De fato acreditava-se que o antipsicóticos risperidona minimiza-se os efeitos creditados a cetamina, o que não ocorreu.

Um estudo realizado por Castro (2003) corroborou com nossos resultados, demostrando que antipsicóticos atípicos como a olanzapina, clozapina e a risperidona podem ter efeitos negativos sobre as funções cognitivas dependentes de mapa egocêntrico. O autor explica que a informação espacial é organizada em dois mapas cognitivos: um mapa egocêntrico, baseado em orientações do corpo em relação ao espaço onde o animal se encontra e um alocêntrico, em que o processamento de informações é baseado em estímulos visuais ou olfativos distantes. O estudo de Castro (2013) objetivou avaliar os efeitos dos antipsocóticos sobre uma tarefa que requer orientação espacial Egocêntrica, tal tarefa foi testada por um sistema de alternância de escolhas num labirinto Y sob condições que requerem orientações espaciais egocêntricas e ao mesmo tempo excluem as orientações espaciais alocêntricas, de modo que especificamente quanto a risperidona, a droga promoveu nos animais baixo percentual de acertos no labirinto Y.

Em um estudo realizado por Hutchings, Waller e Terry Jr (2013) com ratos sugerem que, embora o tratamento a longo prazo com haloperidol (antipsicóticos típico) ou risperidona (antipsicóticos atípico) pode não afetar significativamente memória de trabalho , ambos os antipsicóticos podem (dependendo da dose) prejudicar a atenção sustentada, diminuir a velocidade psicomotora, aumentar os comportamentos do tipo compulsivo e prejudicar a flexibilidade cognitiva. Estes efeitos poderiam estar relacionados com os nossos resultados

agudo referente ao grupo CET + OEAZ 200 e doses repetidas por 10 dias com os grupos OEAZ 100 e 200 de modo dose dependente.

Os primeiros trabalhos sugeriam que antipsicóticos de segunda geração como a Risperidona, melhoram a cognição em pacientes esquizofrenicos e estes resultados foram superiores aos antipsicóticos de primeira geração, em estudos mais recentes estes resultados não foram confirmados, onde foram mantidas as condições de tratamento randomizados , duplo-cegos , as comparações de dosagem aceitáveis entre os antipsicóticos de segunda geração e antipsicóticos de primeira geração foram feitas, e os efeitos da prática potenciais nas tarefas cognitivas foram consideradas (GOLDBERG et al., 2010; HILL et al., 2010).

Com o intuito de estabelecer um paradigma de estudos de memórias declarativas em roedores, foi proposto mais um teste de memória operacional o teste de Reconhecimento de Objetos (RO).

Quando roedores são apresentados a objetos familiar e novo, eles despendem maior tempo explorando o objeto novo. Este comportamento típico tem sido utilizado em um paradigma comportamental conhecido como reconhecimento de objetos (ENNACEUR; DELACOUR, 1988), o qual vem sendo amplamente utilizado para avaliar os mecanismos envolvidos na formação de memórias declarativas (REED et al., 1999; MOSES et al., 2005; MANDOLESI et al., 2003).

A exploração foi definida como cheirar ou tocar os objetos de estímulo com o focinho ou as patas dianteiras. Sentar no objeto ou permanecer ao redor dele não foram considerados comportamentos exploratórios. O tempo gasto explorando cada objeto foi medido por um observador e foi expresso como porcentagem do tempo total de exploração.

Os receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) participam de forma importante da formação da memória. Segundo Lima (2008), que em seu estudo avaliou avaliar a influência da cetamina na consolidação da memória de reconhecimento de objeto, os resultados indicam que a cetamina prejudica a consolidação da memória de reconhecimento. E outro estudo realizado por Goulart (2009) avaliou os efeitos da diferentes doses de cetamina (4,8 e 20 mg/kg) na consolidação da memória de reconhecimento de objetos, apresentou em

seus resultados que a cetamina de forma dose dependente prejudicou a retenção da memória de reconhecimento de objetos novos.

Com a administração de cetamina que é um antagonista não-competitivo do receptor NMDA, esperava-se em nossos testes agudos uma redução do tempo em que o animal ficaria em contato com o objeto novo, o que de fato não ocorreu. Salientamos que este efeito pode ser associado à hiperatividade induzida pela droga, ou seja, o animal ficou mais tempo em contato com o objeto novo, não por curiosidade, mas sim por conta do comportamento hiperativo. Portanto, talvez o teste de reconhecimento de objetos que mimetiza sintomas positivos da esquizofrenia, não seja um modelo fidedigno quando a cetamina é administrada de forma aguda, pois poderia levar a um resultado "falso positivo". Os sintomas positivos e negativos, bem como deficiências cognitivas induzida pela cetamina (HOU et al., 2013) têm sido parcialmente atribuída ao bloqueio de NMDAr . De fato, o bloqueio de NMDAr localizados em neurônios GABAérgicos inibitórios no límbico e regiões cerebrais subcorticais, leva a um aumento da atividade neuronal nos circuitos límbico - estriatal por meio de um aumento de glutamato e liberação de dopamina ; esses eventos neuroquímicos relacionar para os sintomas positivos da esquizofrenia (CHATTERJEE et al., 2012; JAVITT; ZUKIN, 1991; LORRAIN et al., 2003) o bloqueio de NMDAr na área tegmental ventral promove diminuição da libertação de dopamina no córtex pré-frontal , que pode ser parcialmente responsável pelos sintomas negativos e cognitivos (NEILL et al., 2010; SEAMANS; YANG, 2004; TAKAHATA; MOGHADDAM, 1998).

Por isso, a esquizofrenia esta fortemente interligada anomalias de transmissão glutamatérgica e dopaminérgico (LARUELLE et al., 2003) que são, pelo menos em parte reproduzida pela administração crônica de cetamina em ratos (CHATTERJEE et al., 2012). Estudos realizados por Sun *et al*. (2009) mostraram que doses repetidas de antipsicóticos podem reverter déficits causados por antagonistas glutamatérgicos, sendo um modelo promissor para descobertas de novas drogas antipsicóticas.

Com a administração repetida no teste de R.O com 24 horas, foram obtidos resultados mais concisos, que mostram a cetamina reduzindo o tempo de exploração do objeto novo e o OEAZ (100 e 200) utilizado após a cetamina, revertendo este efeito com parâmetros estatisticamente melhores que a droga padrão para o tratamento- risperidona. De modo que o

OEAZ apresentou ação benéfica contra os sintomas induzidos por cetamina (cognitivos), atuando como um antipsicóticos atípico.

Retraimento social é um dos sintomas negativos do núcleo sintomático da esquizofrenia (LYSAKER et al., 2012). Os modelos animais de sintomas mais estudados são os de anedonia e déficit de interação social.

Estudos recentes (SU et al., 2007; WANG et al., 2007) têm demonstrado que antagonismos no receptor NMDA produzem efeitos semelhantes ao sintomas negativos da esquizofrenia, tais como déficits cognitivos e pobreza no comportamento social, e esses sintomas são revertidos por neurolépticos atípicos. Neste estudo foi demonstrada uma redução na interação social dos ratos após dose aguda e repetida de cetamina, sendo estas foram revertidas pelo neuroléptico atípico risperidona e pelo OEAZ nas doses estudadas.

No entanto a risperidona é um antipsicótico com propriedades antagônicas para os receptores D2, serotoninérgicos 5HT2A, e tem sido o foco de diversos estudos clínicos (JESTE et al., 2000; KEEFE et al., 2006; WANG et al., 2007).

Estudos neuroquímicos têm demonstrado que antagonistas NMDA aumentam a liberação de serotonina, que por sua vez aumenta a atividade de receptores serotoninérgicos 5-HT2A sobre neurônios glutamatérgicos no córtex para liberar glutamato (ADAMS & MOGHADDAM, 2001; AGHAJANIAN; MAREK, 1999). Glutamato liberado atuaria sobre receptores AMPA e Cainato causando mudanças comportamentais e induzindo mudanças neuropatológicas que podem ocorrer com a exposição de antagonistas NMDA (MOGHANDDAM et al.,1997; OLNEY et al., 1999).

O óleo de *alpinia* provavelmente atua em algum mecanismo semelhante aos antipsicóticos atípicos, por ter apresentado resultados semelhantes a risperidona, embora estudos bioquímicos tenham que ser realizados para elucidar o mecanismo de ação.

Resultados como esse são uteis para subsidiar a discussão sobre a superioridade dos antipsicóticos atípicos no manejo destes sintomas e em última análise, para custo-benefício do uso de diferentes antipsicóticos.

8 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que o OEAZ é capaz de reverter as alterações comportamentais relacionadas a sintomas, positivos, negativos e cognitivos de esquizofrenia induzidas pela administração aguda e repetida de cetamina atuando em algumas avaliações de forma superior à risperidona, uma antipsicótico atípico usado como droga padrão. Portanto, este trabalho abre novas perspectivas para o uso do OEAZ como terapia para sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

ADAMS, C.; WILSON, P.; GILBODY, S.; BAGNALL, A.M.; LEWIS, R. Drug treatments for schizophrenia. **Quality in Health Care**, v. 9, p. 73-79, 2000.

AKBARIAN, S.; SUCHER, N.J.; BRADLEY, D.; TAFAZZOLI, A.; TRINH, D.; HETRICK, W.P.; POTKIN, S.G.; SANDMAN, C.A.; BUNNEY JR, W. E.; JONES, E.G. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefontal cortex of schizophrenics. **J. Neurosci.**, v.16, p. 19-30, 1996.

ALEMAN, A.; KAHN, R.S.; SELTEN, J.P. Sex diferences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 60, p. 565-571, 2003.

ALMEIDA, E. R. **Plantas medicinais Brasileiras**: conhecimentos populares e científicos. São Paulo: Hermus, 1993.

ARAUJO, F.Y.R. *et al*. Central nervous system effects of the essential oil of the leaves of Alpinia zerumbet in mice. Journal of Pharmacy and Pharmacology 61: 1521–1527, 2009.

ARAUJO, F.Y.R. Avaliação dos possíveis efeitos antipsicóticos da alpinia zerumbet em camundongos.2011.115f. Dissertação de Metrado do Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2011.

ARAÚJO-PINHO, F. V. S.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; MORAIS, S. M.; SANTOS, C. F.; LEAL-CARDOSO, J. H. Antinociceptive effects of the essential oil of *Alpinia zerumbet* on mice. **Phytomedicine**, v.12, p. 482-486, 2005.

BALDESSARINI, R.J.; TARAZI, F.I. Fármacos e o Tratamento dos Transtornos Psiquiátricos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman**: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências, desvendando o sistema nervoso.** 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.

BECHARA, A.; TRANEL, D.; DAMASIO, H.; ADOLPHS, R.; ROCKLAND, C.; DAMASIO, A.R.Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amydala and hippocampus in humanus. **Science,** v. 269, n. 5227, p.1115-1118,1995.

BECKER, A.; GRECKSCH, G. Ketamine-induced changes in rats behavior: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,** v. 28, p. 1267-177, 2004.

BERG, M. E. V. D. The ethnobotany of Amazonian Market. In: PRANCE, G. T.; KALLUNKI, J. A. (Ed.). **Ethnobotany in the Neotropics**. New York: New York Botanical Garden, 1984.

BORELLA, V.C.M. **Modelo neurodesenvolvimental de esquizofrenia induzida pela administração de cetamina em ratos**: avaliação da influencia do sexo e efeito antipsicóticos. Disponível em:<

http://www.repositorio.ufc.br/ri/bitstream/riufc/5610/1/2013_dis_vcmborella.pdf>. Acesso em: 2 dez. 2013.

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

BRESSAN, R.A.; PILOWSKY, L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiq**., v.25, p. 177-183, 2003.

BROWN, A.S.; BRESNAHAN, M.; SUSSER, E.S.; SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. Schizophrenia: environmental epidemiology. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; KAPLAN, H. I. (Ed.). **Kaplan & Sadock's**: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Baltimore, MD: Lippincott, Williams, Wilkins, 2005. p. 1371-1380.

CAELSSON M. L. Interations Between Monoamines, Glutamate, and GABA in schizophrenia: New Evidence. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 41, p. 237-260, 2001.

CALIXTO, J. B.; NICOLAU, M. Ações farmacológicas do ácido tânico I. Efeitos sobre o músculo liso e o sistema cardiovascular. *In*: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 7., 1982, Belo Horizonte. **Resumo...**Belo Horizonte**,** 1982. p. 51.

CARLBORG, A.; WINNERBÄCK, K.; JÖNSSON, E. G.; JOKINEN, J.; NORDSTRÖM, P. Suicide in schizophrenia. **Expert Rev. Neurother.**,v. 10, n. 7, p. 1153-1164, 2010.

CARLINI, E.A. Screening Farmacológico de plantas brasileiras. **Rev. Bras. Biol**., v. 32, n. 2, 1972.

CARLSSON, A.; HANSSON, L.O.; WATERS, N.; CARLSSON, M.L. Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. **Life Sci.**, v. 61, p. 75-94, 1997.

CARLSSON, M.; SVENSSON, A. Interfereing with glutamatergic neurotransmission by means of NMDA antagonist administration discloses the locomotor stimulatory potential of other transmitter systems. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 36, p. 45-50, 1990.

CHATTERJEE, M.; GANGULY, S.; SRIVASTAVA, M.; PALIT, G. Effect of 'chronic' versus 'acute' ketamine administration and its 'withdrawal' effect on behavioural alterations in mice: Implications for experimental psychosis. Behav. **Brain Res.,** v. 216, n. 1, p. 247-254, Aug. 2010.

CHITTIPROL, S.; VENKATASUBRAMANIAN, G.; NEELAKANTACHAR N.; BABU, S. V.; REDDY, N. A.; SHETTY, K. T.; GANGADHAR, B. N. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: a longitudinal study. **J. Psychiatr. Res**., v. 44, n. 5, p. 310-313, 2010.

CORRÊA, A.J.C.; COSTA, M.C.C.D. Estudo da atividade antimicroiana e citotoxica de extratos brutos de *Alpinia speciosa* K. Shum. In. JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 10., 2008, Recife. **Resumos**... Recife: Universidade Católica de Pernambuco, 2008. CD-ROM.

CORREA, M. P. **Dicionário de plantas úteis do Brasil a das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1926.

CORRÊA, P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura e IBDF, 1975.

COSTA, M.C.C.D. et al. Avaliação da atividade citotóxica de *Acmella oleracea* (L) R.K. Jansen, *Alpinia speciosa* K. Shum e *Chenopodium ambrosioides* L. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO VALE DO SÃO FRANCISCO, 1., 2007, Petrolina. **Anais...** Petrolina: Universidade do Vale do São Francisco-UNIVASF, 2007b. CD ROM.

COYLE, J. T.; TSAI, G.; GOFF, D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. **Ann. N.Y. Acad. Sci.,** v. 1003, p. 318–327, 2004.

CRAVEIRO, A. A.; FERNANDES, A. G.; ANDRADE, C. H. S. MATOS, F. J. **Óleos essenciais de plantas do Nordeste**. Fortaleza: Edições UFC, 1981.

CRISMON, M., L.; DORSON, P. G**.** Schizophrenia. In: DIPIRO, J. T.; TALBERT, R. L.; YEE, G. C.; MATZKE, G. R.; WELLS, B. G.; POSEY, L. M. (Ed.). **Pharmacotherapy**: a pathophysiologic approach. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2002.

CRONQUIST, A. **An integrated system of classification of flowering plants**. New York: Columbia University Press, 1981.

DAHLGREN, R. M. T.; CLIFFORD, H. T.; YEO, P. F. **The families of the Monocotyledons:** Structure, evolution, and taxonomy. Berlin: Springer-Verlag, 1985.

DANDIYA, P. C.; GUPTA, B. D.; GUPTA, M. L.; PATNI, S. K. Effects of LSD on open field performance I rats. **Psychopharmacolologia,** v. 15, p. 333-340, 1969.

DAVIS, J.M.; CHEN, N.; GLICK, I. D. A meta-analysis of the efficacy of secondgeneration antipsychotics. **Arch. Gen. Psychiatry,** v.60, p. 553–564, 2003.

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

DI FORTI, M.; MORRISON, P.D.; BUTT, A.; MURRAY, R.M. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? **Curr. Opin. Psychiatry,** v. 20, p. 228–234, 2007.

DI STASI, L.C.; HIMURA-LIMA, C.A. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2. ed. rev. ampl. São Paulo: Ed. UNESP, 2002.

DO, K.Q.; CABUNGCAL, J.H.; FRANK, A., STEULLET, P.; CUENOD, M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 19, p. 220–230, 2009.

DRACHEVA, S.; MARRAS, S.A.; ELHAKEM, S.L.; KRAMER, F.R.; DAVIS, K.L.; HAROUTUNIAN, V. N-methyl-d-aspartic acid receptor expression. In the dorsolateral prefontal cortex of elderly patients with schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**, v. 158, p.1400-1410, 2001.

DRAGO, F. The expression of neuropeptide-induced excessive grooming behavior in dopamine D1 and D2 receptor-deficient mice**. Eur. J. Pharmacol.,** v. 365, p. 125–131, 1999.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Rev. Bras. Psiquiatr.,** v. 22, Supl. 1, p. 23-26, 2000.

ELLENBROEK, B.A.; COOLS, A.R. Apomorphine susceptibility and animal models for psychopathology: genes and environment. **Behav. Genet**., v. 32, p. 349–361, 2000.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. I: Behavioral data. **Behav. Brain Res**., v. 31, n. 1, p. 47-59, 1988.

ENNACEUR, A.; MELIANI, K. Effects of physiostigmine and scopolamine on rats performance in object recognition and radial-maze test. Psychopharmacology, v. 109, n. 1, p. 321-330, 1992.

EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. As psicoses esquizofrênicas. In: EY, H. **Manual de psiquiatria**. Rio de Janeiro: Masson, 1985. p. 535-615.

EZAAWELY, A. A.; XUAN, T. D.; TAWATA, S. Essential oils, kava pyrones and phenolics compounds from leaves and rhizomes of *Alpinia zerumbet*(Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm and their antioxidant activity. **Food Chem**., v. 103, p. 486-496, 2007a.

EZAAWELY, A. A.; XUAN, T. D.; TAWATA, S. Antioxidant activity and contents of essential oil and phenolic compounds in flowers and seeds of *Alpinia zerumbet.* **Food Chem**., v.104, p. 1648-1653, 2007b

FALKAI, P.; WOBROCK, T.; LIEBERMAN, J.; GLENTHOJ, B.; GATTAZ, W. F.; MOLLER, H. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia. **Rev. Psiquiatr. Clín.,** v. 33, n. 1, p. 1-72, 2006.

FALKAI, P.; CABUNGCAL, J.H.; FRANK, A.; STEULLET,P.; CUENOD, M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. **Curr. Opin. Neurobiol**., v.19, p. 220-230, 2009.

FITOTERAPIA. Vademecum de prescripción. Plantas medicinales. 3. ed. Barcelona, Espanha: Colégio Oficial de Farmaceuticos de Biskaia y Asociación Española demédicos nauristas; Ed . Masson, 1998.

FLEISCHHACKER, W.W. Tratamento farmacológico da esquizofrenia: Uma revisão. In: MAJ, M.; SARTORIUS, N. **Esquizofrenia**. 2. ed., Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 393.

FURTADO, L.G.; SOUZA, R.C.; BERG, M. E. Notas sobre uso terapêutico de plantas pela população cabocla de Marapanim, Pará. **Boletim do Museu Emílio Goeldi Nova série**, **Antropologia**, n. 70, out. 1978.

GARCIA, R.; PONDÉ, M.; LIMA, M. G. **Atualização em psicoses**. 1. ed. São Paulo: Phoenix, 2004.

GARCIA-MORENO, L. M.; CONEJO, N. M.; CAPILLA, A.; GARCÍA- SÁNCHES, O.; SENDEREK, K.; ARIAS, J. L. Chronic ethanol intake and object recognition in young and adult rats. **Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,** v. 26, n. 5, p. 831-837, 2002.

GAWRYLUK, J.W.; WANG, J.F.; ANDREAZZA, A.C.; SHAO, L.; YOUNG, L.T. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. **Int. J. Neuropsychopharmacol**., v.14, p. 123–130, 2010.

GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P.; BEBBINGTON, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and metaregression analysis. **Br. Med. J.**, v. 321, n. 7273, p.1371-1376, 2000.

GISPEN, W. H.; ISAACSON, R. LACTH-induced excessive grooming in the rat. **Pharm. Ther**., v. 12, p. 209-246, 1981.

GOFF, D.C.; COYLE, J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. **Am. J. Psychiatry,** v. 158, p. 1367-1377, 2001.

GOLAN, D. E.; ARMSTRONG, A. W.; ARMSTRONG, E. J.; TASHJIAN, A. H. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia**.** 2. ed. Rio de Janeiro: Nova Guanabara, 2009.

GOULART, B. K. **Efeitos da cetamina na formação da memória longa**: durações níveis de BDNF no hipocampo de ratos. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia do Estado do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

GRAFF-GRERRERO, A.; MAMO, D.; SHAMMI, C. M.; MIZRAHI, R.; MARCON, H.; BARSOUM, P.; RUSJAN, P.; HOULES, W. A.; KAPUR, S. A. Effects of the 5HT antagonist cyproheptadine on neuropsychological function in chronic schizophrenia. **Gen. Psychiatry,** 2009.

GREEN, M. J.; MATHESON, S. L.; SHEPHERD, A.; WEICKERT, C. S.; CARR V. J. Brainderived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. **Mol. Psychiatry**, v. 16, n. 9, p. 960-872, 2011.

GUNDUZ-BRUCE, H. The acute effects of NMDA antagonism: From the rodent to the human brain. **Brain Res. Rev**., v. 60, n. 2, p. 279-286, 2009.

HARRISON, P. J.; WEINBERGER, D. R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. **Mol. Psychiatry**, v. 10, p. 40–68, 2005.

HERTEL, P.; MATHÉ, J. M.; NOMIKOS, G. G.; IURLO, M.; MATHÉ, A. A.; SVENSSON, T. H. Effects of d-amphetamine and phencyclidine on behavior and extracelular concentrations of neurotensin and dopamine in the ventral striatum and medial pré-frontal cortex of the rat. **Behav. Brain Res.**, v. 72, p. 103–114, 1996.

HOLCOMB, H. H.; ROWLAND, L.M.; TAGAMETS, M. A. Cognitive dysfunction in schizophrenia: glutamatergic hypoactyvity and dopaminergic failure. **Drug Discov. Today Dis. Mech**., v.1, n.4, p.435-439, 2004

HOU, Y.; ZHANG, H.; XIE, G.; CAO, X.; ZHAO, Y.; LIU, Y.; MAO, Z.; YANG, J.; WU, C. Neuronal injury, but not micróglia activation, is associated with ketamine-induced expe rimental schizophrenic model in mice. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 17, p. 00072–00079, 2013.

HSU, S. Y. Antiulcer effects of the constituents of *Alpinia spenciosa* rhizome: effects of dihydro-5-6-dehydrokawain and 5,6-dehydrokawain ongastric secreti. **Kuoli Chungkuo I Yao Yen Chui Pao Kao**, p. 131-145,1982.

HUGHES, R. N. Chlordiazepoxide-modified exploration in rats. **Psychopharmacology**, (Berlin), v. 24, p. 462-469, 1972.

ITOKAWA, H.; MORITA, H., WATANABLE, K.; MIHASHI,S.; IITOKA,Y. Isolation of agarofuran-type sesquiterpenes from *Alpinia japonica* (Thunb) Miq. **Chem.Pharm. Bull**., v. 28, n. 2, p. 681-682, 1981a.

IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA, L.R.M.; ROSSATO,J.I.; BONINI, J.S.; MEDINA, J.H.; CAMAROTA, M. Different molecular cascades in diferente sites of the brain control memory consolidation. **Trends Neurosci.,** p. 496-515, 2006.

IZQUIERDO, I. **Memória**. Porto Alegre: ArtMed, 2002.

JANSSEN, P.A.; NIEMEGEERS, C.J.; AWOUTERS, F.; SCHELLEKENS, K.H.; MEGENS, A.A.H.P.; MEERT, T.F. et al. Pharmacology of risperidone (R 64766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties. **J. Pharmacol. Exp. Ther.,** v. 244, p.685–693, 1998.

JAREMA, M. Herbal drug treatment. **Neuro Endocrinol. Lett**., v. 2, Suppl. 1, 2008.

JAVITT, D. C.; ZUKIN, S. R.; HERESCO-LEVY, U.; UMBRICHT, D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. **Schizophr. Bull**., v. 38, p. 958–966, 2012.

JAVITT, D.C. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. **Mol. Psychiatry,** v. 9, p. 979–984, 2007.

JAVITT, D.C.; ZUKIN, S.R. Recent advances in the phencyclidine model on schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**, v. 148, p. 1301-1308, 1991.

JENTSCH, J. D.; ELSWORTH, J. D.; REDMOND JR, D. E.; ROTH, R. H. Phencyclidine increases forebrain monoamine metabo lism in rats and monkeys: Modulation by the isomers of HA966. **J. Neurosci.**, v. 17, p. 1769–1776, 1997a.

JENTSCH, J. D.; TRAN, A.; LE, D.; YOUNGREN, K. D.; ROTH, R. H. Subchronic phencyclidine administration reduces meso-prefrontal dopamine utilization and impairs

prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. **Neuropsychopharmacology**, v. 17, p. 92–99, 1997b.

JENTSCH, J. D.; ROTH, R. H. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine. **Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 3, p. 201-225, 1999.

JINDAL, R. D.; PILLAI, A. K.; MAHADIK, S. P.; EKLUND, K.; MONTROSE, D. M.; KESHAVAN, M. S. Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia. **Schizophr. Res**., v. 119, n. 1/3, p. 47-51, 2010.

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

KAHN. R.S.; DAVIS, K.L. New developments in dopamine and schizophrenia. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D. J. **Psychopharmacology**: The Fourth Generetion of Progress. New York: Raven press, 1995. p. 1193-1201.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. (Ed.). **Principles of Neural Sciences**, New York: McGraw-Hill, 2000.

KANE, J.; HONIGFELD, G,; SINGER, J.; MELTZER, H. clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 789-796, 1988.

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

KAPCZINSKI, F.; IZQUIERDO, I.; QUEVEDO, J. et al. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional, (3 sd.) Porto Alegre: Artmed, 2011.

KEEF, K. D.; ROSS, G. Rhythmic coronary arterial contractions: changes with time and membrane potential. **Am. J. Physol**., v. 250, p.524-529,1986.

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

KIMURA, Y.; TAKIDO, M.; NAKANO, K.; TAKISHITA, M. Studies on the constituents of Alpinia. X. On the constituents of the rhizomata of Alpinia speciosa K. Schumann and A. kumatake Makino (A. formosana K. Schumann). **J. Pharm. Soc. Japan**., v.86, p.1184-1186, 1966.

KLINKE, R.; SILBERNAGL, S. **Tratado de fisiologia**. 4. ed. atual Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KRESS, W. J.; PRINCE, L. M.; WILLIAMS, K. J. The phylogeny and a new classification of the gingers (Zingiberaceae): evidence from molecular data. **Am. J. Bot**., v. 89, p. 1682-1696, 2002.

KRYSTAL, J. H.; KARPER, L. P.; SEIBYL, J. P.; FREEMAN, G. K.; DELANEY, R.; BREMNER, J. D.; HENINGER, G. R.; BOWERS, M. B.; CHARNEY, D. S. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.51, p.199-214, 1994.

KRYSTAL, J. H.; D'SOUZA, D. C.; MATHALON, D.; PERRY, E.; BELGER, A.; HOFFMAN, R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. **Psychopharmacology**, v. 169, p. 215–233, 2003.

KRYSTAL, J.; BELGER, A.; D'SOUZA, C.; ANAND, A.; CHARNEY, D.S.; AGHAJANIAN, G. K.; MOGHADDAM, B. Therapeutic implivations of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists. **Neuropsychopharmacology,** v. 21, p. s143-s157, 1999.

KUMAR, V. Potential medicinal plants for CNS disorders: an overview. **Phytother. Res**., v. 20, p.1023-1035, 2006.

LAHTI, A. C.; HOLCOMB, H. H.; MEDOFF, D. R.; TAMMINGA, C. A. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. **Neuroreport**, v. 6, p. 869– 872, 1995.

LANTE, F.; MEUNIER, J.; GUIRAMAND, J.; MAURICE, T.; CAVALIER, M.; JESUS FERREIRA, M.C.; AIMAR, R.; COHEN-SOLAL, C.; VIGNES, M.; BARBANEL, G. Neurodevelopmental damage after prenatal infection: role of oxidative stress in the fetal brain. **Free Radic. Biol. Med**., v. 42, p. 1231–1245, 2007.

LARA, D.R.; BRUNSTEIN, M.G.; GHISOLFI, E.S.; LOBATO, M.I.; BELMONTE_DE ABREU, P.; SOUZA, D.O. Allopurinol augmentation for poorly responsive schizophrenia. **Int. Clin. Psychopharmacol.,** v. 4, p. 53-55, 2001.

LARA, D.R.; DALL'IGNA, O.P.; GHISOLFI, E.S.; BRUNSTEIN, M.G. - Involvement of adenosine in the neurobiology of schizophrenia and its therapeutic implications. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,** v. 30, p. 617-629, 2006.

LARANJA, S.M.R.; BERGAMASCHI, C.M.; SCHOR, N. Avaliação de três plantas com potencial diurético. **Rev. Assoc. Méd. Bras**., v.38, n.1, p.13-16, 1992.

LARANJA, S.M.R.; BERGAMASCHI, C.M.; SCHOR, N. Evaluation of acute administration of natural products with potential diuretic effects, in humans. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.86, p.237-240, 1991.

LEE, C.; PARK, K.; LEE, J.M.; CHUN, K.S.; KANG, J.Y.; LEE, S.S; SURH, Y.J. Suppression of mouse skin tumor promotion and induction of apoptosis in HL-60 cells by *Alpinia oxiphylla* Miquel (Zingiberaceae). **Carcinogenesis**, v. 19, n. 8, p.1377-1381, 1998.

LEHMAN, A.F.; LIEBERMAN, J.A.; DIXON, L.B.; MCGLASHAN, T.H.; MILLER,

A.L.; PERKINS, D. O. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. **Am. J. Psychiatry,** v. 161, n. 2, Suppl., p.1-56, 2004.

LEUCHT, S.; BARNES, T. R.E.; KISSLING W.; ENGEL R. R.; CORRELL, C.; KANE, J. M. Relapse Prevention in Schizophrenia With New-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. **Am. J. Psychiatry,** v.160, p. 1209 - 1222, 2003.

LIMA, M. **Esquizofrenia e aposentadoria precoce:** uma avaliação econômica. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2003.

LIN, C.; LANE, H.; TSAI, G. E. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. **Pharmacol. Biochem. Behav.,** Apr. 2011.

LINDNER, L. M. **Estudo de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina para o tratamento da esquizofrenia sob a perspectiva do sistema único de saúde em Santa Catarina.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

LIOU, Y.-J.; TSAI, S.-J.; HONG, C.-J.; LIAO, D.-L. Association analysis for the CA repeat polymorphism of the neuronal nitric oxide (NOS1) gene and schizophrenia. **Schizophr. Res**., v. 65, p. 57– 59, 2003.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Sycopharmacology,** v. 92, p. 180–185, 1987.

LIU, J.; JI, X.Q.; ZHU, X.Z. Comparison of psychic emergence reactions after (-)-ketamine and (+)-ketamine in mice. **Life Sci.**, v. 78, p. 1839 – 1844, 2006.

LODGE, D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature. **Neuropharmacology,** v. 56, p. 6-21, 2009.

LOPEZ, M.; LLINAS, H.; SUARES, G.E. **Medicina tradicional dominicana:** una contribuicíón a su estudio. Santo Domingo, Rep. Dominicana: Ed. Técnico Profesional, 1992.

LORENZI, H.; SOUZA, H. M. **Plantas ornamentais no Brasil:** arbustivas, herbáceas e trepadeiras. São Paulo: Plantarum, 1995.

LORRAIN, D. S.; BACCEI, C. S.; BRISTOW, L. J.; ANDERSON, J.J.; VARNEY, M. A. Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: Modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. **Neuroscience**, v. 117, p. 697–706, 2003.

LUZ, A. I. R.; ZOGHBI, M.G.B.; RAMOS, L.S.; MAIA, J.G.S.; SILVA, M.L. Essential oils of some Amazonian Zingiberaceae, 3 genera *Alpinia* and *Rengalmia.* **J. Nat. Prod.,** v. 47, n.5, p.907-908, 1984.

LYSAKER, P. H.; ERIKSON, M.; MACAPAGAL, K. R.; TUNZE, C.; GILMORE, E.; RINGER, J. M. Development of personal narratives as a mediator of the impact of deficits in

social cognition and social withdrawal on negative symptoms in schizophrenia. **J. Nerv. Ment. Dis.,** v. 200, p. 290–295, 2012.

MACEDO, D.S. Esquizofrenia: uma doença inflamatória. **J. Bras. Psiquiatr.,** v. 59, n. 1, 2010.

MAHADIK, S. P.; MUKHERJEE, S.; SCHEFFER, R.; CORRENTI, E. E.; MAHADIK, J. S. Elevated plasma lipid peroxides at the onset ofnonaffective psychosis. **Biol. Psychiatry,** v. 43, p. 674–679, 1998.

MALM,J.; BERGENHEIM, A.T.; ENBLAD, P.; HARDEMARK, H. G.; KOSKINEN, L.O.; NAREDI,S.; NORDSTROM, C.H.; NORRVING, B.; UHLIN, I.; LINDGREN,A. Swedish malignant middle cerebral artery Infarction study; long-term results from a prospective study of hemicraniectomy combined with standardized neurointensive care. A**cta Neural. Scand.,** v. 113, n.1,p. 25-30, 2006.

MANDOLESI, L.; LEGGIO, M.G.; SPIRITO, F.; PETROSINI, L. Cerebellar contribution to spatial event processing: do spatial procedures contribute to formation of spatial declarative knowledge? **Eur. J. Neurosci.**, v.18, n. 9, p. 2618-2626, 2003.

MANSUR, J.; MARTZ, R.M.W.; CARLIN.; E.A. Effects of acute chronic and administration of cannabis satis and (-)9- trans tetradrocannabinol on the behavior of rats in open field arena. **Psychopharmacolgy,** v.19, p.338-397, 1971.

MARI, J. J.; LEITÃO, R.J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.,** v. 22, p. 15-17, 2000

MASUDA, T.; MIZUGUCHI, S.; TANAKA, T.; IRITANI, K.; TAKEDA, Y. Isolation and structure determination of new antioxidative ferulic acid glucoside esters form the rhizome of Alpinia speciosa, a Zingiberaceae plant used in Okinawan food culture. **J. Agric. Food Chem**., v. 48, n. 5, p. 1479-1484, 2000.

MATOS, F.J.A. **Farmácias vivas:** sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 2. ed. rev. atual. Fortaleza: Edições UFC, 1996.

MATOS, F.J.A.; CAVALCANTI, F. S.; QUEIROZ, M.F.F.B. Plantas da medicina popular do Ceará selecionadas pela maior freqüência de seu uso. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 8., 1984, Manaus. **Anais...** Manaus: INPA, Universidade do Amazonas,1984.

MATOS, J. M. D. **Manual prático de farmacologia.** Fortaleza: Imprensa Universitária, 1979.

MATTOS, J. P.; MATTOS, V. M. B. C. Novos agonistas dopaminérgicos. **Arq. Neuropsiquiatr**., v. 57, n. 2-A, p.329-332, 1999.

McCREADIE, R. G.; MACDONALD, E.; WILES, D.; CAMPBELL, G.; PATTERSON, J. R. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV. Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels

in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. **Br. J. Psychiatry, v.** 167, p. 610–617, 1995.

MCGRATH, J.; SAHA, S.; CHANT, T.; WELHAM, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalance, and mortality. **Epidemiol. Rev.,** v. 30, p. 67–76,2008.

MCGRATH, J.; SAHA, S.; WELHAM, J.; EL SAADI, O.; MACCAULEY, C.; CHANT, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia**. BMC Med**., v. 2, p. 13, 2004.

MELTZER, H.Y.; LI, Z.; KANEDA, Y.; ICHIKAWA, J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizofrenia. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 27, n.7, p 1159-1172, 2003.

MENDONÇA, V.L.M.; OLIVEIRA, C. L.; CRAVEIRO, A. A.; RAO, V. S.; FONTELES, M. C. Pharmacological and toxicological evaluation of *Alpinia speciosa*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 86, p.93-97, 1991.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E. J.; LIMA, V. L. E.; COSTA, T. D.; RATES, S. M. K**.** Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminerdica sob ótica da química medicinal. **Quim. Nova**, v.27, n.3, p.447-455, 2004.

MEYER, U.; FELDON, J. Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. **Progr. Neurobiol**., v.90, p. 285-326, 2010.

MIYAMOTO, S.; DUCAN, G.E.; MARX, C.E.; LIEBERMAN, J.A. treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. **Mol. Psychiatry**, v. 10, n.1, p. 79-104, 2005.

MIYAMOTO, S.; DUNCAN, G. E.; GOFF, D. C.; LIEBERMAN, A. J. Therapeutics of schizophrenia. In: DAVIS, K. L.; CHARNEY, D.; COYLE, J. T.; NEMEROFF, C. **Neuropsychopharmacology**: The Fifth Generation of Progress. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002. cap. 56, p. 775-803.

MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: Hipótese dopaminérgica. **Medicina,** Ribeirão Preto, v. 40, p. 63-71, 2007.

MOREIRA, M. R.; CRUZ, G. M.; LOPES, M. S.; ALBUQUERQUE, A. A.; LEALCARDOSO, J. H. Effects of terpineol on the compound action potential of the rat sciatic nerve. **Braz. J. Med. Biol. Res**., v. 34, p. 1337–1340, 2001.

MOSES, S.N.; COLE, C.; DRISCOLL, I.; RYAN, J.D. Differential contributions of hippocampus, amygdala and perirhinal cortex to recognition of novel objects, contextual stimuli and stimulus relationships. **Brain Res. Bull.**, v. 67, n. ½, p. 62-76, 2005.

MPALANTINOS, M. A. MOURA, R. S.; PARENTE, J. P.; KUSTER, R. M. Biologically active flavonoids and kava pyrones from the aqueous extract of *Alpinia zerumbet*. **Phytother. Res.,** v.12, n. 6, p. 442-444, 1998.

MURAKAMI, S.; MATSUURA, M.; SATOU, T.; HAYASHI, S.; KOIKE, K. Effects of the essential oil from leaves of Alpinia zerumbet on behavioral alterations in mice. **Nat. Prod. Commun.**, v. 4, p. 129-132, 2009.

MURRAY, C.J.L.; LOPEZ, A. D. **The global burden of disease**. Londres: Harvard School of Public Health, 1996.

NAUDIN, J.; CAPO, C.; GIUSANO, B.; MÈGE, J.L.; AZORIN, J.M. A differential ole for interleukin-6 and tumor necrosis factor-_ in schizophrenia? **Schizophr. Res.,** v.26, n. 2/3, p.227-233, 1997.

NEILL, J.C.; BARNES, S.; COOK, S.; GRAYSON, B.; IDRIS, N.F.; MCLEAN, S.L.; SNIGDHA, S.; RAJAGOPAL, L.; HARTE, M.K. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. **Pharmacol. Therap.**, v.128, n. 3, p.419-432, 2010.

NEWCOMER, J.W.; FARBER, N. B.; JEVTOVIC-TODOROVIC, V.; SELKE, G.; MELSON, A. K.; HERSHEY, T.; CRAFT, S.; OLNEY, J. W. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and pysicosis. **Neuropsychofarmacol**, v. 20 p. 106-118, 1999.

OLIVEIRA, T.M. **Ensaio pré-clínico de um produto natural para avaliação de seu possível efeito anticonvulsivante.** 2012.130 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2008.

OMS. **CID10 - Critérios diagnósticos para pesquisa.** 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

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

PAXINOS, G.; WATSON, C. A. **Stereotaxic atlas of the rat brain**. New York: Academic,1998.

PEZAWAS, L.; VERCHINSKI, B. A.; MATTAY, V. S.; CALLICOTT, J. H.; KOLACHANA, B. S.; STRAUB, R. E.; EGAN, M. F.; MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. **J. Neurosci.,** v.24, n. 45, p.10099-10102, 2004.

POST, R. M. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications**. J. Psychiatr. Res**., v. 41, n. 12, p. 979-990, 2007.

PRALONG, D.; TOMASKOVIC-CROOK, E.; OPESKIN,; K.; COPOLOV, D.; DEAN, B. Serotonin(2A) receptors are reduced en the planum temporale from subjects with schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 44, n.1, p.35-45, 2000.

PRUDENTE, D.; PERINEAU, F.; BESSIERE, J. M,; MICHEL, G.; BRAVO, R.
Chemical analysis, bacteriostatic and fungistatic properties of the essential oil of the

atouman from Martinique *(Alpinia spenciosa* K. Schum). **J. Essent. Oil Res.,** v.5, n.3, p.255-264, 1993.

REED, J.M.; SQUIRE, L.R.; PATALANO, A.L.; SMITH, E.E.; JONIDES, J. Learning about categories that are defined by object-like stimuli despite impaired declarative memory. **Behav. Neurosci.**, v. 113, n. 3, p. 411-419, 1999.

RYABININ, A. E.; MILLER, M. N.; DURRANT, S. Effects of acute alcohol administration on object recognition learning in C57BL/6J mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.,** v. 71, n. ½, p. 307-312, 2002.

SANTANA, A.P.M. **Avaliação da segurança e genotoxicidade do chá de *Alpinia zerumbet* (Pers.) Burtt & Smith em voluntários sadios**. 156f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

SANTANA, C.F.; PINTO, K.V. et al. Estudos famacológicos de antiinflamatórios de alguns vegetais. **Rev. Inst. Antibióticos**, v. 6, n. 12, 1966.

SANTOS, F. A.; RAO, V. S. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxid present in many plant essential oil. **Phytother. Res.,** v.14, p.240-244, 2000.

SATOU, T.; MURAKAMI, S.; MATSUURA, M.; HAYASHI, S.; KOIKE, K. Anxiolytic effect and tissue distribution of inhaled Alpinia zerumbet essential oil in mice. Nat. Prod. Commun., v. 5, p. 143-146, 2010.

SEAMANS, J. K.; YANG, C. R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. **Prog. Neurobiol.,** v. 74, p. 1–58, 2004.

SEEMAN, P.; KAPUR, S. Schizophrenia: More dopamine, more D2 receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.97, p. 7673-7675, 2000.

SHEEMAN, M.V. menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms**. Acta Psychiatr. Scand**., v. 125, n. 5, p. 363-371, 2012.

SHEEMAN, M.V. machanisms of sex difference: a historical perspective. **J. Womens Health,** v. 18, n. 6, p. 861-866, 2009.

SILVA, R.C.B. Esquizofrenia: uma Revisão. **Psicologia USP**, v.17, n.4, p.263-285, 2006.

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

STEFAN, M.; TRAVIS, M.; MURRAY, R. M. **An atlas of schizophrenia**. New York: The Parthenom Publishing Group, 2002.

STHELE, H.; STHELE, M. Flore agronomique das Antilles Françaisse: Le Chevalier. **Basse-terre**, v. 9, p. 124-125; v. 10, p. 50-51, 1958.

STOUT, J. C.; WEISS, J. M. An animal model for measuring behavioral responses to

anxiogenic and ansiolytic manipulation. **Pharmacol. Biochem. Behav**., v. 47, p. 459-465, 1994.

SUZUKI, F.; JUNIER, M. P.; GUILHEM, D.; SORENSEN, J. C.; ONTEMIENTE, B. Morphogenetic effect of kainite on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. **Neuroscience,** v. 64, n. 3, p. 665-674, 1995.

SWANSON, C. J.; HEATH, S.; STRATFORD, T. R.; KELLEY, A.E. Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus accumbens subregions in the rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.,** v. 58, p. 933-945, 1997.

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

TAKAHATA, R.; MOGHADDAM, B Glutamatergic regulation of basal and stimulus-activated dopamine release in the prefrontal cortex. **J. Neurochem**., v. 71, p. 1443–1449, 1998

TANDON, R.; Nasrallah, H. A.; Keshavan, M. S. Schizophrenia, "Just the Facts" 4. Clinical Features and Conceptualization. **Schizophr. Res**., v. 110, p. 1-23, 1999.

TEIXEIRA, A.L.; REIS, H.J.; NICOLATO, R.; BRITO-MELO, G.; CORREA, H.; TEIXEIRA, M.M. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,** v. 32, p.710–714, 2008.

TOKAHASNI, R. N.; LIMA, T. C. N.; MORALI, G. S. Ações farmacológicas do ácido tânico. II. Atividade sobre o SNC. *In*: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 7., 1982, Belo Horizonte. **Resumos...**Belo Horizonte: [s.n.], 1982. p. 72.

TSUANG, M.T.; BAR, J.L.; STONE, W.S.; FARAONE, S.V. Gene- environment interactions in mental disorders. **World Psychiatry,** v. 3, p. 73-83, 2004.

VANDERLINDE, F. A. et al. Atividade farmacológica do extrato de Alpinia speciosa Schum. In: Simpósio de plantas medicinais do Brasil, 9., 1986, Rio de Janeiro, RJ. **Anais...** Rio de Janeiro, 1986.

VERMA, A.; MOGHADDAM, B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. **J. Neurosci.,** v. 16, p. 373–379, 1996.

WANNMACHER, L. Antipsicóticos Atípicos: Mais eficazes, mais seguros? **Uso racional de medicamentos**: temas selecionados, v. 1, n. 12, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_APS_1104.pdf>. Acesso em: 17 out. 2013.

WATANABE, Y.; SOMEYA, T.; NAWA, H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models**. Psychiatry Clin. Neurosci.,** v.64, n. 3, p. 217-230, June 2010.

WATTIEZ, N.; STERNON, F. **Elements de chemie vegetale**. 2th ed. Paris: Masson et Cie, 1942.

WEST, A.R.; GALLOWAY, M.P.; GRACE, A.A. Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms. **Synapse,** v.44, p.227–245, 2002.

WHO. **Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care.** Geneva, 2009.

WHO. **Statistics on Schizophrenia**, 2010. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/index.html20106-9-2010>. Acesso em: 7 May 2011.

WHITAKER, P.M.; CROW, T.J.;; FERRIER, I.N. Tritiated LSD binding in frontal cortex in schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 38, n.3, p. 278-280, 1981.

WOLF, O.T.; DYAKIN, V.; VADASZ, C.; DE LEON, M.J.; McEWEN, B.S.; BULLOCH, K. Volumetric measurement of the hippocampus, the anterior cingulate cortex, and the retrosplenial granular cortex of the rat using structural MRI. **Brain Res. Brain Res. Protoc**., v.10, p.41–46, 2002.

ZARDO, D. S. Memória e os aspéctos neurológicos da aprendizagem. **Rei**: Revista de Educação do Ideau, Getúlio Vargas, RS, v. 2, n. 3, p. 121-130, 2006.

ZOU, Q.-H.; ZHU, C.-Z.; YANG, Y.; ZUO, X.-N.; LONGO, X.-Y.; CAO, Q.-J.; WANG, Y. - F. et al. Uma melhor abordagem para detecção de amplitude de oscilação de baixa freqüência (ALFF) para descansar em estado fMRI: Fractional ALFF. **Jornal de Métodos de Neurociência**, v. 172, n. 1, p. 137-141, 2008.