

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A ESTÍMULOS AVERSIVOS IMEDIATOS SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL: POSSÍVEL MODELO ANIMAL
PARA CINESIA PARADÓXICA**

ISABELLE WAKU

São Carlos - SP

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A ESTÍMULOS AVERSIVOS IMEDIATOS SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL: POSSÍVEL MODELO ANIMAL
PARA CINESIA PARADÓXICA**

ISABELLE WAKU

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia, da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Psicologia.

Área de concentração: Comportamento e Cognição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Amanda Ribeiro de Oliveira

São Carlos - SP

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Educação e Ciências Humanas
Programa de Pós-Graduação em Psicologia

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Isabelle Waku, realizada em 25/05/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Amanda Ribeiro de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Marcos Hortes Nisihara Chagas (UFSCar)

Profa. Dra. Liana Melo-Thomas (Philipps)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia.

APOIO FINANCEIRO

O presente trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio do fornecimento de Bolsa de Mestrado (processo no. 88887.511713/2020-00). A pesquisa também contou com apoio financeiro da CAPES por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX; Código de Financiamento 001) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio de Auxílio Universal (processo no. 401032/206-7).

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares por todo amor e incentivo.

Aos meus amigos do Laboratório de Psicologia da Aprendizagem, pelo acolhimento e aprendizado diário, por serem meus companheiros e por sempre acreditarem no meu potencial.

A Prof^ª. Dr^ª. Amanda Ribeiro de Oliveira, minha orientadora e exemplo de dedicação, competência e responsabilidade.

A minha banca examinadora, Prof. Dr. Marcos Hortes Nisihara Chagas e a Prof^ª. Dr^ª. Liana Melo-Thomas que gentilmente aceitaram participar e colaborar com este trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcos Hortes Nisihara Chagas e a Prof^ª. Dr^ª. Raquel Chacon Ruiz Martinez por cada contribuição feita no exame de qualificação.

A todos os funcionários da secretaria do PPGPsi por toda a paciência e por estarem sempre dispostos a ajudar.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro – número do processo: 88887.511713/2020-00.

Agradeço!

WAKU, I (2021). *Efeitos da exposição a estímulos aversivos imediatos sobre a catalepsia induzida por haloperidol: possível modelo animal para cinesia paradóxica*. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP. 97 pp.

RESUMO

O haloperidol – antagonista dopaminérgico D2 – age sobre a via nigroestriatal induzindo catalepsia, um estado de imobilidade similar à bradicinesia observada na doença de Parkinson (DP). Por isso, a catalepsia induzida por haloperidol em roedores é utilizada como modelo para estudo dos comprometimentos motores da DP. A bradicinesia na DP parece estar relacionada ao estado emocional do paciente, por exemplo, pacientes imóveis capazes de realizar movimentos repentinos quando expostos a estímulos aversivos, fenômeno conhecido como cinesia paradóxica. Assim, é de grande interesse o estudo da relação entre a catalepsia e estados emocionais em ratos. Nesse sentido, em estudo anterior, iniciamos a avaliação dos efeitos da apresentação de estímulos aversivos no exato momento da exposição de ratos ao teste de catalepsia, com resultados apontando para uma possível atenuação do estado cataléptico. O presente estudo deu continuidade a tal avaliação. Na primeira etapa, realizamos um estudo de revisão sistemática da literatura a fim de identificar publicações que relatam o uso da catalepsia induzida por haloperidol como modelo animal para o parkinsonismo, e de explorar as características metodológicas e as principais questões abordadas nesses estudos. Na segunda etapa, em um estudo experimental, investigamos os efeitos de estímulos aversivos condicionados e incondicionados sobre a catalepsia induzida por haloperidol. Para isso, 162 ratos Wistar machos receberam administração intraperitoneal de salina ou haloperidol (1 ou 2 mg/kg) e foram avaliados no teste de catalepsia. Três experimentos foram realizados, com intuito de: I. Avaliar a intensidade do estado cataléptico induzido pelas diferentes doses de haloperidol ao longo do tempo; II. Avaliar os efeitos de três tipos de estímulos aversivos incondicionados – ruído de 75 dB (1 e 20 s de duração), luz de 100 lux (1 e 20 s) ou choque nas patas de 0,6 mA (1 s) – sobre a catalepsia; III. Avaliar os efeitos dos estímulos aversivos condicionados luz e som (previamente pareados a choques) sobre a catalepsia. A catalepsia foi o principal efeito produzido pelo haloperidol sendo observada nas duas doses utilizadas. A exposição aos estímulos som e luz incondicionados não causaram efeitos significativos na catalepsia em comparação ao próprio grupo antes de receber o estímulo (linha de base) ou em comparação ao grupo não estimulado. Por outro lado, a exposição ao choque causou redução significativa na latência para a retirada das patas durante o teste de catalepsia em comparação ao próprio grupo antes de receber o estímulo. A exposição ao medo condicionado ao som não alterou a catalepsia. Já a exposição ao medo condicionado à luz reduziu de maneira significativa a catalepsia, tanto para o grupo que recebeu luz e choques de forma pareada quanto não pareada durante o treino. Os resultados sugerem que o efeito sobre a catalepsia induzida por haloperidol é dependente da modalidade/intensidade dos estímulos aversivos utilizados. A exposição, durante o teste de catalepsia, a choques ou luzes previamente associadas a choques é capaz de romper o estado cataléptico, apontando para um modelo com validade de face para estudo da cinesia paradóxica.

Palavras-chave: bradicinesia; doença de Parkinson; estado emocional; dopamina; antagonista D2; ratos.

WAKU, I (2021). *Effects of exposure to immediate aversive stimuli on haloperidol-induced catalepsy: possible animal model for paradoxical kinesia*. Master's Thesis in Psychology, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP. 97 pp.

ABSTRACT

Haloperidol – a dopaminergic D2 antagonist – acts on the nigrostriatal pathway inducing catalepsy, a state of immobility similar to the bradykinesia of Parkinson's disease (PD). Therefore, haloperidol-induced catalepsy in rodents is used as a model for the study of PD motor impairments. The bradykinesia in PD appears to be related to the patient's emotional state, for example, immobile patients capable of performing sudden movements when exposed to aversive stimuli, a phenomenon known as paradoxical kinesia. Thus, it is of great interest to study the relationship between catalepsy and emotional states in rats. In this sense, in a previous study, we started to assess the effects of the presentation of aversive stimuli at the exact moment of exposure of rats to the catalepsy test, with results pointing to a possible attenuation of the cataleptic state. The present study continued this evaluation. In the first stage, we conducted a study of systematic literature review in order to identify publications that report the use of haloperidol-induced catalepsy as an animal model for parkinsonism, and to explore the methodological characteristics and the main issues addressed in these studies. In the second stage, in an experimental study, we investigated the effects of unconditioned and conditioned aversive stimuli on haloperidol-induced catalepsy. For this, 162 male Wistar rats received intraperitoneal administration of saline or haloperidol (1 or 2 mg/kg) and were evaluated in the catalepsy test. Three experiments were carried out in order to: I. Assess the intensity of the cataleptic state induced by the different doses of haloperidol over time; II. Evaluate the effects of three types of unconditioned aversive stimuli - 75 dB noise (1 and 20 s of duration), 100 lux light (1 and 20 s), or 0.6 mA footshocks (1 s) - on the catalepsy; III. Evaluate the effects of light and sound conditioned aversive stimuli (previously paired with shocks) on catalepsy. Catalepsy was the main effect produced by haloperidol and observed in the two doses used. Exposure to unconditioned sound or light stimuli did not cause significant effects on catalepsy compared to the group itself before receiving the stimulus (baseline) or compared to the non-stimulated group. On the other hand, exposure to shock caused a significant reduction in the latency to remove the paws during the catalepsy test compared to the group itself before receiving the stimulus. Exposure to fear conditioned using sound did not alter catalepsy. Exposure to fear conditioned using light significantly reduced catalepsy, both for the group that received light and shocks in a paired and non-paired manner during training. The results suggest that the effect on haloperidol-induced catalepsy is dependent on the modality/intensity of the aversive stimuli used. Exposure, during the catalepsy test, to shocks or lights previously associated with shocks is capable of disrupting the cataleptic state, pointing to a model with face validity for the study of paradoxical kinesia.

Keywords: bradykinesia; Parkinson's disease; emotional state; dopamine; D2 antagonist; rats.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação esquemática das vias dopaminérgicas nigroestriatal (vermelha), mesocortical (verde), mesolímbica (azul) e tuberoinfundibular (roxo).....13
- Figura 2.** Fluxograma da metodologia de pesquisa para o processo de revisão. * Estudos não encontrados após busca nas bases de dados selecionadas, utilizando plataformas que proporcionam acesso institucional aos artigos, busca direta nos periódicos e contato com os autores do artigo.....25
- Figura 3.** Tendência de publicação por ano para os estudos de catalepsia induzida por haloperidol incluídos na revisão. Inserções: tendência de publicação por ano para o número total de artigos publicados e para artigos (excluindo-se revisões) examinando modelos de roedores para parkinsonismo (ambos disponíveis na PubMed).....26
- Figura 4. A.** Tendência de publicação por dose de haloperidol utilizada em estudos incluídos e que utilizaram ratos. **B.** Via de administração do haloperidol para ratos. **C.** Tendência de publicação por dose de haloperidol utilizada em estudos incluídos e que utilizaram camundongos. **D.** Via de administração do haloperidol para camundongos. IP = intraperitoneal; SC = subcutâneo; IM = intramuscular; NI = não informado.....30
- Figura 5.** Caixa experimental utilizada nos experimentos I, II e III.....42
- Figura 6.** Delineamento do experimento I para a avaliação da catalepsia induzida pelo haloperidol.....43
- Figura 7.** Tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia, nos tempos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 min após administração de veículo, haloperidol 1 mg/kg, ou haloperidol 2 mg/kg. * Diferença estatística em relação ao grupo Veículo no mesmo tempo; + Diferença estatística em relação ao grupo Haloperidol 1 no mesmo tempo; # Diferença em relação ao próprio grupo no tempo de 15 min. ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste de Newman-Keuls). Média \pm EPM. $n = 12$ para os grupos Veículo, Haloperidol 1 e Haloperidol 2.....46
- Figura 8.** Delineamento do experimento II para a avaliação dos estímulos incondicionados luz, som e choque sobre a catalepsia induzida pelo haloperidol.....49
- Figura 9.** Tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia (linha de base e teste) após a administração de haloperidol 1 mg/kg, para os grupos que receberam o estímulo aversivo luz (Luz 1s ou Luz 20s), som (Som 1s ou Som 20s), Choque e não estimulado (NE). # Diferença estatística em relação ao próprio grupo na linha de base. ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste de Newman-Keuls). A diferença entre o grupo Choque e o grupo NE no teste aparece de forma marginal ($p = 0,051$) na análise estatística. Média \pm EPM. $n = 13$ para os grupos Não estimulado, som 1 s e choque; $n = 11$ para o grupo som 20 s; $n = 12$ para o grupo luz 1 s e $n = 10$ para os grupos luz 20 s.....52
- Figura 10.** Caixa experimental utilizada durante o experimento III. **A.** Treino. **B.** Teste.....54

Figura 11. Delineamento do experimento III para a avaliação dos estímulos condicionados luz e som sobre a catalepsia induzida pelo haloperidol.....57

Figura 12. **A.** Tempo de congelamento para os grupos que passaram pelo condicionamento aversivo com o estímulo luz de forma não pareada (Não pareado-luz) ou pareada (Pareado-luz) com choques. **B.** Tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia, após administração de haloperidol 1 mg/kg de ratos que passaram pelo condicionamento aversivo e que foram reexpostos ao estímulo luz (Pareado-luz ou Não pareado-luz). **C.** Tempo de congelamento para os grupos que passaram pelo condicionamento aversivo com o estímulo som de forma não pareada (Não pareado-som) ou pareada (Pareado-som) com choques. **D.** Tempo até retirada das patas no teste de catalepsia, após administração de haloperidol 1 mg/kg de ratos que passaram pelo condicionamento aversivo e que foram reexpostos ao estímulo luz (Pareado-luz ou Não pareado-luz). * Diferença estatística em relação ao grupo Não-pareado. ($p < 0,05$, teste t). # Diferença estatística em relação a linha de base. ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste de Newman-Keuls). Média \pm EPM. $n = 15$ para os grupos Pareado-luz e Não pareado-luz. $N = 13$ para o grupo Pareado-som e $n=11$ para o grupo Não pareado-som.....59

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Comparação entre espécies e linhagens de roedores utilizadas nos estudos incluídos..... | 28 |
| Tabela 2. Comparação dos testes comportamentais de catalepsia utilizados nos estudos incluídos..... | 32 |
| Tabela 3. Sumário dos principais objetivos abordados nos estudos incluídos..... | 34 |
| Tabela 4. Representação dos grupos e números de animais utilizados durante a realização do experimento I..... | 44 |
| Tabela 5. Representação dos grupos e números de animais utilizados durante a realização do experimento II..... | 49 |
| Tabela 6. Representação dos grupos e números de animais utilizados durante a realização do experimento III..... | 57 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 1.1 NEURÓTRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA..... | 12 |
| 1.2 DOENÇA DE PARKINSON E OUTRAS DESORDENS PARKINSONIANAS..... | 13 |
| 1.3 MODELOS ANIMAIS PARA PARKINSONISMO..... | 15 |
| 1.4 RELAÇÃO ESTRESSE E CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL..... | 17 |
| 2 OBJETIVOS..... | 22 |
| 3 CAPÍTULO I: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA..... | 23 |
| 3.1 MATERIAL E MÉTODO..... | 23 |
| 3.1.1 Estratégia de busca..... | 23 |
| 3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão..... | 23 |
| 3.1.3 Extração de dados..... | 24 |
| 3.2 RESULTADOS..... | 24 |
| 3.2.1 Resultados gerais da busca..... | 24 |
| 3.2.2 Características dos roedores..... | 26 |
| 3.2.3 Característica da administração do haloperidol..... | 29 |
| 3.2.4 Tipo de teste comportamental para avaliação da catalepsia..... | 31 |
| 3.2.5 Principais objetivos abordados..... | 33 |
| 3.3 DISCUSSÃO..... | 35 |
| 4 CAPÍTULO II- ESTUDO EXPERIMENTAL..... | 41 |
| 4.1 EXPERIMENTO I- AVALIAÇÃO DA CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL..... | 41 |
| 4.1.1 Material e métodos..... | 41 |
| 4.1.2 Resultados..... | 45 |
| 4.2 EXPERIMENTO II- EFEITOS DOS ESTÍMULOS INCONDICIONADOS LUZ, SOM E CHOQUE SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL..... | 47 |
| 4.2.1 Material e métodos..... | 47 |
| 4.2.2 Resultados..... | 51 |
| 4.3 EXPERIMENTO III- EFEITOS DOS ESTÍMULOS CONDICIONADOS LUZ E SOM SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL..... | 53 |
| 4.3.1 Material e métodos..... | 53 |
| 4.3.2 Resultados..... | 58 |
| 4.4 DISCUSSÃO..... | 60 |
| 5 CONCLUSÕES..... | 67 |
| 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 68 |
| ANEXO A – Certificado Comissão de Ética no Uso de Animais da UFSCar..... | 97 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 NEUROTRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA

A dopamina é um neurotransmissor pertencente à família das catecolaminas, constituindo mais da metade das catecolaminas do sistema nervoso central e estando presente em diversas estruturas encefálicas (BRANDÃO; COIMBRA, 2018; MISSALE et al., 1998; STANDAERT; GALANTER, 2009). A síntese da dopamina tem início com a captação ativa de L-tirosina que, pela ação da enzima tirosina hidroxilase, é transformada em Levodopa (L-Dopa) e, posteriormente, pela ação da L-Dopa descarboxilase, em dopamina. A dopamina é armazenada em vesículas no interior dos neurônios e, com a chegada do potencial de ação, é liberada por processo de exocitose (GRAEFF; GUIMARÃES, 2005). Com isso, a dopamina pode atuar nos receptores dopaminérgicos, que são proteínas transmembrana pertencentes à família de receptores metabotrópicos acoplados à proteína G (BRANDÃO; COIMBRA, 2018; GRAEFF; GUIMARÃES, 2005).

Existem cinco receptores dopaminérgicos farmacologicamente distintos, esses que estão agrupados em duas famílias com base em seus efeitos opostos em determinadas cascatas de sinalização intracelular. A família D1 é composta pelos receptores D1 e D5 que são excitatórios, favorecendo a despolarização neuronal. A família D2 é composta pelos receptores D2, D3 e D4 que são inibitórios, causando hiperpolarização (STANDAERT; GALANTER, 2009). Os receptores D1 e D2 são altamente expressos no estriado, onde exercem papel no controle motor. Os receptores D3 são altamente expressos no sistema límbico, enquanto os receptores D4 foram localizados no córtex frontal, diencéfalo e tronco encefálico. Já os receptores D5 são expressos em baixos níveis, principalmente no hipocampo, tubérculo olfatório e hipotálamo (STANDAERT; GALANTER, 2009).

Em áreas cerebrais específicas, neurônios dopaminérgicos encontram-se em maior concentração, como na substância negra, na área tegmental ventral e no hipotálamo. Essas áreas se conectam a outras através de vias dopaminérgicas, como a via tuberoinfundibular, a mesolímbica, a mesocortical e a nigroestriatal. A via tuberoinfundibular se origina no núcleo arqueado do hipotálamo e projeta-se para a glândula pituitária, regulando a secreção de hormônios como a prolactina. A via mesolímbica projeta-se da área tegmental ventral a estruturas límbicas, estando envolvida na modulação de aspectos emocionais, percepção e recompensa. A via mesocortical projeta-se da área tegmental ventral através do córtex cerebral, estando envolvida na modulação de aspectos cognitivos, aprendizagem e memória, e

motivação. Já a via nigroestriatal tem projeção entre a substância negra e o estriado, estando envolvida no controle da postura e do movimento (CIVELLI et al., 1993; DUTY; JENNER, 2011; STANDAERT; GALANTER, 2009) (Fig. 1). Dessa forma, a dopamina está associada a diversas funções como recompensa, memória, atenção, motivação e controle motor (WISE, 2004).

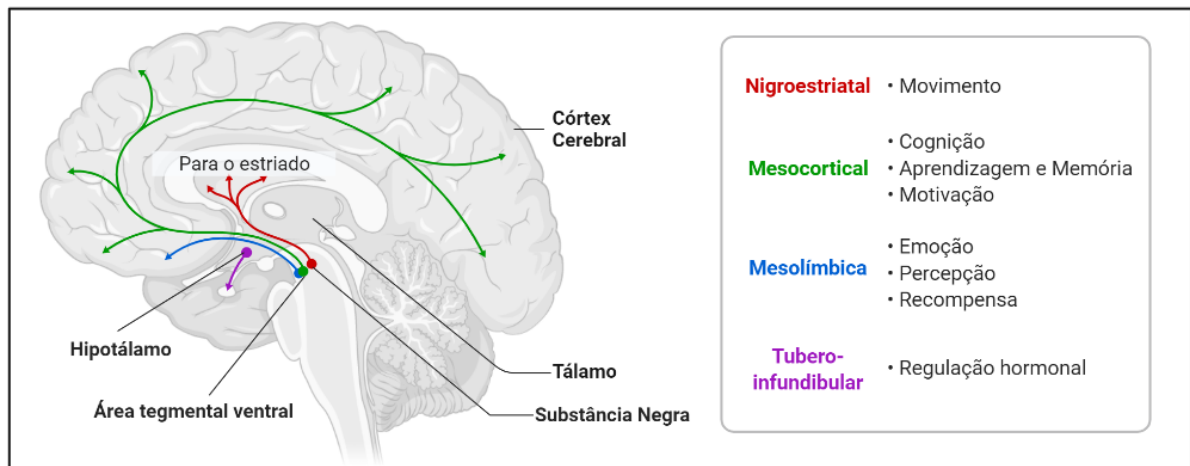


Figura 1- Representação esquemática das vias dopaminérgicas nigroestriatal (vermelha), mesocortical (verde), mesolímbica (azul) e tuberoinfundibular (roxo). Criado com BioRender.com.

O comprometimento das vias dopaminérgicas pode ocasionar diversas desordens, sendo que esse comprometimento pode estar associado com o aumento da neurotransmissão dopaminérgica ou com a redução da mesma. O desenvolvimento da esquizofrenia, por exemplo, parece estar relacionado com níveis desregulados da neurotransmissão dopaminérgica na via mesocorticolímbica. Por outro lado, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pode levar a uma redução de cerca de 80% do conteúdo dopaminérgico no estriado, ocasionando sintomas característicos de desordens parkinsonianas, como tremores e bradicinesia (lentidão, dificuldade de planejar, iniciar e executar movimentos) (STANDAERT; GALANTER, 2009; BERARDELLI et al., 2001; JANKOVIC, 2008).

1.2 DOENÇA DE PARKINSON E OUTRAS DESORDENS PARKINSONIANAS

Existe um vasto número de desordens que envolvem uma ou mais características como tremor, rigidez, instabilidade postural e bradicinesia e o termo clínico utilizado para referenciá-las é parkinsonismo. Quando o parkinsonismo é parte proeminente das desordens, essas são nomeadas desordens parkinsonianas. As desordens parkinsonianas podem ser degenerativas e

causadas por um processo desconhecido ou por uma causa genética clara, ou não degenerativas estando relacionadas com efeitos de toxinas, distúrbios metabólicos ou drogas (DICKSON, 2012).

Dentre as desordens parkinsonianas degenerativas estão a atrofia multisistêmica, a paralisia supranuclear progressiva e a doença de Parkinson (DP) (DICKSON, 2012). A classificação dessas desordens é feita principalmente de acordo com os mecanismos moleculares subjacentes, sendo que a maioria se enquadra com base no acúmulo patológico das proteínas celulares tau, como a paralisia supranuclear progressiva, ou da proteína pré-sináptica alfa-sinucleína, como a DP (DICKSON et al., 2009). Embora existam diferenças entre as desordens, essas têm como denominador comum a perda de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal (DICKSON, 2012; STANDAERT; GALANTER, 2009).

A DP é a principal causa de parkinsonismo em idosos, influenciando substancialmente na qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, o tratamento farmacológico para a DP tem se concentrado principalmente na terapia de reposição, aumentando a sinalização dopaminérgica com o uso de drogas como o precursor da dopamina levodopa (L-DOPA, L-3,4-dihidroxi-fenilalanina), agonistas dopaminérgicos e inibidores da monoamina oxidase (MAO)-B (que previnem o metabolismo da dopamina) (KALIA; LANG, 2015; MEISSNER et al., 2011; POEWE; MAHLKNECHT, 2009; STANDAERT; GALANTER, 2009).

A DP é uma desordem neurodegenerativa progressiva e se manifesta principalmente através de sintomas motores, como tremores, rigidez, lentidão dos movimentos caracterizada pela incapacidade de iniciar um movimento em particular, e tendência de manter postura de imobilidade, como quando os membros permanecem em uma postura imposta externamente (DICKSON, 2012; JANKOVIC, 2008; LORENC; WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996). No entanto, além dos sintomas motores, a DP está associada a sintomas não motores como alterações cognitivas e emocionais, por exemplo, apatia, depressão e ansiedade (CHAGAS et al., 2009; DISSANAYAKA et al., 2010; JANKOVIC, 2008). Especificamente, pacientes com DP apresentam alta prevalência de transtornos de ansiedade (DISSANAYAKA et al., 2010), no entanto, os aspectos relacionados a esse processamento emocional alterado ainda são pouco estudados.

Ao longo do curso da DP, além da perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, também foi observada a perda de neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (ALBERICO; CASSELL; NARAYANAN, 2015; BLASZCZYK, 2017; REMY et al., 2005; WALSH; BENNETT, 2001), que é o ponto inicial da via mesocorticolímbica e, como explicitado anteriormente, essa via está envolvida na modulação de aspectos emocionais e

cognitivos. Além disso, a via mesocorticolímbica está associada ao processamento e regulação das respostas relacionadas ao medo/ansiedade (DE OLIVEIRA et al., 2006, 2009, 2011, 2014). Dessa forma, pode-se supor que a deterioração observada nessa via torne os indivíduos com DP vulneráveis ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade.

Alguns estudos vêm investigando a possível relação entre os sintomas motores e a ansiedade, mais especificamente a existência de influência emocional sobre os aspectos motores da DP. Nesse sentido, os resultados do estudo realizado por Dissanayaka e colaboradores (2010) apontam para uma associação entre ansiedade e aumento dos sintomas motores, de modo que transtornos de ansiedade estariam associados com disfunções no andar e imobilidade. Por outro lado, Glickstein e Stein (1991) e Jankovic (2008) apontam para uma associação entre aumento da ansiedade e diminuição dos sintomas motores, considerando que apesar de sintomas motores graves, alguns pacientes podem ocasionalmente realizar movimentos inesperadamente rápidos, precisos e até mesmo habilidosos. Esse fenômeno é conhecido como cinesia paradóxica e em alguns casos parece ser provocado por emoções intensas como medo ou raiva ou até mesmo por estímulos visuais repentinos (GLICKSTEIN; STEIN, 1991; JANKOVIC, 2008). De qualquer forma, ainda não está elucidado se a relação entre os sintomas motores e a ansiedade decorreriam da baixa qualidade de vida ocasionada pela gravidade dos sintomas motores, ou se seria um subproduto das alterações neuroquímicas da própria desordem.

Para o presente estudo, o fenômeno da cinesia paradóxica é de particular interesse. Ele sugere, por exemplo, que os pacientes com DP tenham programas motores intactos, mas tenham dificuldade de acessá-los sem estimulação sensorial externa (CLARK; SACREY; WHISHAW, 2009; JANKOVIC, 2008). Pouco se sabe, entretanto, acerca das bases neurais envolvidas na cinesia paradóxica e a investigação a respeito desse fenômeno é limitada. Dessa forma, o uso de modelos animais pode vir a auxiliar no entendimento das bases neurais envolvidas na cinesia paradóxica podendo, futuramente, embasar pesquisas clínicas que visem aprimorar a movimentação dos pacientes com PD (JANKOVIC, 2008; TONELLI et al., 2018).

1.3 MODELOS ANIMAIS PARA PARKINSONISMO

Modelos animais são frequentemente empregados na ciência básica, auxiliando desde a compreensão de mecanismos subjacentes a doenças, até o desenvolvimento e avaliação de novas terapias ou vacinas, contribuindo para avanços na medicina (BARRÉ-SINOUSSE, 2015;

GAMBER, 2018). De maneira geral, os modelos animais devem preencher critérios de validade e esses critérios podem ser divididos em validade de face, que leva em consideração as semelhanças entre os sintomas observados em humanos e os comportamentos expressos pelo modelo animal; validade preditiva, que é avaliada pela capacidade do modelo animal de responder a tratamentos de forma comparável aos pacientes; e validade de constructo, avaliada pelas semelhanças dos mecanismos fisiopatológicos entre as espécies (BELZUNG; LEMOINE, 2011; DENAYER; STOHR; ROY, 2014; MARKOU et al., 2009; WILLNER, 1984). No entanto, apesar da existência de critérios de validade, a disponibilidade de modelos experimentais que simulem as principais características patológicas e fenotípicas dos distúrbios parkinsonianos ainda é uma necessidade.

Nesse sentido, na busca pelos mecanismos subjacentes ao parkinsonismo bem como por novas terapias, diversos modelos animais vêm sendo frequentemente empregados. Dentre os principais modelos, os farmacológicos de dano seletivo da via dopaminérgica nigroestriatal têm sido amplamente utilizados, principalmente através do uso da 6-OHDA (6-hidroxidopamina) em ratos e da MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) em primatas não-humanos (HAMADJIDA et al., 2018; KIN et al., 2019; SALARI; BAGHERI, 2019). Outros modelos animais clássicos que não envolvem neurodegeneração incluem a administração sistêmica de reserpina ou haloperidol em roedores e a avaliação de um ou mais sinais parkinsonianos gerados por tal manipulação (BETARBET; SHERER; GREENAMYRE, 2002; GRECO et al., 2010; LORENC-KOCI; WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996). Todos esses modelos constituem, por exemplo, estágios em que o potencial terapêutico de novas moléculas para o tratamento do parkinsonismo pode ser explorado (DUTY; JENNER, 2011; GAMBER, 2018).

O haloperidol é um antipsicótico que atua como antagonista do receptor D2, utilizado principalmente para controlar a agitação apresentada durante a fase aguda da esquizofrenia e que pode causar efeitos colaterais extrapiramidais, como acinesia e rigidez de movimentos (MUTICÁ et al., 2016; REYNOLDS, 1992). Em roedores, a administração sistêmica de haloperidol, através do bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 na via nigroestriatal, pode induzir catalepsia, um estado comportamental de bradicinesia e rigidez em que o animal não consegue corrigir posturas impostas externamente (CLARK; SACREY; WHISHAW, 2009; DUTY; JENNER, 2011; LORENC-KOCI; WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996; MELO et al., 2010). Esse modelo é frequentemente implicado tanto como um modelo animal para o estudo de deficiências motoras observadas em desordens parkinsonianas, quanto como modelo para a triagem de potenciais compostos antiparkinsonianos (CLARK et al., 2009; GRECO et al., 2010;

HORNYKIEIEWICZ, 1973; LORENC-KOCI; TREVITT et al., 2009; WADENBERG et al., 2001; LORENC;WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996).

A catalepsia induzida por haloperidol constitui um estado comportamental em que o subsistema de suporte postural envolvido na manutenção do equilíbrio estável está funcionando, mas, ao mesmo tempo, há inativação dos subsistemas de movimento envolvidos na locomoção (DE RYCK; SCHALLERT; TEITELBAUM, 1980). Dessa forma, o padrão de rigidez muscular observado na catalepsia induzida por haloperidol é muito semelhante ao observado em pacientes com DP (LORENC-KOCI; WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996; DE RYCK; TEITELBAUM, 1984). Em roedores, o estado cataléptico pode ser avaliado colocando o animal em uma posição incomum e registrando o tempo total que o animal leva até corrigir esta postura imposta externamente, sendo que essa avaliação pode ser realizada em diferentes aparatos, como barras horizontais, grades e mesas (GRECO et al., 2010; KULKARNI; BISHNOI; CHOPRA, 2009; LORENC-KOCI; WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015; MORELLI; DI CHIARA, 1985; SANBERG et al., 1988).

Embora diversos estudos utilizem a catalepsia induzida por haloperidol em roedores para diferentes fins, eles normalmente não empregam protocolos idênticos, incluindo variações nas espécies e linhagens de animais, doses e via de administração de haloperidol e teste comportamental utilizado para avaliar a catalepsia. Dessa forma, como primeira etapa do presente estudo, realizamos uma revisão sistemática da literatura a fim de identificar publicações que relatam o uso da catalepsia induzida por haloperidol como modelo animal para o parkinsonismo, e de explorar as características metodológicas e as principais questões abordadas nesses estudos. A revisão sistemática aqui apresentada fornece estrutura para uma abordagem baseada em evidência para a pesquisa pré-clínica sobre parkinsonismo, utilizando o modelo de catalepsia induzida por haloperidol.

1.4 RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE E CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL

O papel dos mecanismos dopaminérgicos na regulação de respostas adaptativas a situações estressoras é amplamente estudado e parece depender do tipo de situação aversiva, incondicionada ou condicionada (BRANDÃO et al., 2015; DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014). Os estímulos aversivos incondicionados são, por exemplo, aqueles que provocam dor, asfixia, e geralmente suscitam respostas de fuga ou luta. Os mecanismos relacionados à resposta incondicionada estão associados ao chamado sistema de fuga/luta ou sistema cerebral aversivo, representado pelo hipotálamo medial, pela substância cinzenta

periaquedutal dorsal e pela amígdala. As respostas eliciadas pelo medo incondicionado incluem atividade motora intensa acompanhada de saltos, aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da respiração, piloereção, micção e defecação. Esse conjunto de respostas caracteriza uma reação de defesa que normalmente acompanha os estados aversivos característicos do medo e, por extensão, da ansiedade (BRANDÃO, 2004). Por outro lado, os estímulos aversivos condicionados são estímulos inicialmente neutros que após alguns pareamentos com um evento aversivo, como choque nas patas, adquirem propriedades aversivas, tornando-se um estímulo aversivo condicionado, passando a eliciar respostas de congelamento, amplamente utilizada para mensurar o medo condicionado em roedores. O condicionamento aversivo é um dos paradigmas mais comumente utilizados para investigar as bases neurobiológicas da emoção, aprendizado e memória (BOLLES; FANSELLOW 1980; CATANIA, 1999; FENDT; FANSELLOW, 1999; DE OLIVEIRA et al., 2011).

No entanto, o papel dos mecanismos dopaminérgicos na regulação de respostas adaptativas a situações estressoras é menos estudado no contexto da catalepsia. Dessa forma, levando em consideração a alta prevalência de sintomas de ansiedade bem como a possível influência emocional nos aspectos motores da PD, é possível que haja interação entre os mecanismos dopaminérgicos que regulam os estados emocionais e a motricidade, existindo grande interesse no estudo de possíveis ligações entre a catalepsia induzida pelo haloperidol e o estado emocional do animal (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013).

Nesse sentido, Colombo e colaboradores (2013) buscaram compreender se a catalepsia influenciaria o estado de medo/ansiedade em roedores. Os resultados mostraram que o estado cataléptico diminuiu o caráter aversivo do contexto em que o animal estava inserido, já que o haloperidol foi capaz de reduzir as emissões de vocalizações ultrassônicas de 22 kHz em ratos (*alarm calls*). No entanto, essa redução ocorreu apenas quando os animais foram expostos ao teste de medo condicionado ao contexto, e não quando expostos a choques nas patas, ao teste de catalepsia ou ao campo aberto, mostrando que o envolvimento dos mecanismos dopaminérgicos em situações de ameaça de fato depende da natureza do estímulo aversivo (COLOMBO et al., 2013). Nesse mesmo estudo, embora não fosse o objetivo, foi observado que o estresse poderia estar influenciando o estado de catalepsia, já que houve um aumento da catalepsia nos animais que passaram por choques nas patas ou pelo medo condicionado (COLOMBO et al., 2013). A partir desses resultados, surgiu a pergunta se o estado emocional de medo/ansiedade poderia influenciar a catalepsia.

Assim, em outro estudo foi feita a avaliação da influência da exposição a diversos estímulos estressores sobre a catalepsia, e sugeriu-se que um estado de medo/ansiedade ou não

afeta ou parece até mesmo potencializar a catalepsia induzida pelo haloperidol administrado intraperitonealmente em ratos, quando estes são expostos a estímulos aversivos como o campo aberto, labirinto em cruz elevado, choques nas patas e condicionamento aversivo ao contexto (BARROCA et al., 2019). Especificamente, demonstrou-se que nos grupos que haviam recebido o haloperidol e que foram expostos ao contexto aversivo, houve aumento significativo do tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia em relação ao grupo não exposto e ao próprio grupo antes da exposição (BARROCA et al., 2019). Já para os animais que foram expostos a choques nas patas, ao campo aberto ou ao labirinto, não houve diferença estatística em relação aos grupos não expostos, indicando que não houve influência dos estímulos aversivos incondicionados sobre a catalepsia. Esses resultados sugerem que diferentes situações aversivas, incondicionadas ou condicionadas, parecem influenciar diferentemente o estado cataléptico causado pelo haloperidol (BARROCA et al., 2019). De forma mais ampla, podemos imaginar que a intensidade dos sintomas motores observados em pacientes com PD possa variar de acordo com o tipo de situação aversiva com a qual o indivíduo se depara.

No entanto, considerando que os estudos descritos anteriormente não avaliaram o efeito do estímulo estressor ocorrendo simultaneamente ao teste de catalepsia, ainda existem lacunas a serem preenchidas, principalmente considerando o fenômeno da cinesia paradóxica, em que os pacientes são capazes de realizar movimentos inesperados quando são expostos a situações estressoras imediatas. Nesse sentido, buscando um modelo para estudo da cinesia paradóxica e dando continuidade à investigação da influência do estado emocional de medo/ansiedade sobre a catalepsia, realizamos um estudo em que os estímulos estressores eram apresentados no exato momento do teste de catalepsia, e não anteriormente a ele como feito nos estudos prévios. Esperávamos que a catalepsia induzida pela administração intraperitoneal do haloperidol pudesse ser rompida ou atenuada após a exposição imediata dos animais a situações estressoras. De fato, quando os estímulos aversivos incondicionados foram apresentados no exato momento do teste de catalepsia, foi observada a quebra do estado de imobilidade, mostrando que o estresse incondicionado imediato poderia servir como gatilho para a resposta motora (WAKU; DE OLIVEIRA, 2018).

No entanto, apesar do estudo acima ter apontado para um possível modelo para a cinesia paradóxica, já que os estímulos incondicionados aplicados no momento do teste foram capazes de atenuar a catalepsia, ainda se faz necessário a melhor compreensão desses efeitos. Ademais, não foram explorados os aspectos relacionados ao medo condicionado sobre a catalepsia, com o estímulo sendo aplicado no exato momento do teste. Explorar estímulos condicionados é de grande interesse considerando que, como observado por Barroca e colaboradores (2019) e

Colombo e colaboradores (2013), esses estímulos aplicados em momentos distintos do teste foram capazes de influenciar o estado cataleptico. Nesse sentido, uma avaliação mais ampla dos efeitos dos estímulos aversivos incondicionados e condicionados imediatos sobre a catalepsia ainda é necessária.

Assim, como segunda etapa do presente trabalho, realizamos um estudo experimental, em que os animais foram expostos a estímulos estressores condicionados e incondicionados e a influência de tal exposição sobre a catalepsia foi investigada. Essa etapa foi dividida em três experimentos: O experimento I, em que foi realizada a avaliação da catalepsia induzida por haloperidol ao longo do tempo; o experimento II, em que foram avaliados os efeitos dos estímulos incondicionados luz, som e choque sobre a catalepsia induzida por haloperidol; e o experimento III, em que foram avaliados os efeitos dos estímulos condicionados luz e som sobre a catalepsia induzida por haloperidol.

Para o presente estudo foram utilizados os estímulos luz, som e choques nas patas. Geralmente, em estudos sobre a neurobiologia do medo/ansiedade a luz é utilizada como estímulo aversivo condicionado (CASSADAY; THUR, 2015; DE OLIVEIRA; REIMER; BRANDÃO, 2006; DE OLIVEIRA et al., 2017; PEZZE et al., 2016). No entanto, dependendo da duração e/ou intensidade, a luz pode por si só consistir em um estímulo aversivo, sendo dependente da capacidade de captação da luminosidade (SAITO; BRANDÃO, 2016). Nesse sentido, o escape de áreas iluminadas é considerado resposta inata dos roedores, uma vez que são noturnos e mais vulneráveis na presença de luz (BOURIN; HASCOET, 2003; CRAWLEY; GOODWIN, 1980; REIS et al., 2004). De fato, em estudos que utilizam o teste de switch-off induzido pela luz, baseado na motivação inata para cessar um estímulo aversivo (luz forte), o estímulo luminoso evoca a resposta ao desligamento da luz, expressa quando o rato cruza de um compartimento da caixa para outro, visando reduzir a exposição ao estímulo (REIS et al., 2004; SAITO; BRANDÃO, 2016). O estímulo sonoro, por sua vez, é capaz de causar resposta de sobressalto, caracterizada pela contração generalizada da musculatura esquelética, em resposta a estimulação acústica de caráter repentino e intenso (DE OLIVEIRA; REIMER; BRANDÃO, 2006). Ademais, a estimulação do colículo inferior, região envolvida com o processamento de estímulos sonoros aversivos, parece desencadear a ativação de circuitos motores mesmo quando a transmissão dopaminérgica está prejudicada durante a catalepsia induzida pelo haloperidol (MEDEIROS et al., 2014; MELO et al., 2010). Já a exposição a choques inescapáveis nas patas gera respostas vigorosas como tentativa de fuga, pulos e vocalizações, uma vez que esse estímulo ativa nociceptores interferindo no sistema

motivacional da dor, que tem papel importante na proteção dos indivíduos contra injúrias corporais (BOLLES; FANSELLLOW, 1980).

Nossa hipótese era que a catalepsia induzida pela administração intraperitoneal de haloperidol em ratos pudesse ser rompida ou ao menos atenuada com a exposição imediata dos animais às situações estressoras. Resultados nessa direção poderiam contribuir para o estudo da cinesia paradóxica e, com isso, favorecer avanços futuros a respeito das bases neurais associadas aos estados emocionais e ao parkinsonismo, bem como sobre os efeitos adversos dos antipsicóticos.

2 OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo investigar o modelo da catalepsia induzida por haloperidol e, através desse modelo, avaliar a influência do estado emocional sobre a catalepsia quando os animais são expostos a distintas situações estressoras. Para isso, como primeira etapa foi realizada uma revisão sistemática da literatura, a fim de identificar publicações que reportam o uso da catalepsia induzida pelo haloperidol como modelo animal para o parkinsonismo, explorando as características metodológicas e principais questões avaliadas por esses estudos. Como segunda etapa, foi realizado um estudo experimental para avaliar a influência do estado emocional sobre a catalepsia induzida pelo haloperidol, administrado intraperitonealmente em ratos, e exposição a distintas situações estressoras. Dessa forma, três experimentos foram realizados a fim de: 1. Verificar a eficácia das doses de haloperidol 1 e 2 mg/kg na indução da catalepsia em ratos; 2. Avaliar os efeitos da exposição imediata a estímulos aversivos incondicionados durante o teste de catalepsia induzida pela administração de haloperidol em ratos; 3. Avaliar os efeitos da exposição imediata a estímulos aversivos condicionado durante o teste de catalepsia induzida pela administração de haloperidol em ratos.

Assim, o presente estudo foi dividido da seguinte maneira:

- *Capítulo I. Revisão Sistemática da Literatura;*

- *Capítulo II. Estudo Experimental:*

- Experimento I: avaliação da catalepsia induzida por haloperidol;
- Experimento II: efeitos dos estímulos incondicionados luz, som e choque sobre a catalepsia induzida por haloperidol;
- Experimento III: efeitos dos estímulos condicionados luz e som sobre a catalepsia induzida por haloperidol.

3 CAPÍTULO I: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1 MATERIAL E MÉTODOS

3.1.1 Estratégia de busca

Uma revisão cuidadosa da literatura sobre a catalepsia induzida por haloperidol em roedores foi conduzida em três bases de dados diferentes: Web of Science, PubMed e SCOPUS. As seguintes palavras-chave foram utilizadas para a busca na literatura: *catalepsy, and haloperidol, and Parkinson's or parkinsonism* (busca #1: *catalepsy and haloperidol and Parkinson's*; busca #2: *catalepsy and haloperidol and parkinsonism*). A busca foi conduzida em fevereiro de 2021 e foi limitada a estudos com data de publicação até e incluindo o ano de 2020. A data mais antiga utilizada para a busca foi a primeira data disponível nas bases de dados acessadas. A presente revisão foi conduzida de acordo com as regras do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2009). Optamos por limitar nosso estudo a artigos publicados em periódicos acadêmicos, portanto, pesquisas de dissertações não publicadas, resumos de conferências e outros, são dados que foram inerentemente excluídos.

3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

A seleção e inclusão do estudo foi realizada com base no resumo e subsequentemente na análise completa do texto. Este processo foi conduzido por dois revisores de maneira independentemente e em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado. Foram incluídos todos os estudos que descreveram o uso da catalepsia induzida por haloperidol como modelo animal para parkinsonismo, usando camundongos e/ou ratos como sujeitos, que eram de caráter experimental e que administraram o haloperidol para induzir a catalepsia. Os critérios de exclusão foram o idioma não ser o inglês, estudos de revisão, não usar haloperidol, não avaliar catalepsia, haloperidol não administrado sistemicamente, não ter ratos/camundongos como sujeitos e artigos que não estavam disponíveis.

3.1.3 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi conduzida de maneira independente por três revisores. Para cada estudo, os seguintes dados foram extraídos: o objetivo do estudo, o design do estudo - incluindo espécie e linhagem dos sujeitos, gênero, peso, e idade dos animais, rota de administração da droga, a dose de haloperidol utilizada, tipo de teste de catalepsia aplicado e a descrição do teste de catalepsia – e resultado de interesse.

3.2 RESULTADOS

3.2.1 Resultados gerais da busca

A busca inicial identificou 1211 artigos (Fig. 2); 773 duplicatas foram excluídas, resultando em um total de 438 artigos. Dos 438 artigos, um total de 157 foram excluídos após a revisão do resumo: não escrito em inglês (12); revisões da literatura (91); não fez uso de haloperidol (28); não avaliou catalepsia (9); não usou ratos ou camundongos como sujeitos experimentais (16); e aqueles cujo resumo não estava disponível (1). Após esta análise, permaneceram 281 estudos. Esses estudos tiveram o texto completo analisado e, durante essa análise, 26 artigos foram excluídos. Nesta parte, foram excluídos os estudos em que o haloperidol não foi administrado de forma sistêmica (18), e aqueles em que o texto completo não estava disponível (8). Vários esforços foram feitos para localizar todos os artigos, mas, no total, 9 (2%) das 438 referências potencialmente relevantes não foram encontradas. Ao final da análise, um total de 255 artigos foram incluídos na presente revisão (Fig. 2).

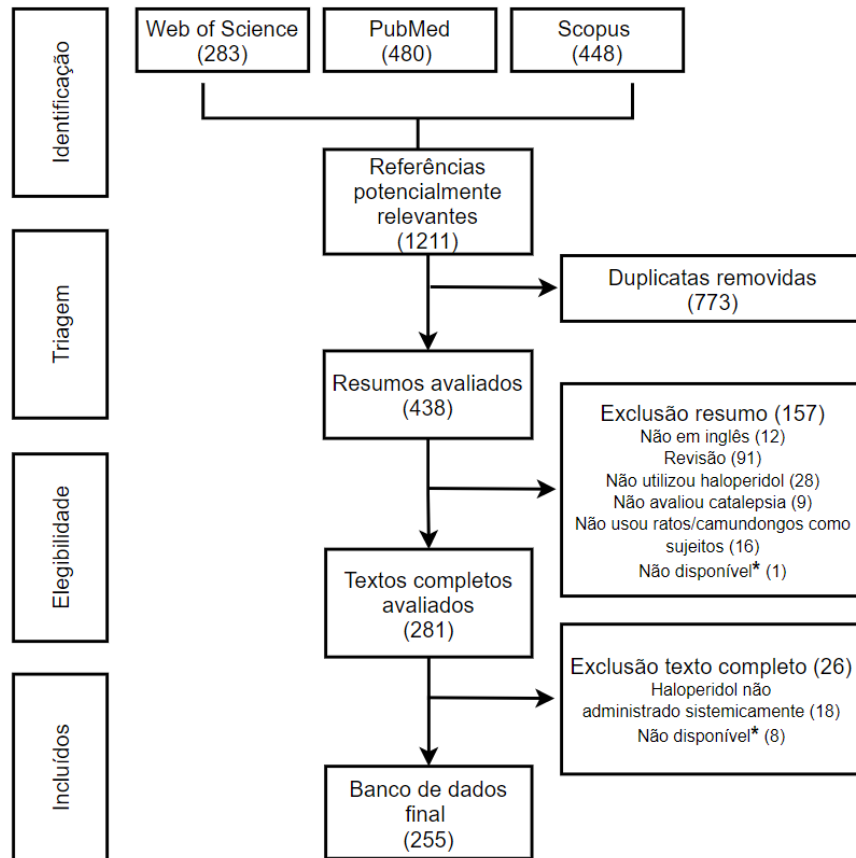


Figura 2- Fluxograma da metodologia de pesquisa para o processo de revisão. * Estudos não encontrados após busca nas bases de dados selecionadas, utilizando plataformas que proporcionam acesso institucional aos artigos, busca direta nos periódicos e contato com os autores do artigo.

Os anos de publicação variaram de 1981 a 2020 (Fig. 3). De 1981 a 1999, apenas 47 estudos usando catalepsia induzida por haloperidol como modelo animal para parkinsonismo foram encontrados. Desde 2000, as publicações tornaram-se mais constantes - com um total de 208 artigos publicados, a publicação anual de pelo menos quatro artigos e uma média de 9,90 estudos publicados por ano. Os anos com maior número de publicações foram: 2009 e 2012 com dezoito artigos cada (7,06%), 2017 com dezessete artigos (6,67%), 2003 com quinze artigos (5,88%) e 2010 com quatorze artigos (5,49%).

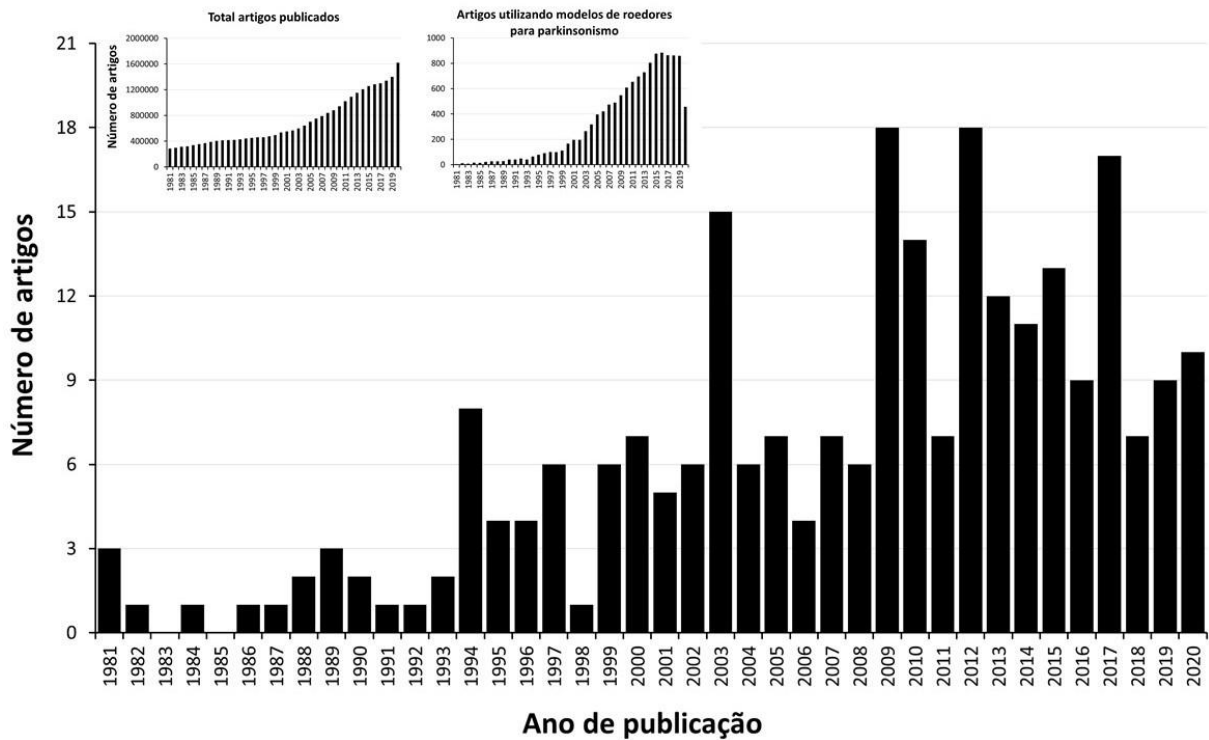


Figura 3- Tendência de publicação por ano para os estudos de catalepsia induzida por haloperidol incluídos na revisão. Inserções: tendência de publicação por ano para o número total de artigos publicados e para artigos (excluindo-se revisões) examinando modelos de roedores para parkinsonismo (ambos disponíveis na PubMed).

3.2.2 Características dos roedores

Várias linhagens de ratos e camundongos foram utilizadas nos 255 estudos incluídos nesta revisão (Tabela 1). A maioria dos estudos utilizou ratos como sujeitos experimentais (68,24%). As linhagens de ratos mais utilizadas foram Wistar (33,33% de todos os estudos incluídos) e Sprague Dawley (25,10%), seguidos por ratos Long Evans (apenas 1,18%). Alguns estudos não especificaram a linhagem de rato utilizada e foram classificados aqui como outros (8,63%). As linhagens de camundongos mais usadas foram Swiss (12,94% de todos os estudos), C57BL/6j (4,31%) e BALB/cJ (1,57%). 15,69% dos estudos usaram camundongos nocaute (D2R-KO - camundongos nocaute para o receptor de dopamina tipo D2; ChI-D2RKO - camundongos sem sinalização D2 em interneurônios colinérgicos estriatais; DAT-DTA - camundongos que expressam toxina da difteria em neurônios positivos para o transportador de dopamina; A2AR-KO - camundongos nocaute para o receptor de adenosina A2A; AK - camundongos nocaute para adenilato quinase; DBA/2JM4 - camundongos nocaute para o receptor M4 muscarínico) ou não especificaram a linhagem e são classificados aqui como outros. Alguns dos estudos usaram ratos e camundongos e/ou mais de uma linhagem (2,75% dos 255 estudos incluídos na revisão).

Dos 174 estudos realizados com ratos, 77 utilizaram animais com peso inferior a 250 g e 65 entre 250-450 g. Apenas dois estudos realizaram experimentos com ratos acima de 450 g. Em 30 estudos com ratos, as informações sobre o peso dos sujeitos experimentais não estavam disponíveis. A maioria dos estudos (132) não especificou a idade dos ratos. Daqueles que forneceram as informações, 5 usaram ratos com idades entre 0-8 semanas, 32 usaram ratos com idades entre 8-24 semanas e 5 estudos usaram ratos com mais de 24 semanas. Em relação ao sexo, 148 estudos utilizaram apenas machos, 14 utilizaram machos e fêmeas e apenas um estudo utilizou somente fêmeas. Em 11 artigos as informações sobre sexo não estavam disponíveis.

Dos 88 artigos em que os sujeitos do experimento foram camundongos, 51 usaram animais com peso de até 30 g, 13 usaram camundongos acima de 30 g e 24 não forneceram essa informação. Em relação à idade, foram identificados 17 estudos que utilizaram camundongos com 0-6 semanas, 25 com 6-18 semanas e 5 ultrapassaram essa faixa etária. Em 41 estudos esta informação não estava disponível. O sexo mais utilizado nas pesquisas com camundongos foi o masculino, correspondendo a 65 estudos; 11 estudos usaram machos e fêmeas e 12 não forneceram esses dados.

Tabela 1- Comparação entre espécies e linhagens de roedores utilizadas nos estudos incluídos.

| Animal | Linhagem | Número de estudos | Referências |
|------------|----------------|-------------------|--|
| Rato | Wistar | 85 | SCHEEL-KRÜGER; MAGELUND, 1981; NUUTILA; KAAKKOLA; MANNISTO, 1987; MAJ et al., 1990; VERHAGEN-KAMERBEEK et al., 1993; JUSZKIEWICZ et al., 1994; JUSZKIEWICZ et al., 1995; MIWA et al., 1996; MANDHANE; CHOPDE; GHOSH, 1997; KONIECZNY et al., 1999; MAJ; ROGÓZ; SKUZA, 1999; ANTKIEWICZ-MICHALUK et al., 2000; JAGTAP; INAMDAR, 2001; OSSOWSHA et al., 2001; BREYSSE et al., 2002; GÓNGORA-ALFARO, 2003; MOO-PUC et al., 2003; OSSOWSKA et al., 2003; RUKOYATKINA et al., 2003; VETULANI et al., 2003; VILLANUEVA-TOLETO; WARDAS; PIETRASZEK; DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, 2003; TANGANELLI et al., 2004; ALVAREZ-CERVERA et al., 2005; OSSOWSKA et al., 2005; ZAZPE et al., 2006; KONIECZNY et al., 2007; LOPEZ et al., 2007; SIBILLE et al., 2007; LOPEZ et al., 2008; SLEE et al., 2008; AHEMAD et al., 2009; BEURRIER et al., 2009; GOLEMBIOWSKA et al., 2009; GÓNGORA-ALFARO et al., 2009; KONIECZNY; PRZEGALINSKI; POKORSKI, 2009; KULKARNI; BISHNOI; CHOPRA, 2009; FERGER et al., 2010; GONZÁLEZ-LUGO et al., 2010; GRECO et al., 2010; NOWAK et al., 2010; XUE; CHEN, 2010; ARDASHOV et al., 2011; JOSHI; BOTHARA; SURANA, 2011; TREVIZOL et al., 2011; GOUDET et al., 2012; IONOV; SEVERTSEV, 2012a; LOPEZ et al., 2012; SHYAMJITH et al., 2012; ACUÑA-LIZAMA et al., 2013; COLOMBO et al., 2013; IONOV; PUSHINSKAYA, 2013; KONIECZNY; LENDA, 2013; ATACK et al., 2014; EROSA-RIVER et al., 2014; ITTIYAVIRAH; RUBY, 2014; MAKHIJA; JAGTAP, 2014; PAVLOVA et al., 2014; ZHENG et al., 2014; ZOLBANIN; ZOLALI; NAYEBI, 2014; GMIRO et al., 2015; MAURICE et al., 2015; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015; NADE et al., 2015; BHANGALE; ACHARYA, 2016; DHINGRA; GAHALAIN, 2016; KUMAR; ALI; BABOOTA, 2016; YANG et al., 2016; BASU et al., 2017; CHITRA et al., 2017; GUPTA et al., 2017; KRONBAUER et al., 2017; KUMARI; AGRAWAL; LUTHRA, 2017; MIKSY'S et al., 2017; TIAN et al., 2017; TONELLI et al., 2017; AHMADI; SABAH; HADDADI, 2018; ENGELHARDT et al., 2018; IONOV et al., 2018; TONELLI et al., 2018; AHMADI; SABAH; HADDADI, 2019; BARROCA et al., 2019; SALEEM et al., 2019; KABRA et al., 2020; LAZEWSKA et al., 2020; SHARMA et al., 2020; SITA; JADHAV; VAVIA, 2020. |
| | Sprague Dawley | 64 | CHIU; PAULOSE; MISHRA, 1981; SCHALLERT; TEITELBAUM, 1981; HARTGRAVES; KELLY, 1984; ANTELMAN et al., 1986; SCHMIDT; BUBSER, 1989; MEHTA; TICKU, 1990; SCHMIDT et al., 1991; FOWLER; MORTELL, 1992; DANYSZ et al., 1994; KRETSCHMER, 1994; KRETSCHMER et al., 1994; ZADOW; SCHMIDT, 1994; EGAN; FERGUSON; HYDE, 1995; HYDE et al., 1995; DELFS et al., 1996; MCALLISTER, 1996; KRETSCHMER et al., 1997; SCHMIDT et al., 1997; COSTAIN et al., 1999; KARCZ-KUBICHA; LORENZ; DANYSZ, 1999; SCHMIDT; TZSCHENTKE; KRETSCHMER, 1999; BRADLEY et al., 2000; HILLE et al., 2001; BREYSSE et al., 2002; KAPUR; MCCLELLAND, 2002; ROSS et al., 2002; SCHMIDT et al., 2002; FRANK; SCHMIDT, 2003; KLEIN; SCHMIDT, 2003; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003a; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; LYLES-EGGLESTON et al., 2004; MARCHESE et al., 2004; MARTI et al., 2004; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2004; LEBSANFT et al., 2005; PINNA et al., 2005; WANG et al., 2005; DEKUNDY et al., 2006; MIHARA et al., 2007; NISWENDER et al., 2008; TREVITT et al., 2009; SHOOK et al., 2010; RIEDINGER et al., 2011; COLLINS et al., 2012; JONES et al., 2012; LE POUL et al., 2012; SHOOK et al., 2012; XIANG et al., 2012; BENNOUAR et al., 2013; JOHNSON et al., 2013; JONES et al., 2013; VAN DER WALT et al., 2013; PATEL et al., 2014; IDERBERG et al., 2015a; IDERBERG et al., 2015b; ROBINSON et al., 2015; NISWENDER et al., 2016; WANG et al., 2017; NÚÑEZ et al., 2018; BOLLINGER et al., 2019; BHATTAMISRA et al., 2020; CHAUDHARY; DHANDE, 2020; PARDO et al., 2020. |
| | Long Evans | 3 | DARBAKY et al., 2003; JACKSON et al., 2008; CLARK et al., 2009. |
| | Outros | 22 | PYCOCK; DAWBARN; O'SHAUGHNESSY, 1982; KINON; KANE, 1989; MOORE et al., 1993; CHOPDE et al., 1995; FIELD; WHISHAW; PELLIS, 2000; STEECE-COLLIER et al., 2000; INVERNIZZI; GARAVAGLIA; SAMANIN, 2002; DAGAEV et al., 2004; NEUSTADT et al., 2007; Zhang et al., 2008; CIUCCI; CONNOR, 2009; HODGSON et al., 2009; NEUSTADT et al., 2009; EAST et al., 2010; FATHI-MOGHADAM et al., 2010; POVARNINA et al., 2011; AGHASADEGHI et al., 2012; JENA et al., 2014; AAMIR et al., 2017; KISELEV et al., 2019; NURMAGANBETOV et al., 2019; PANARESE et al., 2019. |
| Camundongo | Swiss | 33 | WEIHMULLER et al., 1988a; WEIHMULLER et al., 1988b; WEIHMULLER et al., 1989; NEVES et al., 2003; LAZZARINI; SALUM; DEL BEL, 2005; ABDEL-SALAM; BAIUOMY, 2007; LUTHRA; BARODIA; RAGHUBIR, 2008; AZAM, 2009; AZAM, ALKSKAS; AHMED, 2009; AZAM et al., 2009; GIRDHARI; AVTAR, 2009; KASTURE et al., 2009a; LUTHRA et al., 2009; AZAM et al., 2010; MABROUK; MARTI; MORARI, 2010; MISHRA et al., 2010; NAYEBI; SHEIDAEI, 2010; BARODIA et al., 2011; ABDEL-SALAM et al., 2012; AZAM et al., 2012; JOY; SHYAMJITH; BHAT, 2012; SHASTRY; KIRAN; ASWATHANARAYANA, 2012; GOMES; DEL BEL; GUIMARÃES, 2013; SINNATHAMBI, 2013; ADEDEJI; ISHOLA; ADEYEMI, 2014; KUMARI et al., 2015; PINGALE; PRABHAVALKAR, 2015; TAMILANBAN et al., 2015; RAJPUT et al., 2016; INGALE; KASTURE, 2017; MOGRABI et al., 2017; SHARMA et al., 2018. |
| | C57BL/6j | 11 | SHIOZAKI et al., 1999; MABROUK; MARTI; MORARI, 2010; BANERJEE et al., 2012; GREENBAUM et al., 2012; CANNELLA et al., 2015; HAGINO et al., 2015; CELORRIO et al., 2016; KORANDA et al., 2016; CELORRIO et al., 2017; CHARVIN et al., 2017; CORTÉS et al., 2017. |
| | BALB/cJ | 4 | STRIEM et al., 1997; SHOOK et al., 2010; IONOV; SEVERTSEV, 2012b; ATACK et al., 2014. |
| | Outros | 40 | HIMORI et al., 1994; KANDA et al., 1994; KINOSHITA et al., 1994; HARAGUCHI et al., 1996; HARAGUCHI et al., 1997; KOBAYASHI et al., 1997; MATSUI et al., 1998; SHIOZAKI et al., 1999; MATSUI et al., 2000; NASU et al., 2000; WANG et al., 2000; ARAKI et al., 2001; EL YACOUBI et al., 2001; XU et al., 2002; KARASAWA; TAKETO; MATSUI, 2003; PIRES et al., 2003; TSUJIKAWA et al., 2003; PIRES; BONIKOVSKI; FUTURO-NETO, 2005; KUMAR; KULKARNI, 2006; STASI et al., 2006; MARAZZITI et al., 2007; MIHARA et al., 2007; KASTURE et al., 2009b; ARDAYFIO et al., 2010; BATEUP et al., 2010; GRECO et al., 2010; FINK-JENSEN et al., 2011; MANIKANDESELT et al., 2012; GOLDEN et al., 2013; RIVARA et al., 2013; STASI et al., 2015; KHARKWAL et al., 2016; VALDMAN et al., 2017; TAURA et al., 2017; TAURA et al., 2018; KALININA et al., 2019; OLAYA et al., 2019; OLAYA et al., 2020; PARAMBI et al., 2020; SANAWAR et al., 2020. |

3.2.3 Característica da administração de haloperidol

Todos os estudos nesta revisão administraram haloperidol para induzir o estado cataléptico em roedores. As doses variaram de 0,01 a 30 mg/kg para ratos (Fig. 4A), e a dose mais frequentemente usada foi 1,0 mg/kg - em 81 estudos (46,55% dos estudos usando ratos). 2,87% dos estudos com ratos não especificaram a dose utilizada (NI). Para camundongos, as doses variam de 0,01 a 20 mg/kg (Fig. 4C) e a dose mais frequente usada também foi 1,0 mg/kg - em 40 estudos (45,45% dos estudos usando camundongos). 1,14% dos estudos com camundongos não especificaram a dose utilizada (NI). 9,8% dos estudos que utilizaram ratos como sujeitos utilizaram mais de uma dose, contra 7,45% para os que utilizaram ratos como sujeitos.

Em geral, três vias de administração foram utilizadas pelos 255 artigos incluídos nesta revisão. A via de administração mais frequente para ratos (Fig. 4B) foi a intraperitoneal (IP) - em 134 estudos (77,01%); a segunda via mais comum foi a subcutânea (SC) (18,97%). Outra via utilizada foi a via intramuscular (IM) (2,87%). 1,72% dos artigos que utilizaram ratos não especificaram a via de administração utilizada (NI). Para camundongos (Fig. 4D), a via de administração mais frequente também foi IP - em 78 estudos (88,64%); a segunda via mais comum foi SC (12,50%). 1,14% dos artigos que utilizaram camundongos não especificaram a via de administração utilizada (NI).

A maioria dos estudos (85,49% dos 255 estudos incluídos em nossa revisão) não realizou uma análise específica da evolução temporal do efeito do haloperidol na catalepsia. Entre os estudos que realizaram uma análise temporal, algum grau de catalepsia pôde ser observado após 30 min de administração (BEURRIER et al., 2009; COLOMBO et al., 2013; BARROCA et al., 2019; PARAMBI et al., 2020). Uma indução de catalepsia consistente frequentemente aparece a partir de 60 min (DARBAKY et al., 2003; JENA et al., 2014; NUUTILA; KAAKKOLA; MANNISTO, 1987; SHARMA et al., 2020) e pode durar até 240-300 min após a administração (ARDASHOV et al., 2011; INVERNIZZI; GARAVAGLIA; SAMANIN, 2002; IONOV; SEVERTSEV, 2012b; MOO-PUC et al., 2003; PAVLOVA et al., 2014; VERHAGEN-KAMERBEEK et al., 1993).

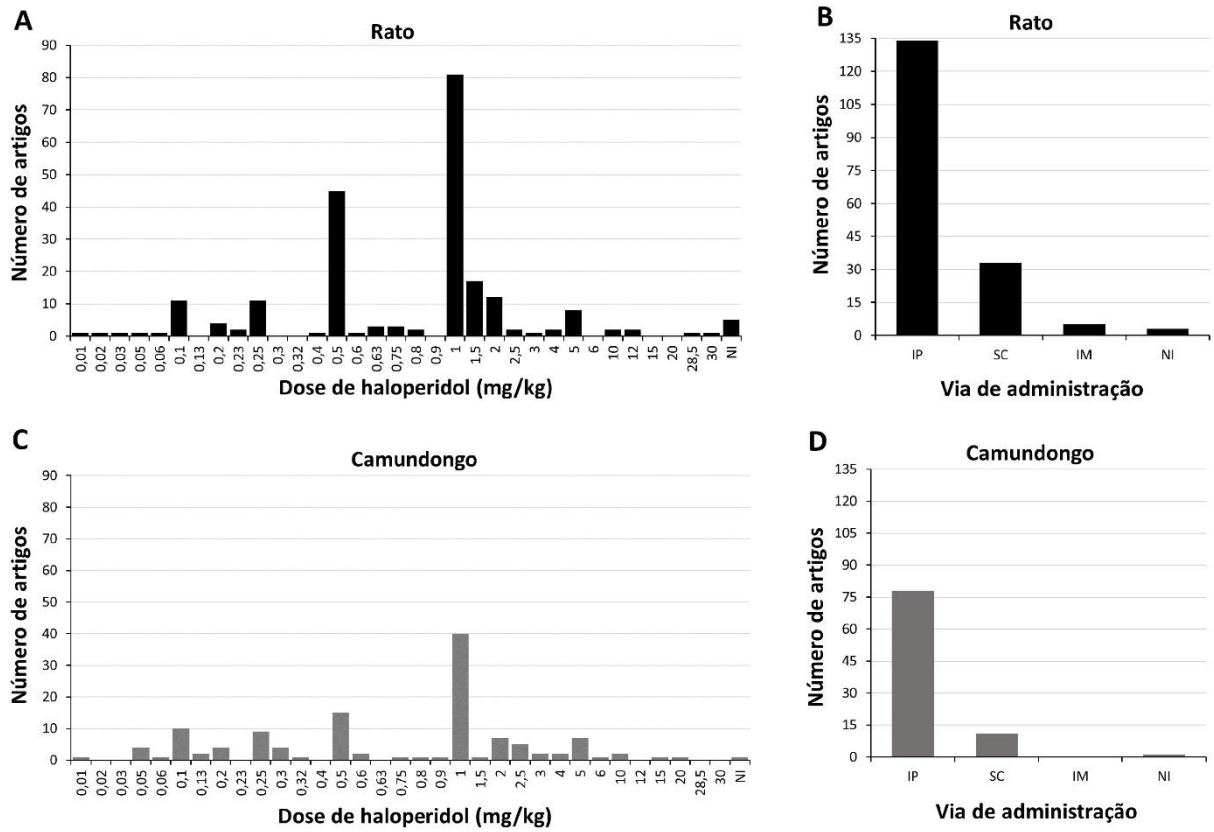


Figura 4- **A.** Tendência de publicação por dose de haloperidol utilizada em estudos incluídos e que utilizaram ratos. **B.** Via de administração do haloperidol para ratos. **C.** Tendência de publicação por dose de haloperidol utilizada em estudos incluídos e que utilizaram camundongos. **D.** Via de administração do haloperidol para camundongos. IP = intraperitoneal; SC = subcutâneo; IM = intramuscular; NI = não informado.

3.2.4 Tipo de teste comportamental para avaliação da catalepsia

Em geral, seis variações de testes para avaliar a catalepsia induzida por haloperidol foram utilizadas pelos 255 artigos incluídos nesta revisão. As variações e a respectiva descrição dos testes são apresentadas na Tabela 2. O teste da barra horizontal foi o teste de catalepsia mais utilizado (90,20% dos estudos). O segundo teste de catalepsia mais comum foi o teste de grade (14,51%). Outros testes utilizados para avaliar a catalepsia foram o teste da mesa (1,57%), o teste do plano inclinado (0,39%) e o monitor de locomoção (0,39%). Seis dos 255 artigos incluídos não informaram o tipo de teste de catalepsia utilizado (2,35%). 9,41% dos estudos utilizaram mais de um teste, sendo 7,84% utilizando o teste de barra e o teste de grade e 1,57% usando o teste de barra e o teste de tabela. Os testes comportamentais descritos na Tabela 2 foram geralmente aplicáveis tanto a ratos quanto a camundongos. Os únicos destaques são o uso do plano inclinado e do teste do monitor de locomoção, ambos encontrados em apenas um artigo cada, que usaram ratos como sujeitos (FIELD; WHISHAW; PELLIS, 2000; HILLE et al., 2001).

Tabela 2- Comparação dos testes comportamentais de catalepsia utilizados nos estudos incluídos.

| Tipo de teste de catalepsia | Descrição | Número de estudos | Referências |
|-----------------------------|--|-------------------|--|
| Teste da barra horizontal | O animal é posicionado com uma ou duas patas em uma superfície horizontal acima do chão (que pode ser uma barra, um bloco ou uma haste) sendo medido o tempo até o animal descer da superfície. | 230 | CHIU; PAULOSE; MISHRA, 1981; SCHEEL-KRÜGER; MAGELUND, 1981; HARTGRAVES; KELLY, 1984; ANTELMAN et al., 1986; WEIHMULLER et al., 1988a; WEIHMULLER et al., 1988b; KINON; KANE, 1989; SCHMIDT; BUBSER, 1989; WEIHMULLER et al., 1989; MAJ et al., 1990; MEHTA; TICKU, 1990; FOWLER; MORTELL, 1992; MOORE et al., 1993; VERHAGEN-KAMERBEEK et al., 1993; DANYSZ et al., 1994; HIMORI et al., 1994; JUSZKIEWICZ et al., 1994; KANDA et al., 1994; KINOSHITA et al., 1994; KRETSCHMER, 1994; KRETSCHMER et al., 1994; ZADOW; SCHMIDT, 1994; CHOPDE et al., 1995; EGAN; FERGUSON; HYDE et al., 1995; HYDE, 1995; JUSZKIEWICZ et al., 1995; DELFS et al., 1996; HARAGUCHI et al., 1996; MCALLISTER, 1996; MIWA et al., 1996; HARAGUCHI et al., 1997; KOBAYASHI et al., 1997; KRETSCHMER et al., 1997; MANDHANE; CHOPDE; GHOSH, 1997; SCHMIDT et al., 1997; STRIEM et al., 1997; MATSUI et al., 1998; COSTAIN et al., 1999; KARCZ-KUBICHA; LORENZ; DANYSZ, 1999; KONIECZNY et al., 1999; KRETSCHMER, 1999; MAJ; ROGÓZ; SKUZA, 1999; SCHMIDT; TZSCHENTKE; SHIOZAKI et al., 1999; ANTKIEWICZ- MICHALUK et al., 2000; BRADLEY et al., 2000; MATSUI et al., 2000; NASU et al., 2000; STEECE-COLLIER et al., 2000; WANG, et al., 2000; ARAKI et al., 2001; EL YACOUBI et al., 2001; JAGTAP; INAMDAR, 2001; OSSOWSHA et al., 2001; BREYSSSE et al., 2002; INVERNIZZI; GARAVAGLIA; SAMANIN, 2002; ROSS et al., 2002; SCHMIDT et al., 2002; XU et al., 2002; DARBBAKY et al., 2003; FRANK; SCHMIDT, 2003; KARASAWA; TAKEO; MATSUI, 2003; KLEIN; SCHMIDT, 2003; MOO- PUC et al., 2003; NEVES et al., 2003; OSSOWSKA et al., 2003; PIRES et al., 2003; RUKOYATKINA et al., 2003; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003a; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; TSUJIKAWA et al., 2003; VETULANI et al., 2003; VILLANUEVA-TOLETO; MOO-PUC; GÓNGORA-ALFARO, 2003; WARDAS; PIETRASZEK; DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, 2003; DAGAEV et al., 2004; LYLES-EGGLESTON et al., 2004; MARCHESE et al., 2004; MARTI et al., 2004; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2004; TANGANELLI et al., 2004; ALVAREZ-CERVERA et al., 2005; LAZZARINI; SALUM; DEL BEL, 2005; LEBSANFT et al., 2005; OSSOWSKA et al., 2005; PIRES; BONIKOVSKI; FUTURO-NETO, 2005; WANG et al., 2005; DEKUNDY et al., 2006; KUMAR; KULKARNI, 2006; ZAZPE et al., 2006; ABDEL- SALAM; BAUOMY, 2007; KONIECZNY et al., 2007; LOPEZ et al., 2007; MARAZZITI et al., 2007; MIHARA et al., 2007; SIBILLE et al., 2007; JACKSON et al., 2008; LOPEZ et al., 2008; LUTHRA; BARODIA; RAGHUBIR, 2008; NISWENDER et al., 2008; SLEE et al., 2008; AHMED et al., 2009; AZAM, 2009; AZAM; ALKSKAS; AHMED, 2009; AZAM et al., 2009; BEURRIER et al., 2009; CIUCCI; CONNOR, 2009; GIRDHARI; A TAR, 2009; GÓLEMBIOWSKA et al., 2009; GÓNGORA-ALFARO et al., 2009; KASTURE et al., 2009a; KASTURE et al., 2009b; KONIECZNY; PRZEGALINSKI; POKORSKI, 2009; KULKARNI; BISHNOI; CHOPRA, 2009; LUTHRA et al., 2009; TREVITT et al., 2009; ARDAYFIO et al., 2010; AZAM et al., 2010; BATEUP et al., 2010; EAST et al., 2010; FATHI-MOGHADDAM et al., 2010; FERGER et al., 2010; GONZALEZ-LUGO et al., 2010; GRECO et al., 2010; MABROUK; MARTI; MORARI, 2010; MISHRA et al., 2010; NAYEBI; SHEIDAEI, 2010; SHOOK et al., 2010; XUE; CHEN, 2010; ARDASHOV et al., 2011; BARODIA et al., 2011; FINK-JENSEN et al., 2011; JOSHI; BOTHARA; SURANA, 2011; POVARINA et al., 2011; RIEDINGER et al., 2011; ABDEL-SALAM et al., 2012; AGHASADEGHI et al., 2012; AZAM et al., 2012; BANERJEE et al., 2012; COLLINS et al., 2012; GOUDET et al., 2012; GREENBAUM et al., 2012; IONOV; SEVERTSEV, 2012a; JONES et al., 2012; JOY; SHYAMITH, BHAT, 2012; LOPEZ et al., 2012; SHASTRY; KIRAN; ASWATHANARAYANA, 2012; SHOOK et al., 2012; SHYAMITH et al., 2012; XIANG et al., 2012; ACUÑA-LIZAMA et al., 2013; BENNOUAR et al., 2013; COLOMBO et al., 2013; GOMES; DEL BEL; GUIMARÃES, 2013; GOLDEN et al., 2013; IONOV; PUSHINSKAYA, 2013; JOHNSON et al., 2013; KONIECZNY; LENDA, 2013; RIVARA et al., 2013; SINNATHAMBI et al., 2013; VAN DER WALT et al., 2013; ADEDEJI; ISHOLA; ADEYEMI, 2014; ATACK et al., 2014; EROSA-RIVERO et al., 2014; ITTIYAVTRAH; RUBY, 2014; JAGTAP, 2014; JENA et al., 2014; KUMARI et al., 2014; MAKHJA; ZHENG et al., 2014; PATEL et al., 2014; PAVLOVA et al., 2014; ZOLBANIN; ZOLALI; NAYEBI, 2014; CANNELLA et al., 2015; HAGINO et al., 2015; IDERBERG et al., 2015a; IDERBERG et al., 2015b; KASTURE et al., 2015; MAURICE et al., 2015; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015; NADE et al., 2015; PNGALE; PRABHAVALKAR, 2015; ROBINSON et al., 2015; TAMILANBAN et al., 2015; BHANGALE; ACHARYA, 2016; CELORRIO et al., 2016; DHINGRA; GAHALAIN, 2016; KHARKWAL et al., 2016; KORANDA et al., 2016; KUMAR; ALI; BABOOTA, 2016; NISWENDER et al., 2016; RAJPUT et al., 2016; YANG et al., 2016; AAMIR et al., 2017; BASU et al., 2017; CELORRIO et al., 2017; CHARVIN et al., 2017; CHITRA et al., 2017; CORTÉS et al., 2017; GUPTA et al., 2017; INGALE; KASTURE, 2017; KUMARI; AGRAWAL; LUTHRA, 2017; MIKSYS et al., 2017; MOGRABI et al., 2017; TAURA et al., 2017; TIAN et al., 2017; TONELLI et al., 2018; AHMADI; SABAH; HADDADI, 2018; ENGELHARDT et al., 2018; IONOV et al., 2018; NUNEZ et al., 2018; SHARMA et al., 2018; TAURA et al., 2018; TONELLI et al., 2018; AHMADI; SABAH; HADDADI, 2019; BARROCA et al., 2019; BOLLINGER et al., 2019; KALININA et al., 2019; KISELEV et al., 2019; NURMAGANBETOV et al., 2019; OLAYA et al., 2019; SALEEM et al., 2019; BHATTAMISRA et al., 2020; CHAUDHARY; DHANDE, 2020; KABRA et al., 2020; LAZEWSKA et al., 2020; OLAYA et al., 2020; PARAMBI et al., 2020; PARDO et al., 2020; SANAWAR et al., 2020; SHARMA et al., 2020; SITA; JADHAV; VAVIA, 2020. |
| Teste da grade | O animal é posicionado com as quatro patas em uma grade (que pode ser vertical ou inclinada) sendo medido o tempo até que o animal se mova. | 37 | SCHALLERT; TETTELBAUM, 1981; SCHEEL-KRÜGER; MAGELUND, 1981; PYCOCK; DAWBARN; O'SHAUGHNESSY, 1982; NUUTILA; KAAKKOLA; MANNISTO, 1987; SCHMIDT; BUBSER, 1989; SCHMIDT et al., 1991; DANYSZ et al., 1994; KRETSCHMER et al., 1994; ZADOW; SCHMIDT, 1994; KRETSCHMER et al., 1997; SCHMIDT et al., 1997; KARCZ-KUBICHA; LORENZ; DANYSZ, 1999; SCHMIDT; TZSCHENTKE; KRETSCHMER, 1999; BRADLEY et al., 2000; KAPUR et al., 2002; SCHMIDT et al., 2002; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003a; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; MARCHESE et al., 2004; TANGANELLI et al., 2004; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2004; LEBSANFT et al., 2005; PINNA et al., 2005; DEKUNDY et al., 2006; STASI et al., 2006; CLARK et al., 2009; HODGSON et al., 2009; NOWAK et al., 2010; XUE; CHEN, 2010; TREVIZOL et al., 2011; RIEDINGER et al., 2011; IONOV; SEVERTSEV, 2012b; LE POUL et al., 2012; JONES et al., 2013; GMIRO; SERDYUK; VESELKINA, 2015; STASI et al., 2015; KRONBAUER et al., 2017. |
| Teste da mesa | O animal é posicionado sobre uma mesa sendo avaliado se o animal se move quando tocado suavemente nas costas ou empurrado. | 4 | MEHTA AND TICKU, 1990; CHOPDE et al., 1995; MANDHANE; CHOPDE; GHOSH, 1997; KULKARNI; BISHNOI; CHOPRA, 2009. |
| Teste do plano inclinado | O animal é posicionado em uma prancha sendo avaliado se ele pula quando a prancha é inclinada, levantando sua extremidade caudal. | 1 | FIELD; WHISHAW; PELLIS, 2000. |
| Monitor de locomoção | O animal é posicionado em uma arena sendo avaliado quatro indicadores de movimento: contagens móveis e tempo móvel (duas quebras do feixe em menos de 1 s e duração desta atividade), e contagens estáticas e tempo ativo (duas quebras do feixe que levaram mais de 1 s e a duração desta atividade). | 1 | HILLE et al., 2001. |
| Não informado | | 6 | NEUSTADT et al., 2007; ZHANG et al., 2008; NEUSTADT et al., 2009; MANIKANDASELVI et al., 2012; VALDMAN et al., 2017; PANARESE et al., 2019. |

3.2.5 Principais objetivos abordados

Para caracterizar os principais objetivos perseguidos ao usar o modelo animal de catalepsia induzida por haloperidol para parkinsonismo, os 255 estudos incluídos foram analisados e quatro categorias principais de objetivos puderam ser identificadas (Tabela 3). Cento e quarenta e nove estudos (58,43%) usaram o modelo de catalepsia induzida por haloperidol para explorar os efeitos de novas abordagens terapêuticas potenciais para o parkinsonismo. Vinte e dois estudos (8,63%) tiveram como objetivo avaliar os efeitos de tratamentos já consagrados na clínica, para validar o modelo de catalepsia induzida por haloperidol e/ou compreender melhor os mecanismos de ação desses tratamentos. Quarenta e nove estudos (19,22%) objetivaram investigar a ocorrência no modelo de características fisiopatológicas/comportamentais já estabelecidas para o parkinsonismo. Por fim, trinta e cinco estudos (13,73%) enfocaram a exploração de novas características potenciais, como o envolvimento de estruturas neurais específicas, neurotransmissores e/ou receptores que poderiam no futuro ser abordados em pesquisa clínica. Alguns dos artigos incluídos em nossa revisão poderiam ser classificados em mais de uma categoria considerando todo o seu conteúdo. Consideramos o que foi descrito em cada artigo como seu principal objetivo para classificá-lo em uma das quatro categorias listadas na Tabela 3.

Tabela 3- Sumário dos principais objetivos abordados nos estudos incluídos.

| Principais usos do modelo de catalepsia induzida por haloperidol | Número de estudos | Primeiro e último ano de publicação | Referências |
|--|-------------------|-------------------------------------|--|
| Verificar os efeitos no modelo de tratamentos já estabelecidos para o parkinsonismo | 22 | 1982 e 2020 | PYCOCK; DAWBARN; O'SHAUGHNESSY, 1982; NUUTILA; KAAKKOLA; MANNISTO, 1987; VERHAGEN-KAMERBEEK et al., 1993; DANYSZ et al., 1994; HIMORI et al., 1994; KOBAYASHI et al., 1997; DARBAKY et al., 2003; VILLANUEVA-TOLETO; MOO-PUC; GÓNGORA-ALFARO, 2003; PIRES; BONIKOVSKI; FUTURO-NETO, 2005; ABDEL-SALAM; BAUOMY, 2007; JACKSON et al., 2008; GOLEMBIOWSKA et al., 2009; FERGER et al., 2010; GONZÁLEZ-LUGO et al., 2010; NAYEBI; SHEIDAEI, 2010; BENNOUAR et al., 2013; PATEL et al., 2014; KUMAR; ALI; BABOOTA, 2016; CORTÉS et al., 2017; AHMADI; SABAH; HADDADI, 2019; BHATTAMISRA et al., 2020; SITA; JADHAV; VAVIA, 2020. |
| Explorar os efeitos de novos tratamentos potenciais para o parkinsonismo | 149 | 1981 e 2020 | CHIU; PAULOSE; MISHRA, 1981; WEHLMULLER et al., 1988b; SCHMIDT; BUBSER, 1989; MAJ et al., 1990; SCHMIDT et al., 1991; MOORE et al., 1993; JUSZKIEWICZ et al., 1994; KANDA et al., 1994; KINOSHITA et al., 1994; KRETSCHMER, 1994; KRETSCHMER et al., 1994; EGAN; FERGUSON; HYDE, 1995; JUSZKIEWICZ et al., 1995; MCALLISTER, 1996; MANDHANE; CHOPPE; GHOSH, 1997; KRETSCHMER et al., 1997; SCHMIDT et al., 1997; STRIEM et al., 1997; COSTAIN et al., 1999; KARCZ-KUBICHA; LORENZ; DANYSZ, 1999; KONIECZNY et al., 1999; SHIOZAKI et al., 1999; BRADLEY et al., 2000; STEECE-COLLIER et al., 2000; HILLE et al., 2001; JAGTAP; INAMDAR, 2001; OSSOWSKA et al., 2001; BREYSSSE et al., 2002; INVERNIZZI; GARAVAGLIA; SAMANDI, 2002; ROSS et al., 2002; SCHMIDT et al., 2002; MOO-PUC et al., 2003; NEVES et al., 2003; OSSOWSKA et al., 2003; RUKOYATKINA et al., 2003; WARDAS; PIETRASZEK; DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, 2003; MARTI et al., 2004; TANGANELLI et al., 2004; LEBSANFT et al., 2005; OSSOWSKA et al., 2005; PINNA et al., 2005; DEKUNDY et al., 2006; KUMAR; KULKARNI, 2006; STASI ET AL., 2006; ZAPPE et al., 2006; LOPEZ et al., 2007; MIHARA et al., 2007; NEUSTADT et al., 2007; SIBILLE et al., 2007; NISWENDER et al., 2008; SLEE et al., 2008; ZHANG et al., 2008; AHMED et al., 2009; AZAM, 2009; AZAM; ALKSKAS; AHMED, 2009; AZAM et al., 2009; BEURRIER et al., 2009; GIRDHARI; A'TAR, 2009; GÓNGORA-ALFARO et al., 2009; HODGSON et al., 2009; KASTURE et al., 2009; KASTURE et al., 2009b; KONIECZNY; PRZEGALINSKI; POKORSKI, 2009; LUTHRA et al., 2009; NEUSTADT et al., 2009; TREVITT et al., 2009; AZAM et al., 2010; EAST et al., 2010; FATHI-MOGHADDAM et al., 2010; MISHRA et al., 2010; SHOOK et al., 2010; ARDASHOV et al., 2011; BARODIA et al., 2011; JOSHI; BOTHARA; SURANA, 2011; POVARNINA et al., 2011; TREVIZOL et al., 2011; ABDEL-SALAM et al., 2012; AGHASADEGHI et al., 2012; AZAM et al., 2012; BANERJEE et al., 2012; COLLINS et al., 2012; GOUDET et al., 2012; JONES et al., 2012; JOY; SHYAMJIITH; BHAT, 2012; LE POUL et al., 2012; LOPEZ et al., 2012; MANIKANDESELY et al., 2012; SHASTRY; KIRAN; ASWATHANARAYANA, 2012; SHOOK et al., 2012; SHYAMJIITH et al., 2012; ACUNA-LIZAMA et al., 2013; GOMES; DEL BEL; GUIMARÃES, 2013; JOHNSON et al., 2013; JONES et al., 2013; KONIECZNY; LENDA, 2013; RIVARA et al., 2013; VAN DER WALT et al., 2013; ATACK et al., 2014; ADEDEJI; ISHOLA; ADEYEMI, 2014; ITTIVATRAH; RUBY, 2014; JENA et al., 2014; KUMARI et al., 2014; PAVLOVA et al., 2014; ZHENG et al., 2014; GMIRO; SERDYUK; VESELKINA, 2015; IDERBERG et al., 2015a; IDERBERG et al., 2015b; KASTURE et al., 2015; MAURICE et al., 2015; NADE et al., 2015; PINGALE; PRABHAVALKAR, 2015; ROBINSON et al., 2015; STASI et al., 2015; TAMILANBAN et al., 2015; BHANGALE; ACHARYA, 2016; DHINGRA; GAHALAIN, 2016; KORANDA et al., 2016; NISWENDER et al., 2016; RAJPUT et al., 2016; YANG et al., 2016; AAMIR et al., 2017; BASU et al., 2017; CHARVIN et al., 2017; CHITRA et al., 2017; GUPTA et al., 2017; INGALE; KASTURE, 2017; KUMAR; AGRAWAL; LUTHRA, 2017; KRONBAUER et al., 2017; TIAN et al., 2017; VALDMAN et al., 2017; WANG et al., 2017; ENGELHARDT et al., 2018; NÚÑEZ et al., 2018; SHARMA et al., 2018; TAURA et al., 2018; BOLLINGER et al., 2019; KALININA et al., 2019; KISELEV et al., 2019; NURMAGANBETOV et al., 2019; OLAYA et al., 2019; PANARESE et al., 2019; SALEEM et al., 2019; CHAUDHARY; DHANDE, 2020; KABRA et al., 2020; LAZEWSKA et al., 2020; OLAYA et al., 2020; PARAMBI et al., 2020; PARDO et al., 2020; SANAWAR et al., 2020. |
| Verificar o modelo para características fisiopatológicas/comportamentais já estabelecidas para parkinsonismo | 35 | 1981 e 2020 | SCHALLERT; TEITELBAUM, 1981; WEHLMULLER et al., 1988a; KINON; KANE, 1989; FOWLER; MORTELL, 1992; ZADOW; SCHMIDT, 1994; CHOPPE et al., 1995; HYDE et al., 1995; HARAGUCHI et al., 1996; HARAGUCHI et al., 1997; MATSUI et al., 1998; ANTKIEWICZ-MICHALUK et al., 2000; NASU et al., 2000; FRANK; SCHMIDT, 2003; PIRES et al., 2003; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; MARCHESE et al., 2004; ALVAREZ-CERVERA et al., 2005; LUTHRA; BARODIA; RAGHUBIR, 2008; CLARK et al., 2009; ARDAYFIO et al., 2010; MABROUK; MARTI; MORARI, 2010; RIEDINGER et al., 2011; IONOV; SEVERTSEV, 2012a; IONOV; SEVERTSEV, 2012b; COLOMBO et al., 2013; IONOV; PUSHINSKAYA, 2013; MAKHLIA; JAGTAP, 2014; ZOLBANIN; ZOLALI; NAYEBI, 2014; CANNELLA et al., 2015; HAGINO et al., 2015; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015; TONELLI et al., 2017; AHMADI; SABAH; HADDADI, 2018; IONOV et al., 2018; BARROCA et al., 2019. |
| Explorar novas características fisiopatológicas/comportamentais potenciais para parkinsonismo | 49 | 1981 e 2019 | SCHEEL-KRÜGER; MAGELUND, 1981; HARTGRAVES; KELLY, 1984; ANTELMAN et al., 1986; WEHLMULLER et al., 1989; MEHTA; TICKU, 1990; DELFS et al., 1996; MIWA et al., 1996; MAJ; ROGÓZ; SKUZA, 1999; SCHMIDT; TZSCHENTKE; KRETSCHMER, 1999; FIELD; WHISHAW; PELLIS, 2000; MATSUO et al., 2000; WANG et al., 2000; ARAKI et al., 2001; EL YACOUBI et al., 2001; KAPUR et al., 2002; XU et al., 2002; KARASAWA; TAKETO; MATSUI, 2003; KLEIN; SCHMIDT, 2003; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; TSUIKAWA et al., 2003; VETULANI et al., 2003; DAGAEV et al., 2004; LYLES-EGGLESTON et al., 2004; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2004; LAZZARINI; SALUM; DEL BEL, 2005; WANG et al., 2005; KONIECZNY et al., 2007; MARAZZITI et al., 2007; LOPEZ et al., 2008; CIUCCI; CONNOR, 2009; KULKARNI; BISHNOI; CHOPRA, 2009; BATEUP et al., 2010; GRECO et al., 2010; NOWAK et al., 2010; XUE; CHEN, 2010; FINK-JENSEN et al., 2011; GREENBAUM et al., 2012; XIANG et al., 2012; GOLDEN et al., 2013; SINNATHAMBI et al., 2013; EROSA-RIVERO et al., 2014; CELORRIO et al., 2016; KHARKWAL et al., 2016; CELORRIO et al., 2017; MIKSYS et al., 2017; MOGRABI et al., 2017; TAURA et al., 2017; TONELLI et al., 2018; SHARMA et al., 2020. |

3.3 DISCUSSÃO

Analizamos sistematicamente o uso da catalepsia induzida por haloperidol como modelo animal para parkinsonismo. Tal avaliação com base em estudos experimentais existentes pode nos dar uma visão geral deste modelo animal, orientando novos estudos e/ou evitando replicações desnecessárias. Mostramos que o modelo de catalepsia induzida por haloperidol tem sido usado rotineiramente e com sucesso. O modelo tem sido empregado para se obter um melhor entendimento da neurobiologia subjacente ao parkinsonismo e, principalmente, na busca e desenvolvimento de novas terapias. A variação de publicações por ano é um dado importante. Como observado, o modelo de catalepsia induzida por haloperidol para parkinsonismo foi aplicado pela primeira vez no início da década de 1980 (CHIU; PAULOSE; MISHRA, 1981; PYCOCK; DAWBARN; O'SHAUGHNESSY, 1982; SCHALLERT; TEITELBAUM, 1981; SCHEEL-KRÜGER; MAGELUND, 1981) e ainda é amplamente utilizado atualmente (BHATTAMISRA et al., 2020; CHAUDHARY; DHANDE, 2020; KABRA et al., 2020; ŁAŻEWSKA et al., 2020; OLAYA et al., 2020; PARDO et al., 2020; PARAMBI et al., 2020; SANAWAR et al., 2020; SHARMA et al., 2020; SITA; JADHAV; VAVIA, 2020). De fato, desde 2000, o número de artigos publicados com esse modelo aumentou e se tornou mais constante (Fig. 3). É importante notar, entretanto, que também tem havido um aumento constante no número total de artigos publicados ao longo dos anos e de publicações por ano envolvendo modelos de roedores para parkinsonismo. Portanto, o aumento de artigos com o modelo de catalepsia induzida por haloperidol pode estar apenas refletindo esse aumento mais geral. Apesar disso, o uso constante do modelo nos últimos 20 anos indica que ele ainda é amplamente escolhido para investigações relevantes para o parkinsonismo.

Devido à sua complexidade, não é possível modelar todo o espectro de doenças humanas, como a DP em animais. No entanto, podemos modelar objetivamente pelo menos alguns aspectos da DP avaliando parâmetros comportamentais específicos (BETARBET; SHERER; DUTY; JENNER, 2011; GAMBER, 2018; GREENAMYRE, 2002; KIN et al., 2019). O modelo de catalepsia induzida por haloperidol tem validade de face para deficiências motoras, especialmente a bradicinesia observada na DP e outras doenças relacionadas (CIUCCI; CONNOR, 2009; CLARK; SACREY; WHISHAW, 2009; FOWLER; MORTELL, 1992; FRANK; SCHMIDT, 2003; HYDE et al., 1995; KINON; KANE, 1989; SCHALLERT; TEITELBAUM, 1981). A validade preditiva, como vimos, foi a mais explorada até agora. Vários estudos demonstraram a eficácia dos tratamentos usados para a DP, como a L-DOPA, na redução do estado cataléptico induzido pelo haloperidol em roedores (BENNOUAR et al.,

2013; GIRDHARI; AVTAR; 2009; HAGINO et al., 2015; HIMORI et al., 1994; KOBAYASHI et al., 1997; LUTHRA; BARODIA; RAGHUBIR, 2008). Com base nisso, outros estudos exploraram novos tratamentos para o parkinsonismo (Tabela 3). A validade de construto foi menos investigada. Embora a fisiopatologia do parkinsonismo ainda não seja totalmente compreendida, a característica fisiopatológica mais conhecida, a diminuição da atividade dopaminérgica no corpo estriado, é reproduzida pelo modelo (ANTKIEWICZ-MICHALUK et al., 2000; ARDAYFIO et al., 2010; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; WEIHMULLER et al., 1988b; ZADOW; SCHMIDT, 1994). A catalepsia induzida por haloperidol é geralmente usada como o teste principal do estudo. Alguns estudos, no entanto, usaram haloperidol para fins de comparação para explorar a eficiência de outras drogas na indução de catalepsia (IONOV et al., 2018; IONOV; PUSHINSKAYA, 2013; IONOV; SEVERTSEV, 2012b; HARAGUCHI et al., 1996; NEVES et al., 2003). Este achado reforça a importância e confiabilidade do modelo animal de catalepsia induzida por haloperidol.

A maioria dos estudos incluídos na presente revisão usou o modelo de catalepsia induzida por haloperidol para explorar os efeitos de novos tratamentos potenciais para o parkinsonismo. Nessa categoria, a maioria dos estudos buscou explorar os efeitos de compostos capazes de atuar na neurotransmissão da adenosina e do glutamato. Os antagonistas do receptor de adenosina diminuíram a catalepsia induzida por haloperidol (por exemplo, ATACK et al., 2014; TREVITT et al., 2009; WARDAS; PIETRASZEK; DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, 2003; ZHENG et al., 2014); também, os compostos que atuam como antagonista duplo A2A/inibidor da MAO-B demonstraram alta eficácia antiparkinsoniana (RIVARA et al., 2013; WANG et al., 2017). Na mesma direção, moduladores alostéricos positivos do receptor metabotrópico de glutamato, de forma dose dependente, diminuíram a catalepsia induzida por haloperidol (por exemplo, BOLLINGER et al., 2019; CHARVIN et al., 2017; NISWENDER et al., 2008). Drogas usadas para tratar outras doenças também foram testadas como potenciais agentes terapêuticos para o parkinsonismo no modelo de catalepsia. A vareniclina, um medicamento antitabagismo, e a metformina, usada para tratar diabetes tipo II, causaram reduções significativas na duração da catalepsia induzida por haloperidol (ADEDEJI; ISHOLA; ADEYEMI, 2014; SHARMA et al., 2018). O felbamato, um anticonvulsivante, também demonstrou ter potencial para ação adjuvante no tratamento de distúrbios parkinsonianos (KRETSCHMER, 1994).

O objetivo principal de outro grupo de estudos foi verificar os efeitos no modelo de tratamentos já utilizados para o parkinsonismo. Considerando que o precursor da dopamina é atualmente o principal tratamento disponível, alguns estudos investigaram os efeitos da L-

DOPA na catalepsia em roedores (BENNOUAR et al., 2013; GOLEMBIOWSKA et al., 2009). Os efeitos da L-DOPA na redução da catalepsia também mostraram ser potencializados quando em conjunto com inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) (NUUTILA; KAAKKOLA; MANNISTO, 1987). Curiosamente, o haloperidol aumentou a catalepsia em animais tratados cronicamente com L-DOPA, ao contrário dos animais tratados apenas uma vez com L-DOPA, nos quais a catalepsia foi diminuída. Isso foi relacionado a mudanças na sensibilidade dos receptores de dopamina e tolerância à L-DOPA, que frequentemente se desenvolve no tratamento da DP (PYCOCK; DAWBARN; O'SHAUGHNESSY, 1982). Outros estudos, por outro lado, investigaram os efeitos motores no modelo de medicamentos comumente usados para tratar sintomas não motores associados ao parkinsonismo, como antidepressivos e ansiolíticos. Os resultados indicam que essas drogas também podem ser benéficas para o tratamento dos sintomas motores (por exemplo, ABDEL-SALAM; BAIUOMY, 2007; AHMADI; SABAHI; HADDADI, 2019; NAYEBI; SHEIDAEI, 2010; PIRES; BONIKOVSKI; FUTURO-NETO; 2005).

Alguns estudos investigaram, no modelo de catalepsia induzida por haloperidol, características já estabelecidas para a DP, como a relação entre sintomas motores e não motores, explorando, por exemplo, as interações entre medo/ansiedade e o estado cataléptico. Os resultados desses estudos reforçam a relação clínica sugerida entre a DP e transtornos de ansiedade (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013). Outros estão investigando a cinesia paradóxica - a habilidade repentina de pacientes com DP de realizar tarefas motoras dependendo de fatores externos. Os resultados apontam para uma redução da catalepsia e sugerem que o colículo inferior é uma estrutura chave envolvida na cinesia paradóxica (por exemplo, CLARK; SACREY; WHISHAW, 2009; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015; TONELLI et al., 2017; TONELLI et al., 2018).

Finalmente, alguns estudos usaram o modelo de catalepsia para explorar novas características fisiopatológicas/comportamentais potenciais para a DP. O papel de duas isoformas do receptor D2 tem sido estudado, a forma longa (D2L) e a forma curta (D2S). Os resultados sugerem que D2L e D2S podem contribuir diferencialmente para a regulação de certas funções motoras e a indução dos efeitos colaterais extrapiramidais associados ao uso de antipsicóticos típicos (WANG et al., 2000; XU et al., 2002). A importância dos neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus na catalepsia induzida por haloperidol também foi explorada. Os resultados mostram propriedades neuromodulatórias e neuroprotetoras da noradrenalina nos neurônios dopaminérgicos dos gânglios da base, sugerindo que a degeneração noradrenérgica pode contribuir para a etiologia e fisiopatologia da DP

(SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003b; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2004). Um estudo também sugeriu o envolvimento dos canais de cálcio e potássio na patogênese da DP, contribuindo conceitualmente para a ideia de que esses podem ser novos alvos terapêuticos para o parkinsonismo (WANG et al., 2005).

No contexto do desenvolvimento de novas terapias, o modelo de catalepsia induzida por haloperidol é atualmente mais utilizado como uma ferramenta para o rastreamento rápido de potenciais compostos antiparkinsonianos. O modelo de catalepsia induzida por haloperidol é extremamente atraente pela facilidade e baixo custo de seu uso. Em uma segunda etapa, entretanto, os resultados obtidos em experimentos com este modelo são geralmente confirmados em um modelo animal de neurodegeneração (GAMBER, 2018; KIN et al., 2019; SALARI; BAGHERI, 2019). Os modelos de neurodegeneração se assemelham melhor à condição humana do que o modelo do haloperidol, que é essencialmente uma forma de parkinsonismo pós-sináptico causado pelo bloqueio transitório dos receptores D2 (LORENC-KOCI; WOLFARTH; OSSOWSKA, 1996; REYNOLDS, 1992; WADENBERG et al., 2001). Modelos de neurodegeneração podem ser instrutivos na modelagem dos diferentes estágios de perda de dopamina durante a progressão da DP, desde o estágio inicial, em que mecanismos compensatórios ainda permitem a manutenção da função motora adequada, até os estágios tardios da doença, em que a perda de dopamina é tão drástica que os sintomas motores aparecem (JACKSON-LEWIS; BLESÁ; PRZEDBORSKI, 2012; JAGMAG et al., 2016). No modelo de catalepsia induzida por haloperidol, tal avaliação não é possível devido a sua incapacidade de gerar déficits progressivos na transmissão dopaminérgica e, conseqüentemente, as alterações adaptativas que os acompanham. Apesar desta vantagem dos modelos neurodegenerativos, a disponibilidade de um modelo experimental que simule todas as principais características patológicas e fenotípicas dos distúrbios parkinsonianos ainda é uma necessidade (DAWSON; KO; DAWSON, 2010; RAZA; ANJUM; SHAKEEL, 2019).

Ao tentar modelar aspectos de um distúrbio humano, os procedimentos de teste devem ser padronizados dentro dos laboratórios, sendo desejável também essa padronização entre os laboratórios, para facilitar uma comparação robusta (KEELER; ROBBINS, 2011). Embora, conforme apresentado nesta revisão, o modelo de catalepsia induzida por haloperidol seja amplamente utilizado, os métodos empregados ainda não são padronizados. Por exemplo, ratos Wistar foram os sujeitos mais comumente usados, mas outras linhagens de ratos e camundongos também foram empregadas (Tabela 1). O uso de diferentes espécies e linhagens deve ser considerado ao comparar os resultados entre os estudos. Em relação às doses de haloperidol, foi encontrada uma grande variedade, tanto para ratos quanto para camundongos (Fig. 4).

Embora as respostas ao haloperidol variem amplamente entre os estudos, os efeitos catalepticos do haloperidol emergem especialmente com doses de 0,5 mg/kg e superiores (IONOV; SEVERTSEV, 2012a; IONOV et al., 2018; KORANDA et al., 2016; LUTHRA; BARODIA; RAGHUBIR, 2008; MANDHANE; CHOPDE; GHOSH, 1997; MARAZZITI et al., 2007). A dose mais utilizada foi de 1,0 mg/kg, capaz de induzir catalepsia independente da espécie ou linhagem utilizada (DARBAKY et al., 2003; KASTURE et al., 2009a; ŁAŻEWSKA et al., 2020; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015). A prevalência da dose de 1,0 mg/kg pode ser justificada pelo fato de que, embora a dose do haloperidol deva induzir catalepsia, é importante evitar doses excessivas que dificultariam a observação de reversões da catalepsia por potenciais terapêuticos. Optamos por limitar nosso estudo a artigos que utilizaram a administração sistêmica de haloperidol para termos um conjunto de estudos comparáveis, favorecendo análises em termos de doses, tempo de ação e efeitos, por exemplo. Os estudos em que o haloperidol não foi administrado sistemicamente podem fornecer informações sobre os mecanismos importantes para o modelo. No entanto, essa análise está além do escopo da presente revisão.

Grande variação também foi observada nos protocolos de avaliação da catalepsia (Tabela 2). Embora o teste mais comum seja o da barra horizontal (ou seus equivalentes), outros tipos de testes também têm sido aplicados, como o teste de grade, o teste de mesa, o teste de plano inclinado e o monitor de locomoção. No geral, eles têm em comum o propósito de avaliar o comportamento motor de animais tratados com haloperidol. Não foram observadas diferenças importantes nos resultados obtidos com dois testes distintos em estudos que utilizaram o teste da barra e o teste de grade. Ou seja, ao usar a mesma espécie/linhagem e a mesma dose/via de administração, o haloperidol foi capaz de induzir graus equivalentes de catalepsia no teste da barra e no teste de grade (BRADLEY et al., 2000; DANYSZ et al., 1994; DEKUNDY et al., 2006; KARCZ-KUBICHA; LORENZ; DANYSZ, 1999; KRETSCHMER et al., 1994; KRETSCHMER et al., 1997; LEBSANFT et al., 2005; MARCHESE et al., 2004; RIEDINGER et al., 2011; SCHMIDT; BUBSER, 1989; SCHMIDT et al., 1997; SCHMIDT et al., 2002; SRINIVASAN; SCHMIDT, 2003a; 2003b; 2004; XUE; CHEN, 2010; ZADOW; SCHMIDT, 1994). Os estudos que utilizaram o teste da barra e o teste de mesa, por outro lado, não apresentaram os dados de forma a permitir a comparação dos resultados entre os testes (CHOPDE et al., 1995; KULKARNI; BISHNOI; CHOPRA, 2009; MANDHANE; CHOPDE; GHOSH, 1997; MEHTA; TICKU, 1990).

Embora os parâmetros possam variar por espécie e linhagem (e por idade e gênero, entre outras características), uma possível forma de padronizar e favorecer as comparações entre os

estudos seria, para ratos Wistar, por exemplo, utilizar ratos machos com a administração de 0,5 ou 1,0 mg/kg de haloperidol por via intraperitoneal e avaliando a catalepsia com o teste da barra horizontal. Por outro lado, as fêmeas e outras espécie/linhagens também devem continuar a ser estudadas para entender até que ponto os resultados podem ser generalizados. Trabalho adicional também é necessário para elucidar o impacto da qualidade do estudo e dos fatores de design na modelagem animal para o parkinsonismo.

Progresso significativo foi feito na compreensão da fisiopatologia do parkinsonismo e na descoberta de novas terapias para as doenças relacionadas. No entanto, a necessidade de identificar intervenções que alcancem eficácia substancial com efeitos adversos mínimos ainda permanece. Nesse sentido, o modelo de catalepsia induzida por haloperidol provavelmente continuará a desempenhar um papel crítico em nossa busca contínua pela próxima geração de intervenções terapêuticas para o parkinsonismo. Os dados aqui apresentados, com a identificação dos parâmetros que provaram ser mais comuns e úteis no modelo de catalepsia induzida por haloperidol, fornecem uma estrutura que pode ajudar a projetar e interpretar futuros estudos pré-clínicos sobre parkinsonismo.

4 CAPÍTULO II: ESTUDO EXPERIMENTAL

4.1 EXPERIMENTO I - AVALIAÇÃO DA CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL

No experimento I verificamos a eficácia das doses de haloperidol 1 e 2 mg/kg na indução da catalepsia em ratos, sem a presença de estimulação aversiva. O grupo controle recebeu o equivalente em veículo. No total, os animais passaram por oito testes de catalepsia, um a cada quinze minutos, totalizando 120 minutos de experimento. Esperávamos que a catalepsia não seria induzida no grupo controle e que para ambas as doses de haloperidol, a catalepsia seria significativa e homogênea ao longo do tempo. A partir dos resultados obtidos, selecionamos a dose de haloperidol a ser utilizada para a avaliação dos efeitos dos estímulos aversivos sobre a catalepsia e escolhemos os dois momentos que serviriam como linha de base (sem estímulo) e teste (aplicação do estímulo aversivo) para os experimentos seguintes.

4.1.1 Material e Métodos

Animais

Foram utilizados 36 ratos *Wistar* machos, pesando em média 320 g. Os animais foram provindos do Biotério Central da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) – campus São Carlos e transferidos para o biotério setorial do Laboratório de Psicologia da Aprendizagem (LPA), que possui um sistema de iluminação artificial com ciclo claro-escuro 12 × 12 h, com as luzes sendo ligadas às 7:00 horas e temperatura controlada entre 23 e 25 °C. Os animais foram alojados em grupos de quatro, em gaiolas de polipropileno com dimensões 40 × 33 × 25 cm, forradas com maravalha, com livre acesso à água e comida. Os experimentos foram realizados durante a fase clara do ciclo e com o menor número de animais possível, evitando ao máximo o estresse e o sofrimento dos mesmos, de acordo com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFSCar) e encontra-se protocolado sob o nº 5413130319 (ANEXO A).

Droga

A droga utilizada foi o antagonista D2 haloperidol (TocrisBioscience, Bristol, UK). O haloperidol foi dissolvido em salina fisiológica (0,9%) contendo 2% de Tween 80, a fim de obter as concentrações de 1 e 2 mg/ml. As injeções foram administradas intraperitonealmente em volume constante de 1 ml/kg, 15 min antes do início dos testes. O grupo controle recebeu volume equivalente de salina fisiológica contendo 2% de Tween 80 (veículo). As doses foram baseadas em estudos prévios do grupo de pesquisa (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013; WAKU; DE OLIVEIRA, 2018).

Equipamentos e procedimento experimental

Para a realização dos testes de catalepsia foi utilizada uma caixa experimental medindo $26 \times 20 \times 20$ cm, que possui a parede do fundo, as duas paredes laterais e o teto de metal pintado de branco, a porta de vidro transparente e o assoalho com 13 barras de metal de 5 mm de diâmetro distando 1,5 cm entre si. A caixa continha uma barra transversal de acrílico, de um lado a outro, elevada a 8 cm do assoalho. A lateral possuía uma lâmpada amarela e uma caixa de som acopladas (Fig. 5). A caixa experimental estava contida em uma câmara de atenuação acústica medindo $65 \times 43 \times 45$ cm, feita de alumínio.



Figura 5- Caixa experimental utilizada nos experimentos I, II e III. **Fonte:** Própria.

Dado início ao experimento, os animais receberam a administração intraperitoneal de haloperidol nas doses de 1 ou 2 mg/kg ou o equivalente em veículo (grupo controle). Em seguida, os animais foram transferidos para a caixa de experimento e 15 minutos após a administração intraperitoneal, foi realizado o primeiro teste de catalepsia. O teste de catalepsia consistiu em posicionar as patas anteriores do animal sobre a barra transversal, enquanto as

patas posteriores permaneceram no assoalho, sendo registrado então, o tempo que o animal demorava para retirar as patas da barra e retornar ao assoalho. O tempo de permanência foi limitado a um máximo de 5 min, sendo que após esse período, caso o animal permanecesse na barra, a contagem era interrompida e o animal retirado da mesma (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013; WAKU; DE OLIVEIRA, 2018). 15 minutos após o primeiro teste, foram realizados outros 7 testes de catalepsia, um a cada 15 minutos. No total, foram 120 min de experimento com oito testes de catalepsia. Em nenhum momento os animais receberam estimulação aversiva. Com base nos resultados deste experimento, além de selecionar a dose de haloperidol a ser utilizada nos experimentos seguintes, foram também selecionados dois momentos após a administração, o primeiro para servir como linha de base (sem aplicação de estímulo) e o segundo para a aplicação dos estímulos aversivos. Essa seleção contribuiu para que nos experimentos seguintes fosse possível a avaliação mais precisa dos efeitos que os estímulos poderiam ter sobre o estado cataléptico.

Delineamento experimental

Os animais chegaram ao biotério setorial, onde foram separados em caixas, em grupos de quatro, e passaram por uma fase de habituação durante um período de pelo menos três dias (Fig. 6). Após a habituação, foi dado início ao experimento. Os animais receberam injeção intraperitoneal de veículo ou haloperidol na dose de 1 ou 2 mg/kg. Após a administração de veículo ou haloperidol, cada animal foi submetido no total a oito testes de catalepsia (um a cada 15 min), sem estimulação aversiva, a fim de avaliar a catalepsia ao longo do tempo (Fig. 6). Assim, os seguintes grupos foram formados: Veículo; Haloperidol 1 e Haloperidol 2 (Tabela 4). Cada animal passou uma única vez pelo delineamento experimental de acordo com o seu respectivo grupo.

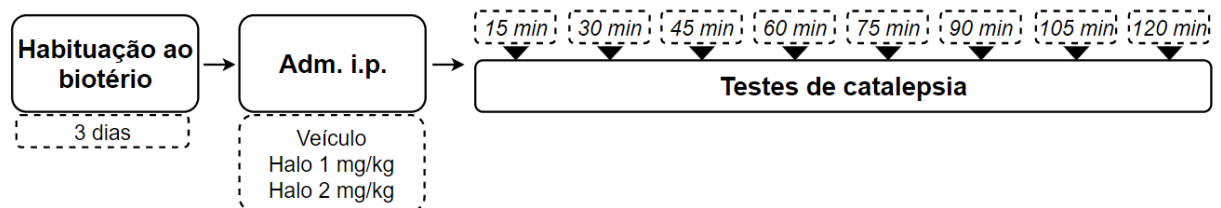


Figura 6- Delineamento do experimento I para a avaliação da catalepsia induzida pelo haloperidol. **Fonte:** Própria.

Tabela 4- Representação dos grupos e números de animais utilizados durante a realização do experimento I.

| Grupos | Número de animais por grupo |
|---------------------|-----------------------------|
| Veículo (controle) | 12 |
| Haloperidol 1 mg/kg | 12 |
| Haloperidol 2 mg/kg | 12 |

Fonte: Própria.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm EPM. Para análise dos dados da catalepsia foi utilizada análise de variância (ANOVA) de duas vias com medidas repetidas, sendo um fator o tratamento (veículo \times halo 1 \times halo 2) e o outro o tempo após administração (15 \times 30 \times 45 \times 60 \times 75 \times 90 \times 105 \times 120 min). No caso de significância estatística, seguiu-se o teste post-hoc de Newman-Keuls. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

4.1.2 Resultados

A figura 7 apresenta os resultados referentes à média do tempo até a retirada das patas no teste da catalepsia após a administração intraperitoneal de veículo, haloperidol 1 ou 2 mg/kg nos diferentes tempos, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 min após administração. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator *tratamento* ($F_{2,231} = 16,45$, $p < 0,05$), para o fator *tempo* ($F_{7,287} = 11,54$, $p < 0,05$), e *interação* significativa entre os dois fatores ($F_{14,287} = 2,36$, $p < 0,05$). A análise post hoc com o teste de Newman-Keuls revelou que o grupo que recebeu haloperidol 1 mg/kg apresentou tempo médio de catalepsia nos tempos de 60, 75, 90, 105 e 120 min pós-administração estatisticamente maior do que o grupo veículo nos mesmos tempos ($p < 0,05$). Já o grupo que recebeu haloperidol 2 mg/kg apresentou tempo médio de catalepsia nos tempos de 45, 60, 75, 90, 105 e 120 min pós-administração estatisticamente maior do que o grupo veículo nos mesmos tempos ($p < 0,05$). A análise post hoc também revelou que o grupo que recebeu haloperidol 2 mg/kg apresentou tempo médio de catalepsia nos tempos de 45 e 105 min pós-administração estatisticamente maior do que o grupo que recebeu haloperidol 1 mg/kg nos mesmos tempos ($p < 0,05$). O grupo que recebeu haloperidol 1 mg/kg apresentou maior tempo de catalepsia aos 75, 90 e 105 min em relação ao mesmo grupo no tempo de 15 min e aos 120 min em relação aos 15, 30 e 45 min ($p < 0,05$). Para o grupo que recebeu haloperidol 2 mg/kg houve diferença dentro do próprio grupo em 45, 60, 75, 90 e 105 min em relação aos tempos de 15 e 30 min, e no tempo de 120 min em relação aos tempos de 15, 30 e 45 min ($p < 0,05$).

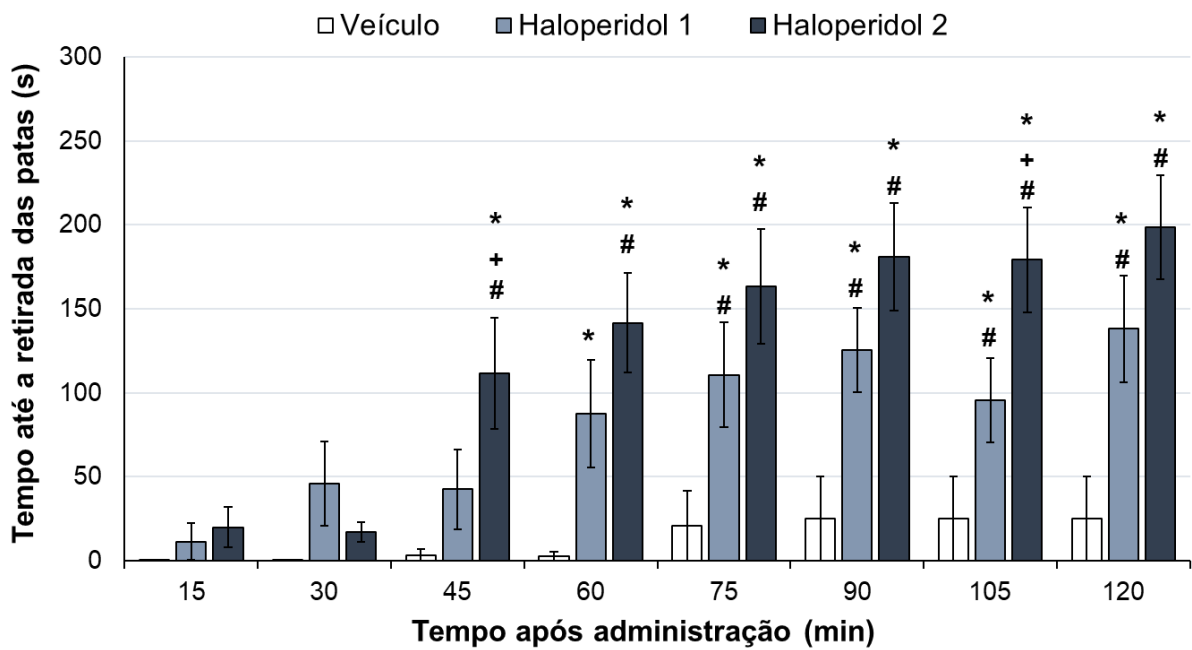


Figura 7- Tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia, nos tempos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 min após administração de veículo, haloperidol 1 mg/kg, ou haloperidol 2 mg/kg. * Diferença estatística em relação ao grupo Veículo no mesmo tempo; + Diferença estatística em relação ao grupo Haloperidol 1 no mesmo tempo; # Diferença em relação ao próprio grupo no tempo de 15 min. ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste de Newman-Keuls). Média \pm EPM. $n = 12$ para os grupos Veículo, Haloperidol 1 e Haloperidol 2. **Fonte:** Própria.

4.2 EXPERIMENTO II - EFEITOS DOS ESTÍMULOS AVERSIVOS INCONDICIONADOS LUZ, SOM E CHOQUE SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL

No experimento II avaliamos os efeitos da exposição imediata a estímulos aversivos incondicionados luz de 100 lux, som de 75 dB e choque de 0,6 mA, durante o teste de catalepsia induzida pela administração de haloperidol 1,0 mg/kg. A dose foi selecionada de acordo com os resultados do experimento anterior, a fim de causar catalepsia significativa e homogênea ao longo do tempo. Foram realizados dois testes de catalepsia, o primeiro utilizado como linha de base, sem a apresentação de estímulos aversivos (75 min após a administração do haloperidol) e o segundo, como teste associado com a apresentação dos estímulos aversivos (aos 90 min após a administração do haloperidol). O estímulo choque foi apresentado com duração de 1 s, enquanto os estímulos som e luz foram aplicados com duração de 1 ou 20 s. O grupo não estimulado não recebeu estímulos aversivos. Esperávamos que a catalepsia induzida por haloperidol fosse rompida ou ao menos atenuada com a exposição imediata dos animais aos estímulos aversivos incondicionados.

4.2.1 Material e Métodos

Animais

Foram utilizados 72 ratos *Wistar* machos, pesando em média 340 g. Os animais foram provindos do Biotério Central da UFSCar e foram transferidos para o biotério setorial do LPA, sendo mantidos sob as mesmas condições descritas para o experimento anterior.

Droga

A droga utilizada foi o antagonista D2 haloperidol (TocrisBioscience, Bristol, UK). O haloperidol foi dissolvido em salina fisiológica (0,9%) contendo 2% de Tween 80, a fim de obter a concentração de 1 mg/ml. As injeções foram administradas intraperitonealmente em volume constante de 1 ml/kg, 75 min antes da realização do primeiro teste de catalepsia. A dose de 1 mg/kg e o tempo de espera para o teste de catalepsia após a administração foram selecionados de acordo com os resultados do experimento I.

Equipamentos e procedimento experimental

Para os testes de catalepsia o aparato e o procedimento experimental utilizados foram os mesmos descritos no experimento I (Fig. 5). No experimento II, foram realizados dois testes de catalepsia, em momentos distintos, aos 75 e 90 min após a administração do haloperidol, sendo que o momento da realização do primeiro e do segundo teste de catalepsia foram selecionados de acordo com os resultados encontrados no experimento I. O tempo de permanência foi limitado a um máximo de 3 min, também com base nos resultados do experimento I. Assim, dado início ao experimento, os animais receberam administração intraperitoneal da dose de haloperidol 1 mg/kg e em seguida, foram colocados na caixa de experimento. 75 minutos após a administração, foram submetidos ao primeiro teste de catalepsia, realizado sem exposição aos estímulos aversivos, servindo como linha de base para o próximo teste. 15 min após a linha de base, 90 min após a administração, o teste foi realizado em associação à apresentação de um dos estímulos aversivos incondicionados: ruído do tipo tom puro de 75 dB, luz amarela de 100 lux ou choque nas patas de intensidade de 0,6 mA. Assim, o animal era posicionado com as patas anteriores na barra transversal e, após 20 s de permanência, o estímulo era aplicado de acordo com o respectivo grupo. As aplicações dos choques tiveram duração de 1 s, já as aplicações da luz ou do som, tiveram duração de 1 s ou de 20 s, de acordo com o respectivo grupo. Os estímulos aversivos incondicionados foram utilizados a fim de averiguar os efeitos dos mesmos sobre a catalepsia no exato momento de sua aplicação. Especificamente, os estímulos com duração de 20 s foram utilizados para avaliar se, por si só, atenuariam ou romperiam a catalepsia, levando em consideração que durante o experimento seguinte esses estímulos com duração de 20 s seriam utilizados durante o condicionamento aversivo. Para o grupo não estimulado, não houve aplicação de estímulos aversivos durante o teste de catalepsia.

Delineamento Experimental

Os animais chegaram ao biotério setorial, onde foram separados em caixas, em grupos de quatro, e passaram por uma fase de habituação durante um período de pelo menos três dias (Fig. 8). Após a habituação, os animais receberam administração intraperitoneal de haloperidol 1 mg/kg. 75 min após a administração, os animais foram submetidos ao teste de catalepsia pré-estimulação, que serviu como linha de base para o teste seguinte. 15 minutos após a linha de base, 90 min após a administração, o teste de catalepsia foi realizado em associação à apresentação do estímulo aversivo incondicionado de acordo com o respectivo grupo, exceto pelo grupo que passou pelos testes sem a estimulação (Fig. 8). Assim, os seguintes grupos foram formados: não estimulado; som 1 s; som 20 s; luz 1s; luz 20 s e choque (Tabela 5). Cada animal passou uma única vez pelo delineamento experimental de acordo com o seu respectivo grupo.

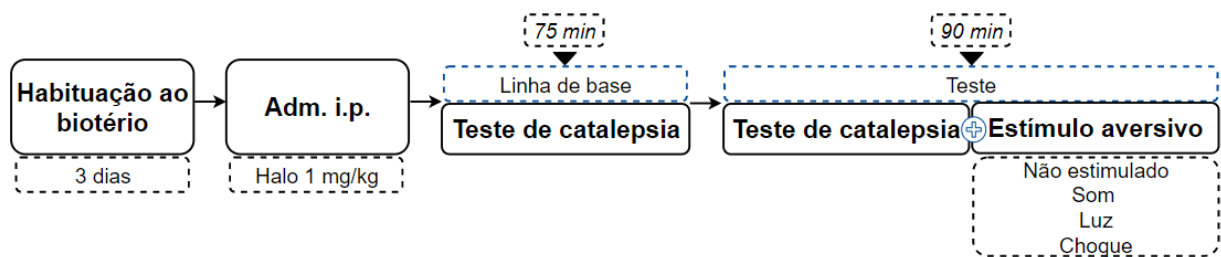


Figura 8- Delineamento do experimento II para avaliação dos efeitos dos estímulos incondicionados luz, som e choque sobre a catalepsia induzida por haloperidol. **Fonte:** própria.

Tabela 5- Representação dos grupos e números de animais utilizados durante a realização do experimento II.

| Haloperidol 1 mg/kg | |
|---------------------|-----------------------------|
| Grupos | Número de animais por grupo |
| Não estimulado | 13 |
| Som 1s | 13 |
| Som 20s | 11 |
| Luz 1s | 12 |
| Luz 20s | 10 |
| Choque | 13 |

Fonte: Própria.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm EPM. Para análise dos dados da catalepsia induzida pelo haloperidol, foi utilizada ANOVA de duas vias com medidas repetidas, sendo um fator o estímulo aversivo (não estimulado \times luz 1s \times luz 20s \times som 1s \times som 20s \times choque) e o outro a condição (linha de base \times teste). No caso de significância estatística, seguiu-se o teste post-hoc de Newman-Keuls. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

4.2.2 Resultados

A figura 9 apresenta os resultados referentes à média do tempo até a retirada das patas no teste da catalepsia após a administração intraperitoneal de haloperidol na dose de 1 mg/kg nos diferentes tempos, 75 (linha de base) e 90 min (teste), para os grupos que receberam estímulos aversivos som 1s, som 20s, luz 1s, luz 20s, choque ou para o grupo que não foi estimulado. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo para os fatores *tratamento* ($F_{5,50} = 1,07$, $p > 0,05$) ou *tempo* ($F_{1,111} = 1,50$, $p > 0,05$), houve *interação* significativa entre os dois fatores ($F_{5,111} = 2,97$, $p < 0,05$). A análise post hoc com o teste de Newman-Keuls revelou que o grupo que recebeu choque apresentou tempo médio de catalepsia no teste estatisticamente menor do que o próprio grupo na linha de base ($p < 0,05$). A análise post hoc também revelou que o grupo que recebeu choque apresentou tempo médio de catalepsia no teste estatisticamente menor do que o grupo que recebeu som 1s no mesmo tempo ($p < 0,05$) e do que o grupo que recebeu som 20s no mesmo tempo ($p < 0,05$). A análise post hoc não revelou diferença entre o grupo que recebeu choque e o grupo não estimulado no teste ($p = 0,051$).

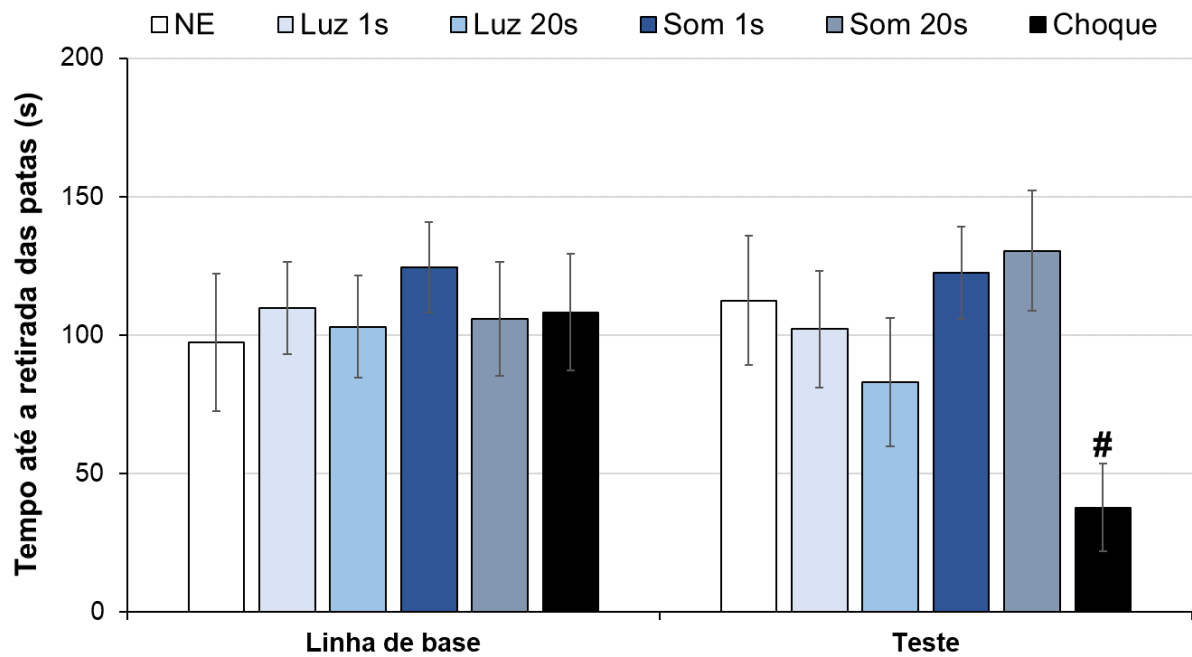


Figura 9- Tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia (linha de base e teste) após a administração de haloperidol 1 mg/kg, para os grupos que receberam o estímulo aversivo luz (Luz 1s ou Luz 20s), som (Som 1s ou Som 20s), Choque e não estimulado (NE). # Diferença estatística em relação ao próprio grupo na linha de base. ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste de Newman-Keuls). A diferença entre o grupo Choque e o grupo NE no teste aparece de forma marginal ($p = 0,051$) na análise estatística. Média \pm EPM. $n = 13$ para os grupos Não estimulado, som 1 s e choque; $n = 11$ para o grupo som 20 s; $n = 12$ para o grupo luz 1 s e $n = 10$ para os grupos luz 20 s. **Fonte:** Própria.

4.3 EXPERIMENTO III - EFEITOS DOS ESTÍMULOS AVERSIVOS CONDICIONADOS LUZ E SOM SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL

No experimento III avaliamos os efeitos da exposição imediata aos estímulos aversivos condicionados luz e som durante o teste de catalepsia induzida pela administração de haloperidol 1,0 mg/kg. O experimento foi dividido em duas etapas e inicialmente os animais passaram pela sessão de condicionamento aversivo, em que os estímulos condicionados (CS) luz de 100 lux ou som de 75 dB, foram pareados ou não com o estímulos incondicionados (US) choques de intensidade aproximada de 0,6 mA. Vinte e quatro horas depois, foram realizados dois testes de catalepsia, o primeiro como linha de base, sem a apresentação de estímulos aversivos (75 min após a administração do haloperidol) e o segundo, o teste com a reexposição aos estímulos CS (aos 90 min após a administração do haloperidol). Os estímulos foram aplicados durante 20 s com base nos resultados do experimento anterior, que demonstraram que por si só, esses estímulos, com essa duração, não foram capazes de alterar a catalepsia. Dessa forma, esperávamos que os estímulos luz e som, ao serem pareados com choques, adquirissem propriedades aversivas capazes de romper ou ao menos atenuar a catalepsia.

4.3.1 Material e Métodos

Animais

Foram utilizados no total 52 ratos *Wistar* machos, pesando em média 329 g. Os animais foram providos do Biotério Central da UFSCar e foram transferidos para o biotério setorial do LPA e mantidos sob as mesmas condições descritas para os experimentos anteriores.

Droga

A droga utilizada foi o antagonista D2 haloperidol (TocrisBioscience, Bristol, UK). O haloperidol foi dissolvido em salina fisiológica (0,9%) contendo 2% de Tween 80, a fim de obter a concentração de 1 mg/ml. As injeções foram administradas intraperitonealmente em volume constante de 1 ml/kg, 75 min antes da realização do primeiro teste de catalepsia. A dose de 1 mg/kg e o tempo de espera para o teste de catalepsia após a administração foram selecionados de acordo com os resultados do experimento I.

Equipamentos e procedimento experimental

Para o experimento III, composto por duas sessões (treino e teste), a caixa utilizada recebeu modificações de acordo com a sessão em vigor, a fim de gerar diferença de contexto para o animal. Para a primeira sessão (treino), em que foi feito o condicionamento, a caixa experimental não continha a barra transversal de acrílico – utilizada para o teste de catalepsia – e foi adicionado um odor de ácido acético 2% ao ambiente (Fig. 10A). Para a segunda sessão (teste), em que foi feita a avaliação da catalepsia, a caixa continha a barra transversal de acrílico, de um lado a outro, elevada a 8 cm do assoalho que, nesse caso, era constituído por um suporte de polipropileno (Fig. 10B). A caixa para o teste foi colocada em uma câmara de atenuação acústica diferente da que foi realizada o treino. O aparato e o procedimento experimental para os testes de catalepsia foram os mesmos descritos no experimento I.

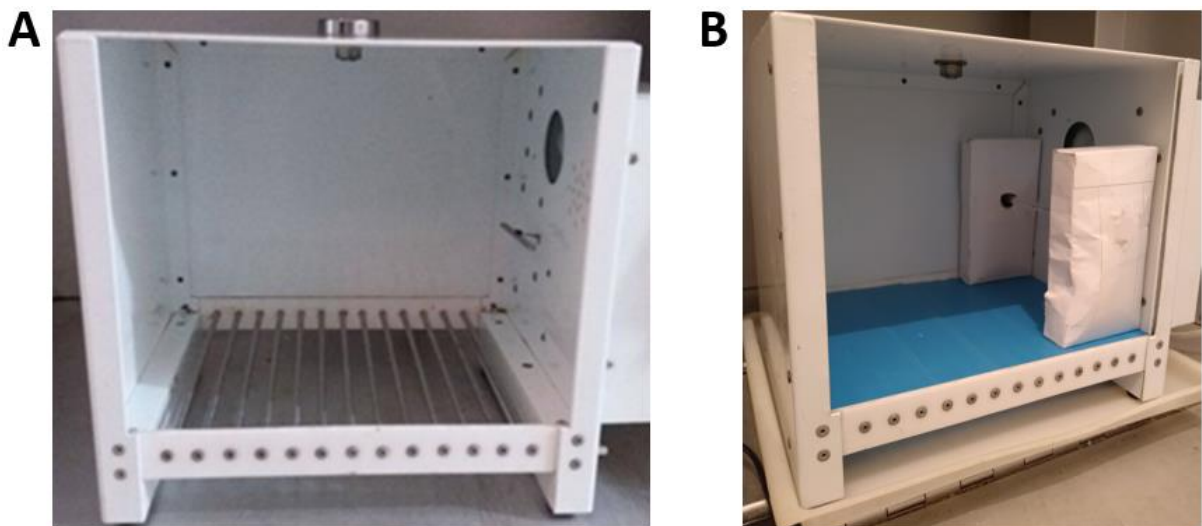


Figura 10- Caixa experimental utilizada durante o experimento III. **A.** Treino. **B.** Teste. **Fonte:** Própria.

Inicialmente, os animais passaram pela sessão de condicionamento aversivo, em que os estímulos condicionados (CS) luz de 100 lux ou som de 75 dB, foram pareados ou não com o estímulos incondicionados (US) choques de intensidade aproximada de 0,6 mA. 24h depois, passaram pela sessão teste, em que foi realizado o teste de catalepsia em associação a reexposição aos estímulos som ou luz, sem a apresentação de choques. Assim, quatro grupos experimentais foram formados: Pareado-luz; Não pareado-luz; Pareado-som; Não pareado-som (Tabela 6). Todos os animais passaram uma única vez por cada sessão de acordo com o respectivo grupo.

Condicionamento aversivo (treino): A sessão de treino teve duração de 20 min. Inicialmente os animais foram colocados na caixa e passaram por um período de 5 min de habituação. Após a habituação, teve início o condicionamento, em que os animais receberam os CS pareados com choques elétricos (grupos pareados) ou intercalado com os choques (grupos não pareados), de acordo com o respectivo grupo. Dessa forma, os animais dos grupos pareado-luz e pareado-som foram submetidos a 10 apresentações de luz ou som, com duração de 20 s cada e, 10 choques nas patas, aplicados de forma pareada, no último segundo de cada aplicação do CS. Os pareamentos ocorreram em intervalos de 30-90 s. Já os animais dos grupos não pareado-som ou não pareado-luz, foram submetidos a 10 apresentações de luz ou som, com duração de 20 s cada e, 10 choques nas patas, aplicados de forma alternada com a aplicação do CS, com intervalos de 15-45 s entre as apresentações (DE OLIVEIRA et al, 2013; ZAPPAROLI; DE OLIVEIRA, 2017). Nessa sessão, os grupos não receberam administração de haloperidol. Os choques foram administrados por meio de um gerador de choques conectado à caixa. A intensidade de aplicação e a duração dos estímulos foram mantidas levando em consideração que os estímulos luz e som, com duração de 20 s, não foram capazes de romper ou atenuar a catalepsia durante o experimento II. Para a análise, foram utilizadas as respostas de congelamento, definidas como ausência total de movimentos do animal em um período mínimo de 6 s, eliciadas na última apresentação de luz ou som da sessão treino.

Teste de catalepsia (teste): Vinte e quatro horas após a sessão treino, ocorreu a sessão teste, que consistiu na realização do teste de catalepsia em associação com a reexposição aos estímulos utilizados na sessão anterior, sem a administração de choques. Inicialmente, os animais receberam administração intraperitoneal de haloperidol 1 mg/kg e em seguida foram colocados na caixa de experimento. 75 min após a administração, foram submetidos ao primeiro teste de catalepsia sem a reexposição aos estímulos, servindo como linha de base para o teste seguinte. 15 min após a linha de base, aos 90 min após a administração, foi realizado o segundo teste de catalepsia em associação com a reexposição ao estímulo luz ou som, utilizados durante o treino. Assim, o animal era posicionado com as patas anteriores na barra transversal e, após 20 s, era emitido o som-CS ou a luz-CS, durante 20 s. O protocolo para a avaliação da catalepsia foi o mesmo utilizado no experimento anterior.

Delineamento experimental

Os animais chegaram ao biotério setorial, onde foram separados em caixas, em grupos de quatro, e passaram por uma fase de habituação durante um período de pelo menos três dias (Fig. 11). Passado esse período, foi dado início ao experimento que foi dividido em duas sessões, treino e teste. Na primeira sessão foi realizado o condicionamento (treino), de modo que os animais receberam os estímulos luz ou som, pareado ou não pareado com choques nas patas, de acordo com o seu respectivo grupo. 24h após a sessão treino, foi dado início a sessão teste. Inicialmente os animais receberam administração intraperitoneal de haloperidol 1 mg/kg. 75 min após a administração, foram submetidos ao primeiro teste de catalepsia pré-estimulação, servindo como linha de base para o teste seguinte. 15 min após a linha de base, 90 min após a administração, os animais passaram pelo teste de catalepsia em associação a reexposição aos estímulos condicionados som ou luz, utilizados no treino, de acordo com o respectivo grupo (Fig. 11). Assim, os seguintes grupos foram formados: Pareado-luz; não pareado-luz; pareado-som ou não pareado-som (Tabela 6). Cada animal passou uma única vez pelo delineamento experimental de acordo com o seu respectivo grupo.

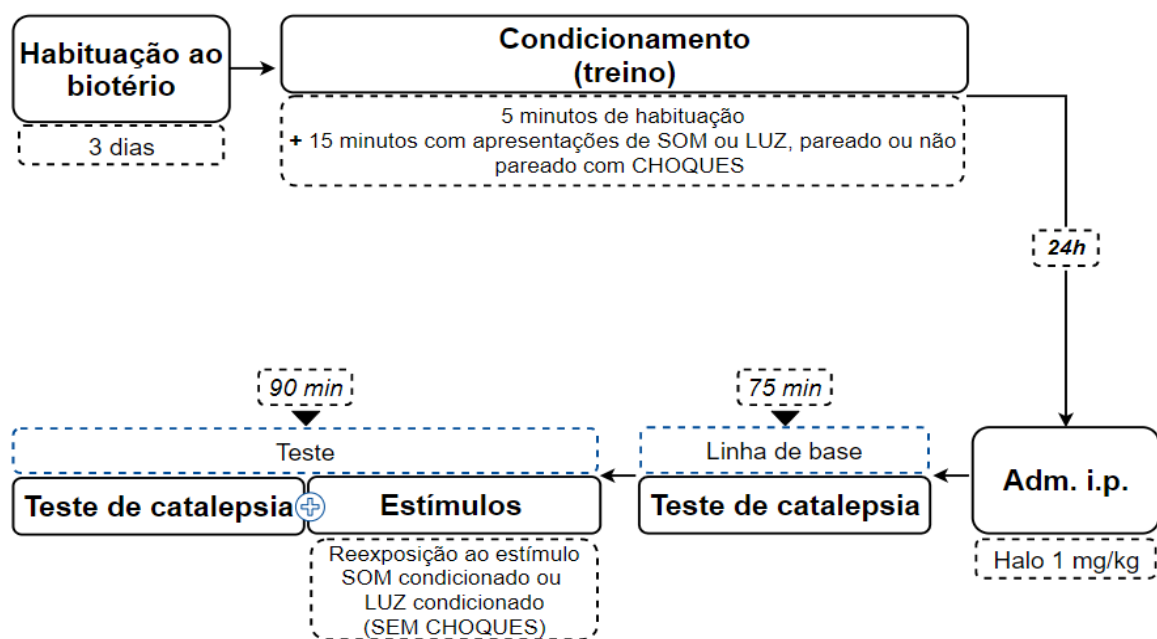


Figura 11- Delineamento do experimento III para avaliação dos efeitos dos estímulos aversivos condicionados luz e som sobre a catalepsia induzida por haloperidol . **Fonte:** Própria.

Tabela 6- Representação dos grupos e números de animais utilizados durante a realização do experimento III.

| Haloperidol 1 mg/kg | |
|---------------------|-----------------------------|
| Grupos | Número de animais por grupo |
| Pareado-som | 13 |
| Não Pareado-som | 11 |
| Pareado-luz | 13 |
| Não pareado-luz | 15 |

Fonte: Própria

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm EPM. Para análise dos dados do congelamento foi utilizado o teste t de Student (não condicionado-som \times condicionado-som; não condicionado-luz \times condicionado-luz). Para a análise da catalepsia induzida pelo haloperidol, foi utilizada ANOVA de duas vias com medidas repetidas, sendo um fator o estímulo aversivo (não condicionado-som \times condicionado-som; não condicionado-luz \times condicionado-luz) e o outro a condição (linha de base \times teste). No caso de significância estatística, seguiu-se o teste post-hoc de Newman-Keuls. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

4.3.2 Resultados

A figura 12A apresenta os resultados referentes a fase de treino para os grupos não pareado-luz e pareado-luz. O teste t revelou que o grupo pareado-luz apresentou tempo médio de congelamento estatisticamente maior do que o grupo não pareado-luz ($t_{26} = 3,35$; $p < 0,05$). A figura 12B apresenta os resultados referentes a fase de teste, ou seja, a média do tempo até a retirada das patas no teste da catalepsia após a administração intraperitoneal de haloperidol na dose de 1 mg/kg nos diferentes tempos, 75 (linha de base) e 90 min (teste), para os grupos que foram reexpostos ao estímulo luz utilizado durante o treino. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo para o fator *tratamento* ($F_{1,26} = 1,07$, $p > 0,05$), revelou efeito significativo para o fator *tempo* ($F_{1,55} = 12,43$, $p < 0,05$), e houve *interação* significativa entre os dois fatores ($F_{1,55} = 4,27$, $p < 0,05$). Para o grupo pareado-luz, a análise post hoc com o teste de Newman-Keuls revelou diminuição significativa no tempo médio de catalepsia no teste em relação à linha de base ($p < 0,05$). Já para o grupo não pareado-luz, a análise post hoc com o teste de Newman-Keuls não revelou diminuição significativa no tempo médio de catalepsia no teste em relação à linha de base ($p > 0,05$). Ainda, a análise post hoc

com o teste de Newman-Keuls não relevou efeito significativo para o tratamento entre a linha de base ou entre o teste ($p > 0,05$).

A figura 12C apresenta os resultados referentes a fase de treino para os grupos não pareado-som e pareado-som. O teste t não revelou significância estatística no tempo médio de congelamento entre o grupo pareado-som e o grupo não pareado-som ($p > 0,05$). A figura 12D apresenta os resultados referentes a fase de teste, ou seja, a média do tempo até a retirada das patas no teste da catalepsia após a administração intraperitoneal de haloperidol na dose de 1 mg/kg nos diferentes tempos, 75 (linha de base) e 90 min (teste), para os grupos que foram reexpostos ao estímulo som utilizado durante o treino. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo para os fatores *tratamento* ($F_{1,22} = 0,000782$, $p > 0,05$) e *tempo* ($F_{1,47} = 0,10$, $p > 0,05$), também não houve *interação* significativa entre os dois fatores ($F_{1,47} = 0,92$, $p > 0,05$).

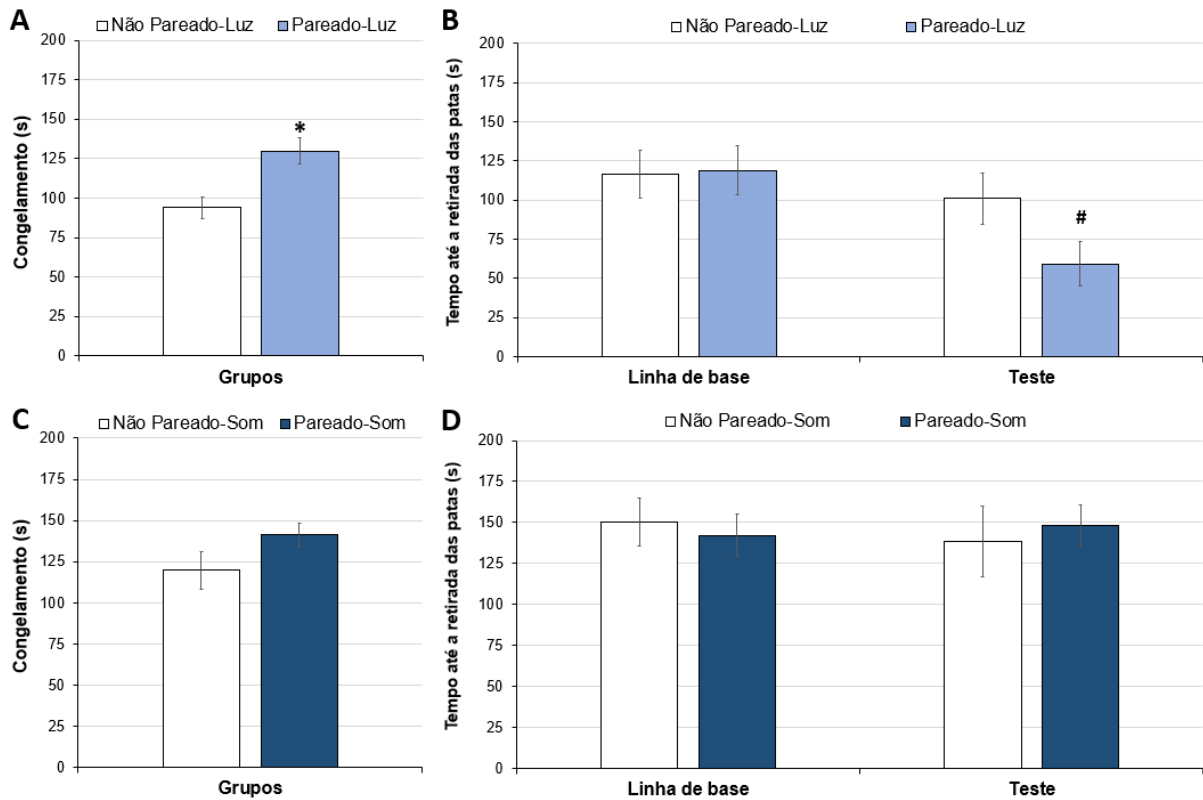


Figura 12- **A.** Tempo de congelamento para os grupos que passaram pelo condicionamento aversivo com o estímulo luz de forma não pareada (Não pareado-luz) ou pareada (Pareado-luz) com choques. **B.** Tempo até a retirada das patas no teste de catalepsia, após administração de haloperidol 1 mg/kg de ratos que passaram pelo condicionamento aversivo e que foram reexpostos ao estímulo luz (Pareado-luz ou Não pareado-luz). **C.** Tempo de congelamento para os grupos que passaram pelo condicionamento aversivo com o estímulo som de forma não pareada (Não pareado-som) ou pareada (Pareado-som) com choques. **D.** Tempo até retirada das patas no teste de catalepsia, após administração de haloperidol 1 mg/kg de ratos que passaram pelo condicionamento aversivo e que foram reexpostos ao estímulo luz (Pareado-luz ou Não pareado-luz). * Diferença estatística em relação ao grupo Não-pareado. ($p < 0,05$, teste t). # Diferença estatística em relação a linha de base. ($p < 0,05$, ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste de Newman-Keuls). Média \pm EPM. $n = 15$ para o grupo Não pareado-luz. $N = 13$ para os grupos Pareado-luz e Pareado-som e $n=11$ para o grupo Não pareado-som. **Fonte:** Própria.

4.4 DISCUSSÃO

De acordo com nossa hipótese inicial, era esperado que a exposição imediata aos diferentes estímulos aversivos, incondicionados (luz, som e choque) e condicionados (luz-CS e som-CS), fosse capaz de romper ou ao menos atenuar a catalepsia induzida pelo haloperidol. Nesse sentido, de acordo com os resultados, a catalepsia foi significativamente atenuada pela exposição ao estímulo aversivo incondicionado choque e ao estímulo aversivo condicionado luz. Tais resultados indicam validade de face para o modelo aqui proposto para estudo da cinesia paradóxica, já que houve a quebra do estado cataléptico com a exposição à estimulação aversiva no exato momento da realização do teste de catalepsia. Esses achados são similares ao que é observado durante o fenômeno da cinesia paradóxica em humanos, em que alguns pacientes com DP, apesar dos graves sintomas motores, conseguem realizar movimentos quando expostos a situações estressoras repentinas (GLICKSTEIN; STEIN, 1991; JANKOVIC, 2008). Além disso, de maneira geral, os resultados aqui apresentados indicam que os efeitos sobre a catalepsia induzida por haloperidol são dependentes da modalidade/intensidade dos estímulos aversivos utilizados.

No experimento I, buscamos avaliar os efeitos de duas doses de haloperidol sobre a resposta de catalepsia ao longo do tempo. O grupo controle desse experimento, tratado com veículo, não apresentou catalepsia ao longo do tempo nos testes realizados após a administração da solução. Tais resultados estão de acordo com evidências da literatura (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013; SITA; JADHAV; VAVIA, 2020), e atestam que a catalepsia não é predominante no repertório comportamental de ratos expostos a situações experimentais como as aqui utilizadas. Por outro lado, a catalepsia foi o principal efeito produzido pelo haloperidol, o que está de acordo com diversos estudos (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013; GRECO et al., 2010; LORENC-KOCI et al., 1996; WADENBERG et al., 2001), sendo observada nas duas doses utilizadas, 1 e 2 mg/kg. Ambas as doses foram escolhidas com base em estudos prévios, com o intuito de causar catalepsia significativa ao longo do tempo (BARROCA et al., 2019; COLOMBO et al., 2013; WAKU; DE OLIVEIRA, 2018) e, assim, definir a melhor dose e momento pós-administração para serem utilizados nos experimentos seguintes.

Em comparação com o grupo que recebeu veículo no mesmo tempo, a dose de haloperidol 1 mg/kg causou catalepsia significativa a partir de 60 min após a administração, enquanto a dose de haloperidol 2 mg/kg causou catalepsia significativa a partir de 45 min após a administração. Em comparação com o próprio grupo aos 15 min, primeiro momento avaliado

em nosso estudo, o grupo haloperidol 1 mg/kg apresentou diferença significativa no tempo de catalepsia a partir de 75 min após a administração; já no grupo tratado com haloperidol 2 mg/kg, tal diferença ocorreu a partir de 45 min após a administração. Com as duas doses, a catalepsia se manteve significativa até 120 min após a administração, último momento avaliado em nosso estudo. Esses resultados estão de acordo com relatos do efeito cataléptico do haloperidol se prolongando por pelo menos 120 min após sua administração (GRECO et al., 2010), podendo durar até 240-300 min após a administração em alguns casos (ARDASHOV et al., 2011; IONOV; SEVERTSEV, 2012b; MOO-PUC et al., 2003; PAVLOVA et al., 2014; VERHAGEN-KAMERBEEK et al., 1993). Ademais, o haloperidol 2 mg/kg em comparação com o haloperidol 1 mg/kg, causou catalepsia significativamente maior apenas aos 45 e 105 min após a administração. Dessa forma, consideramos a catalepsia induzida por haloperidol 1 mg/kg suficiente para avaliar os efeitos dos estímulos aversivos nos experimentos seguintes e escolhemos os tempos de 75 e 90 min após sua administração para servirem como os momentos em que a linha de base e o teste seriam realizados. De fato, a dose de 1 mg/kg é amplamente utilizada na literatura, sendo capaz de induzir catalepsia independente da espécie ou linhagem utilizada (BASU et al., 2017; CHAUDHARY; DHANDE, 2020; GRECO et al., 2010; JONES et al., 2013; KASTURE et al., 2009a; ŁAŻEWSKA et al., 2020; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015).

No experimento II, avaliamos os efeitos da exposição imediata aos estímulos aversivos incondicionados luz, som e choque nas patas sobre a catalepsia induzida por haloperidol. O estímulo choque foi aplicado com duração de 1 s enquanto a luz e o som com duração de 1 ou 20 s. A aplicação de 20 s foi utilizada para avaliar se, por si só, esses estímulos atenuariam ou romperiam a catalepsia, levando em consideração que durante o experimento seguinte seriam pareados com choques a fim de realizar o condicionamento aversivo. Para o grupo não estimulado, não houve aplicação de estímulos aversivos durante o teste de catalepsia. Dessa forma, o grupo que não recebeu nenhuma estimulação aversiva apresentou catalepsia similar ao que foi observado no experimento I, aproximadamente 100 s para retirada das patas, sendo que não houve diferença significativa entre a linha de base (75 min após administração) e o teste (90 min após administração). Tais resultados estão de acordo com a hipótese inicial, demonstrando que, na ausência da estimulação aversiva, a catalepsia se mantém ao longo do tempo.

A exposição ao estímulo som com duração de 1 s ou 20 s, no momento do teste, não causou diminuição significativa no tempo de catalepsia, em comparação com o próprio grupo na linha de base (sem exposição ao estímulo) ou em relação ao grupo não estimulado no teste.

Os resultados aqui apresentados, ao contrário do que era esperado, indicam que um ruído de 75 dB não é eficiente em romper o estado de imobilidade, de modo que o estímulo utilizado pode ter sido pouco ou não aversivo. Quando comparamos o estímulo aqui utilizado com, por exemplo, o estímulo sonoro capaz de causar resposta de sobressalto, esses diferem entre si na intensidade de 75 dB contra, no geral, a de 100 dB (DE OLIVEIRA; REIMER; BRANDÃO, 2006). Além disso, o som aqui utilizado é um tom puro enquanto o utilizado para o sobressalto é um ruído branco (DE OLIVEIRA; REIMER; BRANDÃO, 2006). No entanto, não podemos descartar que o estímulo sonoro seja capaz de induzir a cinesia paradóxica, já que na literatura, a estimulação elétrica de regiões envolvidas no processamento de estímulos sonoros (colículo inferior), considerada aversiva, foi capaz de induzir a cinesia paradóxica em ratos (MELO-THOMAS; THOMAS, 2015). Por outro lado, é possível que a influência do estímulo sonoro sobre a catalepsia não seja decorrente de aversividade, considerando evidências de que estímulos sonoros familiares são capazes de melhorar a movimentação em pacientes com DP (SACKS, 1973; RUBINSTEN; GILADI; HAUSDORFF, 2002; ARIAS; CUDEIRO, 2008) e que ratos expostos a um estímulo ultrassônico de 50 kHz, considerado atrativo, apresentaram quebra da catalepsia induzida por haloperidol (TONELLI et al., 2018). Dessa forma, podemos hipotetizar que o estímulo sonoro aqui utilizado pode não possuir características motivacionais capazes de induzir o fenômeno da cinesia paradóxica.

Da mesma forma, a exposição ao estímulo luz, com 1 ou 20 s de duração, no momento do teste, não causou diminuição significativa no tempo de catalepsia, em comparação com o próprio grupo na linha de base (sem exposição ao estímulo) ou em relação ao grupo não estimulado no teste. Os resultados aqui apresentados, ao contrário do que era esperado, indicam que uma luz de 100 lux não é eficiente em romper o estado de imobilidade, de modo que o estímulo utilizado pode ter sido pouco aversivo ou não aversivo. Nesse sentido, deve-se considerar que o estímulo luminoso é frequentemente utilizado como estímulo condicionado, sendo poucos os estudos que utilizam apenas a luz como estímulo aversivo a fim de desencadear uma resposta inata do rato (CASSADAY; THUR, 2015; DE OLIVEIRA; REIMER; BRANDÃO, 2006; DE OLIVEIRA et al., 2017; PEZZE et al., 2016). Quando comparamos o estímulo aqui utilizado com o estímulo luminoso utilizado no teste de switch-off induzido pela luz, em que o rato cruza de um compartimento de uma caixa para outro visando reduzir a exposição ao estímulo (REIS et al., 2004; SAITO; BRANDÃO, 2016), esses diferem entre si na intensidade de 120 lux contra a de 100 lux. Além disso, é possível que a magnitude da aversividade desencadeada pela luz seja dependente das condições em que o animal está exposto, como a quantidade de luz apresentada e o local em que o experimento está sendo

realizado (SAITO; BRANDÃO, 2016). Dessa forma, não podemos descartar que estímulos visuais sejam capazes de induzir a cinesia paradóxica, já que diversos relatos clínicos apontam que objetos/pessoas em movimento e dicas visuais são capazes de eliciar o movimento repentino em pacientes parkinsonianos (GLICKSTEIN; STEIN, 1991; JANKOVIC, 2008). Sendo assim, possivelmente o estímulo luminoso aqui utilizado não possui características motivacionais suficientes para alterar a catalepsia.

Por outro lado, a exposição ao choque nas patas foi capaz de reduzir significativamente o tempo da catalepsia em comparação com o próprio grupo na linha de base (sem exposição ao estímulo) e de forma marginalmente significativa ($p = 0,051$) em relação ao grupo não estimulado no teste. Tal resultado está de acordo com nossa hipótese inicial de que a apresentação breve do choque durante o teste de catalepsia seria capaz de romper o estado de imobilidade, induzindo o fenômeno da cinesia paradóxica. Além disso, esse resultado está de acordo com trabalho anterior, que também demonstrou a quebra do estado cataléptico no momento da aplicação de choques nas patas, em comparação com a linha de base (WAKU; DE OLIVEIRA, 2018).

No experimento III, utilizamos os testes de medo condicionado ao som e à luz como estimulação aversiva. A intensidade de aplicação e a duração dos estímulos foram mantidas, já que os estímulos luz e som, com duração de 20 s, não foram capazes de romper ou atenuar a catalepsia no experimento II. Dessa forma, esperávamos que ao serem pareados com choques, a luz e o som adquirissem propriedades aversivas capazes de romper ou ao menos atenuar a catalepsia. Na fase de treino, para os grupos que passaram pelo condicionamento à luz, os resultados apontam que o medo condicionado foi estabelecido para o grupo que foi submetido ao treino com apresentações de luz e de choques de forma pareada. Nesse grupo, o tempo de congelamento no final do treino foi significativamente maior do que o do grupo não pareado. Tais resultados estão de acordo com nossa hipótese inicial e com trabalhos realizados anteriormente em nosso laboratório (ZAPPAROLI, 2017; DE VITA et al., 2021). Na fase de teste, quando os grupos foram reexpostos ao estímulo luz sem a presença de choques, apenas o grupo pareado-luz apresentou redução significativa no tempo de catalepsia em comparação ao resultado da linha de base (sem exposição ao estímulo). Tais resultados estão de acordo com nossa hipótese de que a reexposição breve à luz-CS durante o teste de catalepsia seria capaz de romper o estado de imobilidade, similar ao fenômeno da cinesia paradóxica observado em pacientes com DP. Para o grupo pareado luz, esse resultado indica que o estímulo inicialmente neutro (luz), ao ser pareado com o estímulo incondicionado aversivo (choque), se tornou um estímulo aversivo condicionado capaz de romper a catalepsia. Para o grupo não pareado-luz os

resultados encontrados estão de acordo com a hipótese inicial de forma que era esperado que a associação CS-US não se estabelecesse e, assim, que a luz não adquirisse propriedades aversivas capazes de atenuar a catalepsia no momento do teste. Retornando para a análise do congelamento, entretanto, podemos observar que o tempo de congelamento também foi alto para o grupo não pareado-luz, o que sugere alguma generalização. Uma possível melhoria poderia ser alcançada alterando-se o protocolo do grupo não pareado, modificando o tempo dos intervalos entre as aplicações em experimentos futuros, por exemplo.

Em relação ao medo condicionado ao som, na fase de treino, os resultados apontam problemas no protocolo experimental utilizado, uma vez que o tempo de congelamento não diferiu estatisticamente entre o grupo que recebeu o choque pareado com som e o grupo que recebeu som e choque de forma intercalada. Tais resultados são contrários a hipótese inicial, já que era esperado que o grupo pareado-som apresentasse tempo de congelamento significativamente maior do que o grupo não pareado-som. A ausência de diferença significativa para o congelamento entre os grupos pode ser considerada uma limitação do presente estudo. Foi a primeira vez que tal protocolo foi testado em nosso laboratório, ao passo que o protocolo do medo condicionado a luz já havia sido padronizado, considerando o tempo de habituação do animal ao ambiente das sessões, condições de luminosidade e ruído deste ambiente, o número e tempo de apresentação do estímulo condicionado, além dos intervalos entre suas apresentações (ZAPPAROLI, 2017; DE VITA et al., 2021). Assim, um estudo de padronização pode ser necessário para que futuros experimentos usando o protocolo de medo condicionado ao som possam ser realizados. Na fase de teste, quando os grupos foram reexpostos ao estímulo som sem a presença de choques, não houve alteração significativa no tempo de catalepsia no momento em que o estímulo foi apresentado, em comparação com a linha de base. Esses resultados são similares aos observados no experimento II, em que o estímulo som incondicionado não foi capaz de romper ou atenuar a catalepsia. Desta forma, não é possível concluir se não houve aprendizagem associativa em nenhum dos grupos suficiente para induzir alterações na catalepsia ou se, apesar da aprendizagem, o som-CS não é capaz de romper a catalepsia. Novos estudos são necessários para uma melhor compreensão da influência do medo condicionado ao som sobre a catalepsia.

De maneira geral, os resultados apresentados no presente estudo indicam ser possível reduzir a catalepsia quando o estímulo aversivo incondicionado choque ou o estímulo aversivo condicionado luz são apresentados durante a realização do teste de catalepsia. Tais resultados sugerem validade de face para um modelo animal para cinesia paradóxica utilizando a exposição imediata a esses estímulos aversivos. Na clínica, a cinesia paradóxica é um fenômeno

em que apesar dos sintomas motores graves, pacientes são capazes de realizar movimentos repentinos e até mesmo precisos, em face de uma situação aversiva imediata, como um perigo iminente (GLICKSTEIN; STEIN, 1991; JANKOVIC, 2008). De fato, o medo e a ansiedade motivam comportamentos que visam reduzir perigos potenciais para o indivíduo, como excitação e comportamentos de fuga (BRANDÃO, 2004). Sendo assim, a exposição imediata a estimulação aversiva foi capaz de desencadear respostas motoras repentinas, similar ao que se pode observar quando pacientes com DP são expostos a situações que geram emoções intensas como o medo (GLICKSTEIN; STEIN, 1991; JANKOVIC, 2008).

Considerando que a DP tem como característica fisiopatológica chave a deficiência de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal (DICKSON, 2012; STANDAERT; GALANTER, 2009), uma possível hipótese é que o sistema dopaminérgico contribua para o fenômeno da cinesia paradóxica, considerando que os mecanismos dopaminérgicos participam da regulação de respostas adaptativas a situações aversivas (BRANDÃO et al., 2003, 2015; DE OLIVEIRA et al., 2014). No entanto, evidências de modelos animais certamente parecem favorecer um mecanismo não dopaminérgico para o fenômeno da cinesia paradóxica. De fato, foi demonstrado que ratos catalépticos através da administração de 6-hidroxidopamina e subsequentemente tratados com haloperidol, continuaram exibindo o comportamento de nado quando colocados em um tanque de água profunda e de escape quando colocados em um banho de gelo em águas rasas (KEEFE et al., 1989), apontando para o envolvimento de outros circuitos, que não os dopaminérgicos, nesse fenômeno. Em acordo com essa hipótese, evidências demonstraram que a catalepsia induzida pelo haloperidol é reduzida pela microinjeção de antagonistas NMDA (N-Metil-D-Aspartato) no colículo inferior, desencadeando respostas defensivas como estado de alerta, congelamento e fuga (MELO et al., 2010). Ademais, a estimulação encefálica profunda do colículo inferior é capaz de temporariamente interromper a catalepsia induzida pelo haloperidol (MELO-THOMAS; THOMAS, 2015). Dessa forma, diversos achados indicam que o colículo inferior pode ser um alvo relevante para manipulações visando um melhor entendimento da cinesia paradóxica (MELO et al., 2010; MELO-THOMAS; THOMAS, 2015). Por fim, levando em consideração que o colículo inferior é parte do sistema encefálico mediador de estados aversivos (GRAEFF, 1990; BRANDÃO; MELO; CARDOSO, 1993), seria possível sugerir que a exposição aos estímulos choques nas patas e luz-CS levaram à ativação dessa região, rompendo a catalepsia.

Em suma, os resultados obtidos indicam que apenas estímulos aversivos específicos são capazes de induzir a cinesia paradóxica, ao passo que os outros estímulos não parecem ter

efeitos importantes para esse fenômeno. Assim, pontua-se a necessidade de mais investigações nessa linha para melhor entendimento da cinesia paradóxica e desenvolvimento de um modelo animal apropriado para seu estudo.

5 CONCLUSÕES

- A catalepsia induzida por haloperidol como modelo animal para parkinsonismo tem sido usada rotineiramente e com sucesso, sendo empregada para obtenção de um melhor entendimento da neurobiologia subjacente ao parkinsonismo e, principalmente, na busca e desenvolvimento de novas terapias para DP.
- A administração sistêmica de haloperidol, nas doses de 1 ou 2 mg/kg, afeta a atividade motora em ratos, induzindo catalepsia. A catalepsia é reduzida com a exposição imediata ao estímulo aversivo incondicionado choque e a uma luz previamente associada à apresentação de choques nas patas, mas não com exposição a uma luz de 100 lux incondicionada ou a um som de 75 dB incondicionado ou condicionado.
- A exposição imediata a diferentes estímulos aversivos condicionados e incondicionados sugere, de maneira geral, que o efeito sobre a catalepsia induzida por haloperidol é dependente da modalidade/intensidade dos estímulos utilizados. Tais resultados também apontam para a validade de face de um modelo animal para estudo da cinesia paradóxica que utilize a exposição a estímulos aversivos imediatos para romper a catalepsia induzida por haloperidol.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAMIR, Y.K. et al. Evaluation of protective role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist against Parkinson's model(s) in rat. **International Journal of Green Pharmacy**, v.11, p.803-808, 2017.
- ABDEL-SALAM, O.M.E. et al. Effects of Cannabis sativa extract on haloperidol-induced catalepsy and oxidative stress in the mice. **EXCLI Journal**, 11,45-58, 2012.
- ABDEL-SALAM, O.M.E.; BAIUOMY, A.R. Effect of different drugs influencing monoamine neurotransmission on haloperidol-induced catalepsy in mice. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v.37, p.333-338, 2007.
- ACUÑA-LIZAMA, M.M. et al. Caffeine has greater potency and efficacy than theophylline to reverse the motor impairment caused by chronic but not acute interruption of striatal dopaminergic transmission in rats. **Neuropharmacology**, v.70, p. 51-62, 2013.
- ADEDEJI, H.A.; ISHOLA, I.O.; ADEYEMI, O.O. Novel action of metformin in the prevention of haloperidol-induced catalepsy in mice: Potential in the treatment of Parkinson's disease? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.48, p.245-251, 2014.
- AGHASADEGHI, M.R. et al. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Compound 11b Improves Haloperidol-Induced Catatonia by Enhancing the Striatum Dopaminergic Neurotransmission. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v.11, p.339-345, 2012.
- AHEMAD. R.S. et al. Effect of Hydro-Alcoholic Root Extract of ardistachys Jatamansi on Haloperidol Induced Parkinsonism in Wistar Rats. **Pharmacologyonline**, v.2, p.1145-1154, 2009.
- AHMADI, S.A.; SABAHI, M.M.; HADDADI, R. The preventive/protective effect of testosterone on haloperidol-induced extrapyramidal disorders in male rats. **Journal of Babol University of Medical Sciences**, p.20, v.55-62, 2018.
- AHMADI, S.A.; SABAHI, M.; HADDADI, R. The effect of acute and repeated administration of buspirone, 8-OHDPAT and fluoxetine on haloperidol-induced extrapyramidal symptoms. **Neuropsychopharmacol Hung**, v.21, p.59-68, 2019.
- ALBERICO, S.L.; CASSELL, M.D.; NARAYANAN, N.S. The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. **Basal Ganglia**, v.5, p.51-55, 2015.
- ALVAREZ-CERVERA, F.J. et al. A novel automated rat catalepsy bar test system based on a RISC microcontroller. **Journal of Neuroscience Methods**, v.146, p.76-83, 2005.

- ANTELMAN, S.M. et al. Behavioral effects of a single neuroleptic treatment grow with the passage of time. **Brain Research**, v.385, p.58-67, 1986.
- ANTKIEWICZ-MICHALUK, L. et al. Antidopaminergic effects of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and salsolinol. **Journal of Neural Transmission**, v.107, p.1009-1019, 2000.
- ARAKI, T. et al. Nitric oxide synthase inhibitors cause motor deficits in mice. **European Neuropsychopharmacology**, v.11, p.125-133, 2001.
- ARDASHOV, O.V. et al. Highly Potent Activity of (1R, 2R, 6S)-3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in Animal Models of Parkinson's Disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.54, p.3866-3874, 2011.
- ARDAYFIO, P.A. et al. Pitx3-Deficient Aphakia mice display unique behavioral responses to psychostimulant and antipsychotic drugs. **Neuroscience**, v.166, p.391-396, 2010.
- ARIAS P.; CUDEIRO, J. Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. **Experimental Brain Research**, v.186, p.589-601, 2008.
- ATACK, J.R. et al. JNJ-40255293, a Novel Adenosine A2A/A1 Antagonist with Efficacy in Preclinical Models of Parkinson's Disease. **ACS Chemical Neuroscience**, v.5, p. 1005-1019, 2014.
- AZAM, F. et al. Structure-Based Design, Synthesis and Molecular Modeling Studies of Thiazolyl Urea Derivatives as Novel Anti-Parkinsonian Agents. **Medicinal Chemistry**, v.8, p.1057-1068, 2012.
- AZAM, F. et al. Design, synthesis and anti-Parkinsonian evaluation of 3-alkyl/aryl-8-(furan-2-yl)thiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine-2(3H)-thiones against neuroleptic-induced catalepsy and oxidative stress in mice. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v.25, p.818-826, 2010.
- AZAM, F. Synthesis of some urea and thiourea derivatives of naphtha[1,2-d]thiazol-2-amine as anti-Parkinsonian agents that cause neuroprotection against haloperidol-induced oxidative stress in mice. **Medicinal Chemistry Research**, v.18, p.287-308, 2009.
- AZAM, F.; ALKSKAS, I.A.; AHMED, M.A. Synthesis of some urea and thiourea derivatives of 3-phenyl/ethyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidine and their antagonistic effects on haloperidol-induced catalepsy and oxidative stress in mice. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.44, p.3889-3897, 2009.
- AZAM, F. et al. Neuroprotective effect of naphtha[1,2-d]thiazol-2-amine in an animal model of Parkinson's disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v.23, p.808-817, 2009.

- BANERJEE, A. et al. Imidazopyridazinones as novel PDE7 inhibitors: SAR and in vivo studies in Parkinson's disease model. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.22, p.6286-6291, 2012.
- BARODIA, S.K. et al. Novel 8-(furan-2-yl)-3-benzyl thiazolo [5,4-e][1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidine-2(3H)-thione as selective adenosine A2A receptor antagonist. **Neuroscience Letters**, v.488, p.1-5, 2011.
- BARRÉ-SINOUSSE, F.; MONTAGUTELLI, X. Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. **Future Science OA**, v.1, FSO63, 2015.
- BARROCA, N.C.B. et al. Influence of aversive stimulation on haloperidol-induced catalepsy in rats. **Behavioural Pharmacology**, v.30, p. 229-238, 2019.
- BASU, S. et al. Discovery of Potent and Selective A2A Antagonists with Efficacy in Animal Models of Parkinson's Disease and Depression. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v.8, p.835-840, 2017.
- BATEUP, H.S. et al. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.107, p.14845-14850, 2010.
- BELZUNG, C.; LEMOINE, M. Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. **Biology of Mood & Anxiety Disorders**, v.1, p.1-14, 2011.
- BENNOUAR, K.E. et al. Synergy between l-DOPA and a novel positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor 4: Implications for Parkinson's disease treatment and dyskinesia. **Neuropharmacology**, v.66, p.158-169, 2013.
- BERARDELLI, A. et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain**, v.124, p. 2131-46, 2001.
- BETARBET, R.; SHERER, T.B.; GREENAMYRE, J.T. Animal models of Parkinson's disease. **Bioessays**, v.24, p. 308-318, 2002.
- BEURRIER, C. Electrophysiological and behavioral evidence that modulation of metabotropic glutamate receptor 4 with a new agonist reverses experimental parkinsonism. **FASEB Journal**, v.21, p.3619-3628, 2009.
- BHANGALE, J.O.; ACHARYA, S.R. Anti-Parkinson Activity of Petroleum Ether Extract of *Ficus religiosa* (L.) Leaves, **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v.16, p.1-9, 2016.

- BHATTAMISRA, S.K. et al. Nose to brain delivery of rotigotine loaded chitosan nanoparticles in human SH-SY5Y neuroblastoma cells and animal model of Parkinson's disease. **International Journal of Pharmaceutics**, v.579, 119148, 2020.
- BLASZCZYK, J.W. Nigrostriatal interaction in the aging brain: new therapeutic target for Parkinson's disease. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v.77, p.106-112, 2017.
- BJÖRKLUND, A.; DUNNETT, S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. **Trends in Neurosciences**, v.30, p. 194-202, 2007.
- BOLLES, R.C.; FANSELOW, M.S. A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. **Behavioural and Brain Sciences**, v. 3, p. 291–301, 1980.
- BOLLINGER, S.R. et al. Discovery, Structure-Activity Relationship, and Biological Characterization of a Novel Series of 6-((1H-Pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-benzo[d]isothiazole-3-carboxamides as Positive Allosteric Modulators of the Metabotropic Glutamate Receptor 4 (mGlu4). **Journal of Medicinal Chemistry**, v.62, p.342-358, 2019.
- BOURIN, M; HASCOET, M. The mouse light/dark box test. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, p. 55–65, 2003.
- BRADLEY, S.R. et al. Activation of Group II Metabotropic Glutamate Receptors Inhibits Synaptic Excitation of the Substantia Nigra Pars Reticulata. **Journal of Neuroscience**, v.20, p.3085-3094, 2000.
- BRANDÃO, M.L. et al. Defense reaction induced by microinjections of bicuculline into the inferior colliculus. **Physiology & Behavior**, v. 44, p. 361–365, 1988.
- BRANDÃO, M.L.; MELO, L.L.; CARDOSO, S.H. Mechanisms of defense in the inferior colliculus. **Behavioural Brain Research**, v.58, p. 49–55, 1993.
- BRANDÃO, M.L. et al. Neural organization of different types of fear: implications for the understanding of anxiety. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.25, p.36-41, 2003.
- BRANDÃO, M.L. **As bases biológicas do comportamento: introdução à neurociência**. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, 2004, p. 223.
- BRANDÃO, M.L. et al. Gabaergic regulation of the neural organization of fear in the midbrain tectum. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, p. 1299–1311, 2005.
- BRANDÃO, M.L. et al. Dual role of dopamine D(2)-like receptors in the mediation of conditioned and unconditioned fear. **FEBS Letters**, v.589, p.3433-3437, 2015.
- BRANDÃO, M.L.; COIMBRA, N.C. Understanding the role of dopamine in conditioned and unconditioned fear. **Reviews in the Neurosciences**, v.30, p.325-337, 2018.

- BREYSSE, N. et al. Chronic But Not Acute Treatment with a Metabotropic Glutamate 5 Receptor Antagonist Reverses the Akinetic Deficits in a Rat Model of Parkinsonism. **The Journal of Neuroscience**, v.22, p. 5669-5678, 2002.
- CANNELLA, M. et al. Changes in the expression of genes encoding for mGlu4 and mGlu5 receptors and other regulators of the indirect pathway in acute mouse models of drug-induced parkinsonism. **Neuropharmacology**, 95, 50-58, 2015.
- CATANIA, A.C. **Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição**. Tradução de Deisy das Graças de Souza et al. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, p. 467, 1999.
- CASSADAY, H.J; THUR, K.E. Intraperitoneal sertraline and fluvoxamine increase contextual fear conditioning but are without effect on overshadowing between cues. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 129, p. 111–115,2015.
- CELORRIO, M. et al. Fatty acid amide hydrolase inhibition for the symptomatic relief of Parkinson's disease. **Brain, Behavior and Immunity**, v.57, p.94-105, 2016.
- CELORRIO, M. et al. GPR55: A therapeutic target for Parkinson's disease? **Neuropharmacology**, 125, 319-332, 2017.
- CHARVIN, D. et al. Discovery, Structure–Activity Relationship, and Antiparkinsonian Effect of a Potent and Brain-Penetrant Chemical Series of Positive Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor 4. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.60, p. 8515-8537, 2017.
- CHAGAS, M.H.N. et al. Does the association between anxiety and Parkinson's disease really exist? **Current psychiatry reviews**, v. 5, n. 1, p. 29-36, 2009.
- CHAUDHARY, P.; DHANDE, S. Evaluation of anti-Parkinson's activity of ethanolic extract of *Tridax procumbens* (Asteraceae). **Indian Journal of Natural Products and Resources**, v.11, p.9-17, 2020.
- CHITRA, V. et al. Effect of hydroalcoholic extract of *Achyranthes aspera* on haloperidol induced parkinson's disease in wistar rats. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v.10, p.318-321, 2017.
- CHIU, S.; PAULOSE, C.S.K.; MISHRA, R. Effect of L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (PLG) on neuroleptic-induced catalepsy and dopamine/neuroleptic receptor bindings. **Peptides**, v.2, p.105-111, 1981.
- CHOPDE, C.T. et al. Glucocorticoids attenuate haloperidol induced catalepsy through adrenal catecholamines. **Journal of Neural Transmission**, v.102, p.47-54, 1995.
- CIUCCI, M.R.; CONNOR, N.P. Dopaminergic influence on rat tongue function and limb movement initiation. **Experimental Brain Research**, v.194, p.587-596, 2009.

- CIVELLI, O.; BUNZOW, J.R.; GRANDY, D.K. Molecular diversity of the dopamine receptors. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 32, p. 281-307, 1993.
- CLARK, C.A.; SACREY, L.A.; WHISHAW, I.Q. Righting elicited by novel or familiar auditory or vestibular stimulation in the haloperidol-treated rat: rat posturography as a model to study anticipatory motor control. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 182, n. 2, p. 266–271, 2009.
- COLLINS, L.E. et al. The novel adenosine A(2A) antagonist Lu AA47070 reverses the motor and motivational effects produced by dopamine D2 receptor blockade. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 100(3), 498-505, 2012.
- COLOMBO, A.C. et al. Dopaminergic mechanisms underlying catalepsy, fear and anxiety: Do they interact? **Behavioural Brain Research**, v. 257, p. 201-207, 2013.
- CORTÉS, M. et al. CK2 oppositely modulates L-DOPA-induced dyskinesia via striatal projection neurons expressing D1 or D2 receptors. **The Journal of Neuroscience**, v.37, p.11930-11946, 2017.
- COSTAIN, W.J. et al. Modulatory effects of PLG and its peptidomimetics on haloperidol-induced catalepsy in rats. **Peptides**, v.20, p.761-767, 1999.
- CRAWLEY, J.N.; GOODWIN, F.K. Preliminary report of a simple animal behavior for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 13, p. 167-70, 1980.
- DAGAEV, S.G. et al. Effect of M2 Muscarinic Receptor Blockade in Rats with Haloperidol-Produced Catatonic Syndrome. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v.137, p.468-470, 2004.
- DANYSZ, W. et al. Are NMDA antagonistic properties relevant for antiparkinsonianlike activity in rats? - Case of amantadine and memantine. **Journal of Neural Transmission**, v.7, p. 155-166, 1994.
- DARBAKY, Y. et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. **European Journal of Neuroscience**, v.18, p.951-956, 2003.
- DAR, P.A. et al. Catalepsy, A Scientific Model For Exploring Unani Herbs Having Possible Specificity for Different Neurotransmitters: A Review. **American Journal of Pharmatech research**, 2(6), 177-186, 2012.
- DAWSON, T.M.; KO, H.S.; DAWSON, V.L. Genetic Animal Models of Parkinson's Disease, **Neuron**, v.66, p.646-661, 2010.

- DEKUNDY, A. et al. Effects of group I metabotropic glutamate receptors blockade in experimental models of Parkinson's disease. **Brain Research Bulletin**, v.69, p.318-326, 2006.
- DELFS, J.M. et al. Unilateral nigrostriatal lesions induce a bilateral increase in glutamate decarboxylase messenger RNA in the reticular thalamic nucleus. **Neuroscience**, v.71, p. 383-95, 1996.
- DENAYER, T.; STOHR, T.; ROY, M.V. Animal models in translational medicine: Validation and prediction. **New Horizons in Translational Medicine**, v. 2, p. 5-11, 2014.
- DE OLIVEIRA, A.R.; REIMER, A.E.; BRANDÃO, M.L. Dopamine D2 receptor mechanisms in the expression of conditioned fear. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 104, p. 102-111, 2006.
- DE OLIVEIRA, A.R.; REIMER, A.E.; BRANDÃO, M.L. Role of dopamine receptors in the ventral tegmental area in conditioned fear. **Behavioral Brain Research**, v.199, 271-277, 2009.
- DE OLIVEIRA, A.R. et al. Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. **Neurobiology of Learning and Memory**, v.95, p.37-45, 2011.
- DE OLIVEIRA A.R. et al. Dopamine D2-like receptors modulate unconditioned fear: role of the inferior colliculus. **PLoS ONE**, v.9, e104228, 2014.
- DE OLIVEIRA, A.R. et al. Dopamine D2-like receptors modulate freezing response, but not the activation of HPA axis, during the expression of conditioned fear. **Experimental Brain Research**, v. 235, p. 429-436, 2017.
- DE RYCK, M.; TEITELBAUM, P. Morphine catalepsy as an adaptive reflex state in rats. **Behavioral Neuroscience**, v.98, p.243-261, 1984.
- DE RYCK, M.; SCHALLERT, T.; TEITELBAUM, P. Morphine versus haloperidol catalepsy in the rat; a behavioural analysis of postural support mechanisms. **Brain Research**, v.201, p.143-172, 1980.
- DE VITA, M.V. et al. Dopamine D2 receptors in the expression and extinction of contextual and cued conditioned fear in rats. **Experimental Brain Research**, 2021, in press.
- DICKSON, D.W. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.2, p.1-15, 2012.

- DHINGRA, D.; GAHALAIN, N. Amelioration of haloperidol-induced orofacial dyskinesia and catalepsy by ellagic acid in rats. **International Journal of Ayurveda and Pharma Research**, v.7, p.222-227, 2016.
- DISSANAYAKA, N.N.W. et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. **Movement Disorders**, 25, 838–45, 2010.
- DISSANAYAKA, N.N.W. et al. Disease-specific anxiety symptomatology in Parkinson's. **International Psychogeriatrics**, v. 28, p. 1153–1163, 2016.
- DUTY, S.; JENNER, P. "Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease." **British Journal of Pharmacology**, v. 164, p. 1357–1391, 2011.
- EAST, S.P. et al. An orally bioavailable positive allosteric modulator of the mGlu4 receptor with efficacy in an animal model of motor dysfunction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.20, p.4901-4905, 2010.
- EGAN, M.F.; FERGUSON, J.N.; HYDE, T.M. Effects of chronic naloxone administration on vacuous chewing movements and catalepsy in rats treated with long-term haloperidol decanoate. **Brain Research Bulletin**, v.38, p.355-363, 1995.
- EL YACOUBI, M. et al. Adenosine A2A receptor knockout mice are partially protected against drug-induced catalepsy. **Neuroreport**, 12, 983-986, 2001.
- ENGELHARDT, K.A. et al. Haloperidol-induced catalepsy is ameliorated by deep brain stimulation of the inferior colliculus. **Scientific Reports**, v.8, 2216, 2018.
- EROSA-RIVERO, H.B. et al. The potency and efficacy of anticholinergics to inhibit haloperidol-induced catalepsy in rats correlates with their rank order of affinities for the muscarinic receptor subtypes. **Neuropharmacology**, v.81, p.176-187, 2014.
- FATHI-MOGHADDAM, H. et al. The Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor, the Compound 11b Improves Haloperidol Induced Catatonia by Enhancing the Striatum Dopaminergic Neurotransmission. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v.9, p.387-393, 2010.
- FENDT, M.; FANSELOW, M.S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.23, p.743-760, 1999.
- FIELD, E.F.; WHISHAW, I.Q.; PELLIS, S.M. Sex differences in catalepsy: evidence for hormone-dependent postural mechanisms in haloperidol-treated rats. **Behavioral Brain Research**, v.109, p.207-212, 2000.
- FINK-JENSEN, A. et al. Antipsychotic-induced catalepsy is attenuated in mice lacking the M4 muscarinic acetylcholine receptor. **European Journal of Pharmacology**, v.656, p.39-44, 2011.

- FRANK, S.T.; SCHMIDT, W.J. Burst activity of spiny projection neurons in the striatum encodes superimposed muscle tetani in cataleptic rats. **Experimental Brain Research**, v.152, p.519-522, 2003.
- FOWLER, S.C.; MORTELL, C. Low doses of haloperidol interfere with rat tongue extensions during licking: A quantitative analysis. **Behavioral Neuroscience**, v.106, p.386-395, 1992.
- FERGER, B. et al. Continuous dopaminergic stimulation by pramipexole is effective to treat early morning akinesia in animal models of Parkinson's disease: A pharmacokinetic-pharmacodynamic study using in vivo microdialysis in rats. **Synapse**, v.64, p.533-541, 2010.
- GAMBER, K.M. Animal Models of Parkinson's Disease: New Models provide greater translational and predictive value. **Biotechniques**, v.61, p.210-211, 2018.
- GARCIA, A.M.B.; CARDENAS, F.P; MORATO, S. Effect of different illumination levels on rat behavior in the elevated plus-maze. **Physiology & Behavior**, v.85, p.265-270, 2005.
- GIRDHARI, L.G.; AVTAR, C.R. Synergistic effect of Withania somnifera dunal and L-dopa in the inhibition of haloperidol-induced catalepsy in mice. **Pharmacognosy**, v.5, p.46-50, 2009.
- GLICKSTEIN, M.; STEIN, J. Paradoxical movement in Parkinson's disease. **Trends Neuroscience**, v. 14, p. 480-482, 1991.
- GMIRO, V.E.; SERDYUK, S.E.; VESELKINA, O.S. Comparison of Pharmacological Potency and Safety of Glutamate Blocker IEM-1913 and Memantine. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v.160, p.68-71, 2015.
- GOLDEN, J.P. et al. Dopamine-dependent compensation maintains motor behavior in mice with developmental ablation of dopaminergic neurons. **The Journal of Neuroscience**, v.33, p.17095-17107, 2013.
- GOLDSTEIN, M.; DEUTCH, A.Y. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. **The FASEB Journal**, v. 6, n. 7, p. 2413-2421, 1992.
- GOŁEMBIOWSKA, K. et al. Effect of adenosine A2A receptor antagonists on L-DOPA-induced hydroxyl radical formation in rat striatum. **Neurotoxicity Research**, v.15, p.155-166, 2009.
- GOMES, F.V.; DEL BEL, E.A.; GUIMARÃES, F.S. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT1A receptor activation in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.46, p.43-47, 2013.
- GÓNGORA-ALFARO, J.L. et al. Long-lasting resistance to haloperidol-induced catalepsy in male rats chronically treated with caffeine. **Neuroscience Letters**, v.463, p.210-214, 2009.

- GONZÁLEZ-LUGO, O.E. et al. Synergism of theophylline and anticholinergics to inhibit haloperidol-induced catalepsy: A potential treatment for extrapyramidal syndromes. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.34, p.1465-1471, 2010.
- GOUDET, C. et al. A novel selective metabotropic glutamate receptor 4 agonist reveals new possibilities for developing subtype selective ligands with therapeutic potential. **FASEB Journal**, v.26, p.1682-1693, 2012.
- GRAEFF, F. G. Brain defense systems and anxiety. In: Burrows GD, Roth M, Noyes R, editors. *The neurobiology of anxiety, Handbook of anxiety*. New York: Elsevier, 1990. v. 3, p. 307-54.
- GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES F.S.; ZUARDI, A.W. Medicamentos antipsicóticos. In: GRAEFF, F.G., GUIMARÃES F.S. **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 69-91.
- GRECO, B. et al. Metabotropic glutamate 7 receptor subtype modulates motor symptoms in rodent models of Parkinson's disease. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 332, n. 3, p. 1064–1071, 2010.
- GREENBAUM, L. et al. Alteration in RGS2 expression level is associated with changes in haloperidol induced extrapyramidal features in a mutant mouse model. **European Neuropsychopharmacology**, v.22, p. 379-386, 2012.
- GUPTA, B.K. et al. Attenuation of Oxidative Damage by Coenzyme Q10 Loaded Nanoemulsion Through Oral Route for the Management of Parkinson's Disease. **Rejuvenation Research**, v.21, p.232-248, 2017.
- HAMADJIDA, A. Nefazodone reduces dyskinesia, but not psychosis-like behaviours, in the parkinsonian marmoset. **Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v.391, p.1339-1345, 2018.
- HAGINO, Y. et al. Involvement of Cholinergic System in Hyperactivity in Dopamine-Deficient Mice. **Neuropsychopharmacology**, v.40, p.1141-1150, 2015.
- HARAGUCHI, K. et al. Catalepsy induced by manidipine, a calcium channel blocker, in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.48, p.429-432, 1996.
- HARAGUCHI, K. et al. Prediction of Drug-Induced Catalepsy Based on Dopamine D1, D2, and Muscarinic Acetylcholine Receptor Occupancies. **Drug Metabolism and Disposition**, v.25, p.675-684, 1997.

- HARTGRAVES, S.L.; KELLY, P.H. Role of mesencephalic reticular formation in cholinergic-induced catalepsy and anticholinergic reversal of neuroleptic-induced catalepsy. **Brain Research**, v.307, p.47-54, 1984.
- HILLE, C.J. et al. Antiparkinsonian Action of a δ Opioid Agonist in Rodent and Primate Models of Parkinson's Disease. **Experimental Neurology**, v.172, p.189-198, 2001.
- HIMORI, N. 3-O-Methyldopa Attenuates the Effects of Madopar on the Haloperidol Induced Cataleptic Behavior and the Locomotor Activity in the Mouse. **Pharmacology**, v.48, p.226-233, 1994.
- HODGSON, R.A. et al. Characterization of the Potent and Highly Selective A2A Receptor Antagonists Preladenant and SCH 412348 [7- [2- [4- Models of Movement Disorders and Depression. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.330, p.294-303, 2009.
- HORNYKIEWICZ, O. Dopamine in the basal ganglia: its role and therapeutic implications (including the clinical use of L-DOPA). **British Medical Bulletin**, v. 29, p. 172–178, 1973.
- HYDE, T.M. et al. Persistent catalepsy associated with severe dyskinesias in rats treated with chronic injections of haloperidol decanoate. **Psychopharmacology**, v.118, p.142-149, 1995.
- IDERBERG, H. et al. NLX-112, a novel 5-HT 1A receptor agonist for the treatment of l-DOPA-induced dyskinesia: Behavioral and neurochemical profile in rat. **Experimental Neurology**, v.271, p.335-350, 2015a.
- IDERBERG, H. et al. Pharmacological stimulation of metabotropic glutamate receptor type 4 in a rat model of Parkinson's disease and l-DOPA-induced dyskinesia: Comparison between a positive allosteric modulator and an orthosteric agonist. **Neuropharmacology**, v.95, p.121-129, 2015b.
- INGALE, S.P.; KASTURE, S.B. Protective effect of standardized extract of Passiflora incarnata flower in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Ancient Science of Life*, 36(4), 200-206, 2017.
- INVERNIZZI, R.W.; GARAVAGLIA, C.; SAMANIN, R. The alpha2-adrenoceptor antagonist idazoxan reverses catalepsy induced by haloperidol in rats independent of striatal dopamine release: role of serotonergic mechanisms. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v.28, p.872-879, 2002.
- IONOV, I.D.; PUSHINSKAYA, I.I. Somatostatin antagonist induces catalepsy in the aged rat. **Psychopharmacology**, v.227, p.273-276, 2013.

- IONOV, I.D.; SEVERTSEV, N.N. Somatostatin antagonist potentiates haloperidol-induced catalepsy in the aged rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.103, p. 295-298, 2012a.
- IONOV, I.D.; SEVERTSEV, N.N. Histamine and haloperidol-induced catalepsy in aged mice: differential responsiveness to L-DOPA. **Psychopharmacology**, 223(2), 191-197, 2012b.
- IONOV, I.D. et al. Cyclosomatostatin- and haloperidol-induced catalepsy in Wistar rats: Differential responsiveness to sleep deprivation. **Neuroscience Letters**, 684, 72-77, 2018.
- ITTIYAVIRA, S.P.; RUBY, R. Effect of hydro-alcoholic root extract of *Plumbago zeylanica* l alone and its combination with aqueous leaf extract of *Camellia sinensis* on haloperidol induced parkinsonism in wistar rats. **Annals Neurosciences**, v.21, p.47-50, 2014.
- JACKSON, J. et al. High frequency stimulation of the posterior hypothalamic nucleus restores movement and reinstates hippocampal-striatal theta coherence following haloperidol-induced catalepsy. **Experimental Neurology**, v.213, p.210-219, 2008.
- JACKSON-LEWIS, V.; BLESIA, J.; PRZEDBORSKI, S. Animal models of Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v.18, S183-S185, 2012.
- JAGMAG, S.A. et al. Evaluation of Models of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v.279, p.1156-1166, 2016.
- JAGTAP, A.; INAMDAR, D. Study of antiparkinson's activity of plain and niosomal pentoxifylline. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.63, p.239-243, 2001.
- JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 79, p. 387-376, 2008.
- JENA, M. et al. Protective effect of *Eclipta alba* on haloperidol induced extrapyramidal movement disorders in albino rats. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.6, p.31-38, 2014.
- JOHNSON, K.A. et al. The metabotropic glutamate receptor 8 agonist (S)-3,4-DCPG reverses motor deficits in prolonged but not acute models of Parkinson's disease. **Neuropharmacology**, v.66, p.187-195, 2013.
- JONES, C.K. et al. The Metabotropic Glutamate Receptor 4-Positive Allosteric Modulator VU0364770 Produces Efficacy Alone and in Combination with l-DOPA or an Adenosine 2A Antagonist in Preclinical Rodent Models of Parkinson's Disease. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.340, p.404-421, 2012.
- JONES, N. et al. A2A receptor antagonists do not induce dyskinesias in drug-naive or L-dopa sensitized rats. **Brain Research Bulletin**, v.98, p.163-169, 2013.

- JOSHI, S.V.; BOTHARA, S.B.; SURANA, S.J. Evaluation of aqueous extract of *Ocimum sanctum* in experimentally induced parkinsonism. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.3, p.478-487, 2011.
- JOY, A.E.; SHYAMJITH, M.; BHAT, S.K. Acute Effect of Ethanolic Extract of *Moringa oleifera* on Haloperidol Induced Catalepsy in Mice Models. **Drug Invention Today**, v.4, p.543-545, 2012.
- JUSZKIEWICZ, M. et al. The influence of antineoplaston A5 on particular subtypes of central dopaminergic structures. **Drugs Under Experimental Clinical Research**, v.21, p.153-156, 1994.
- JUSZKIEWICZ, M. et al. The influence of antineoplaston A5 on particular subtypes of central dopaminergic receptors. **Drugs Under Experimental Clinical Research**, v.21, p.153-156, 1995.
- KABRA, A. et al. Neuroprotective potential of *Myrica esulenta* in Haloperidol induced Parkinson's disease. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v.11, p.448-454, 2020.
- KALIA, L.V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, p. 896-912, 2015.
- KALININA, A.P. et al. Antiparkinsonian Action of the Prolyl Endopeptidase Inhibitor in Mice. **Moscow University Biological Sciences Bulletin**, v.74, p. 87-93, 2019.
- KANDA, T. et al. KF17837: A novel selective adenosine A2A receptor antagonist with anticataleptic activity. **European Journal of Pharmacology**, v.256, p.263-268, 1994.
- KAPUR, S. et al. Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. **Neuroreport**, v.13, p.831-835, 2002.
- KARASAWA, H.; TAKETO, M.M.; MATSUI, M. Loss of anti-cataleptic effect of scopolamine in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor subtype 4. **European Journal of Pharmacology**, v.468, p.15-19, 2003.
- KASTURE, V.S. et al. Antioxidant and Antiparkinson Activity of Gallic Acid Derivatives. **Pharmacologyonline**, v.1, p.385-395, 2009a.
- KASTURE, S. et al. Caffeine withdrawal retains anticataleptic activity but *Withania somnifera* withdrawal potentiates haloperidol-induced catalepsy in mice. **Natural Product Research**, v.23, p.724-728, 2009b.
- KARCZ-KUBICHA, M.; LORENZ, B.; DANYSZ, W. GlycineB antagonists and partial agonists in rodent models of Parkinson's disease-Comparison with uncompetitive N-methyl-d-aspartate receptor antagonist. **Neuropharmacology**, v.38, p.109-119, 1999.

- KASTURE, S.B. et al. Tea component, epigallocatechin gallate, potentiates anticataleptic and locomotor-sensitizing effects of caffeine in mice. **Behavioural Pharmacology**, v.26, p.125-132, 2015.
- KEEFE, K.A. et al. Paradoxical kinesia in parkinsonism is not caused by dopamine release. Studies in an Animal Model. **Archives of Neurology**, v.46, p.1070-1075, 1989.
- KEELER, J.F.; ROBBINS, T.W. Translating cognition from animals to humans. **Biochemical Pharmacology**, v.81, p.1356-1366, 2011.
- KHARKWAL, G. et al. Parkinsonism Driven by Antipsychotics Originates from Dopaminergic Control of Striatal Cholinergic Interneurons. **Neuron**, v.91, p.67-78, 2016.
- KIN, K. et al. Animal Models for Parkinson's Disease Research: Trends in the 2000s. **International Journal of Molecular Sciences**, v.20, 5402, 2019.
- KINON, B.J.; KANE, J.M. Difference in catalepsy response in inbred rats during chronic haloperidol treatment is not predictive of the intensity of behavioral hypersensitivity which subsequently develops. **Psychopharmacology**, v.98, p.465-471, 1989.
- KINOSHITA, H. et al. Effect of dizocilpine (MK-801) on the catalepsy induced by A9-tetrahydrocannabinol in mice. **Journal of Neural Transmission**, v.95, p.137-143, 1994.
- KISELEV, A.V. et al. Calcium Salt of N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-Glutamic Acid Weakens Depressive-Like Behavior and Parkinsonian Syndrome in Experiment on Rodents. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v.168, p.48-51, 2019.
- KLEIN, A.; SCHMIDT, W.J. Catalepsy intensifies context-dependently irrespective of whether it is induced by intermittent or chronic dopamine deficiency. **Behavioral Pharmacology**, v.14, p.49-53, 2003.
- KOBAYASHI, T. et al. Effects of L-DOPA and Bromocriptine on haloperidol-induced motor deficits in mice. **Life Sciences**, v.61, p.2529-2538, 1997.
- KONIECZNY, J. et al. The influence of group III metabotropic glutamate receptor stimulation by (1S,3R,4S)-1-aminocyclo-pentane -1,3,4-tricarboxylic acid on the parkinsonian-like akinesia and striatal proenkephalin and prodynorphin mRNA expression in rats. **Neuroscience**, v.145, p.611-620, 2007.
- KONIECZNY, J. et al. L-701,324, a selective antagonist at the glycine site of the NMDA receptor, counteracts haloperidol-induced muscle rigidity in rats. **Psychopharmacology**, v.143, p.235-243, 1999.

- KONIECZNY, J.; PRZEGALINSKI, E., POKORSKI, M. N-oleoyl-dopamine decreases muscle rigidity induced by reserpine in rats. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v.22, p.21-28, 2009.
- KONIECZNY, J.; LENDA, T. Contribution of the mGluR7 receptor to antiparkinsonian-like effects in rats: a behavioral study with the selective agonist AMN082. **Pharmacological Reports**, v.5, p.1194-1203, 2013.
- KORANDA, J.L. et al. Chronic Nicotine Mitigates Aberrant Inhibitory Motor Learning Induced by Motor Experience under Dopamine Deficiency. **Journal of Neuroscience**, v.36, p.5228-5240, 2016.
- KRETSCHMER, B.D. Felbamate, an anti-convulsive drug, has anti-parkinsonian potential in rats. **Neuroscience Letters**, v.179, p.115-118, 1994.
- KRETSCHMER, B.D. et al. Glycine site antagonists abolish dopamine D2 but not D1 receptor mediated catalepsy in rats. **Journal of Neural Transmission**, v.95, p.123-136, 1994.
- KRETSCHMER, B.D. et al. ACEA 1021, a glycine site antagonist with minor psychotomimetic and amnesic effects in rats. **European Journal of Pharmacology**, v.331, p.109-116, 1997.
- KRONBAUER, M. et al. Influence of magnesium supplementation on movement side effects related to typical antipsychotic treatment in rats. **Behavioural Brain Research**, v.320, p.400-411, 2017.
- KULKARNI, S.K.; BISHNOI, M.; CHOPRA, K. In vivo microdialysis studies of striatal level of neurotransmitters after haloperidol and chlorpromazine administration. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.47, p.91-97, 2009.
- KUMAR, A.; KULKARNI, S.K. Effect of BR-16A (Mentat®), a polyherbal formulation on drug-induced catalepsy in mice. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.44, p.45-48, 2006.
- KUMARI, N. et al. 8-(Furan-2-yl)-3-phenethylthiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine-2(3H)-thione as novel, selective and potent adenosine A2A receptor antagonist. **Neuroscience Letters**, v.558, p.203-207, 2014.
- KUMAR, S.; ALI, J.; BABOOTA, S. Design Expert (®) supported optimization and predictive analysis of selegiline nanoemulsion via the olfactory region with enhanced behavioural performance in Parkinson's disease. **Nanotechnology**, v.27, 435101, 2016.
- KUMARI, N.; AGRAWAL, S.; LUTHRA, P.M. Pharmacological assessments of potent A2A receptor antagonist IDPU (1-(7-imino-3-propyl-2,3-dihydrothiazolo [4,5-d]pyrimidin-6(7H)-yl)urea) in rodent model of haloperidol induced Parkinson like symptoms. **Neuroscience Letters**, v.647, p.53-60, 2017.

- LAZZARINI, M.; SALUM, C.; DEL BEL, E.A. Combined treatment of ascorbic acid or alpha-tocopherol with dopamine receptor antagonist or nitric oxide synthase inhibitor potentiates cataleptic effect in mice. **Psychopharmacology**, v.181, p.71-79, 2005.
- ŁAŻEWSKA, D. et al. Dual Target Ligands with 4-tert-Butylphenoxy Scaffold as Histamine H3 Receptor Antagonists and Monoamine Oxidase B Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, 3411, 2020.
- LEBSANFT, H.B. et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Counteracts Akinesia Enantioselectively in Rat Rotational Behavior and Catalepsy. **Synapse**, v.55, p.148-155, 2005.
- LE POUL, E. et al. A Potent and Selective Metabotropic Glutamate Receptor 4 Positive Allosteric Modulator Improves Movement in Rodent Models of Parkinson's Disease. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.343, p.167-177, 2012.
- LEENTJENS, A.F.G. et al. "Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations". **Movement Disorders**, v. 23, p. 2015-2025, 2008.
- LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **The BMJ**, v.339, b2700, 2009.
- LOPEZ, S. et al. Targeting Group III Metabotropic Glutamate Receptors Produces Complex Behavioral Effects in Rodent Models of Parkinson's Disease. **The Journal of Neuroscience**, v.27, p.6701-6711, 2007.
- LOPEZ, S. et al. Functional interaction between adenosine A2A and group III metabotropic glutamate receptors to reduce parkinsonian symptoms in rats. **Neuropharmacology**, v.55, p.483-490, 2008.
- LOPEZ, S. et al. Antiparkinsonian action of a selective group III mGlu receptor agonist is associated with reversal of subthalamonigral overactivity. **Neurobiology of Disease**, v.46, p.69-77, 2012.
- LORENC, K. E.; WOLFARTH, S.; OSSOWSKA, K. Haloperidol-increased muscle tone in rats as a model of parkinsonian rigidity. **Experimental Brain Research**, v. 109, p. 268–76, 1996.
- LOTHARIUS, J.; BRUNDIN, P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. **Nature reviews neuroscience**, v.3, p. 932-942, 2002.
- LUTHRA, P.M.; BARODIA, S.K.; RAGHUBIR, R. Antagonism of haloperidol-induced swim impairment in L-dopa and caffeine treated mice: a pre-clinical model to study Parkinson's disease. **Journal of Neuroscience Methods**, v.178, p.284-290, 2008.

- LUTHRA, PM. et al. In silico study of naphtha [1, 2-d] thiazol-2-amine with adenosine A2A receptor and its role in antagonism of haloperidol-induced motor impairments in mice. **Neuroscience Letters**, v.463, p.215-218, 2009.
- LYLES-EGGLESTON, M. et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Metabolism-Based Analogues of Haloperidol Incapable of Forming MPP⁺-like Species. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.47, p.497-508, 2004.
- MABROUK, O.S.; MARTI, M.; MORARI, M. Endogenous nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) contributes to haloperidol-induced changes of nigral amino acid transmission and parkinsonism: a combined microdialysis and behavioral study in naïve and nociceptin/orphanin FQ receptor knockout mice. **Neuroscience**, v.166, p.40-48, 2010.
- MANIKANDASELVI, S. et al. Neuroprotective activity of S-Allylcysteine on Haloperidol induced Parkinson's disease in albino mice. **International Journal of PharmTech Research**, v.4, p.669-675, 2012.
- MAJ, J. et al. Behavioural and neurochemical effects of Ro 40-7592, a new COMT inhibitor with a potential therapeutic activity in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission: Parkinson's Disease and Dementia Section**, v.2, p.101-112, 1990.
- MAJ, J.; ROGÓZ, Z.; SKUZA, G. The anticataleptic effect of 7-OH-DPAT: are dopamine D3 receptors involved? **Journal of Neural Transmisson**, v.106, p.1063-1073, 1999.
- MAKHIJA, D.; JAGTAP, A. Studies on sensitivity of zebrafish as a model organism for Parkinson's disease: Comparison with rat model. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v.5, p.39-46, 2014.
- MANDHANE, S.N.; CHOPDE, C.T.; GHOSH, A.K. Adenosine A2 receptors modulate haloperidol-induced catalepsy in rats. **European Journal Pharmacology**, v.328, p.135-141, 1997.
- MARAZZITI, D. et al. GPR37 associates with the dopamine transporter to modulate dopamine uptake and behavioral responses to dopaminergic drugs. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.104, p.9846-9851, 2007.
- MARCHESE, G. et al. Haloperidol versus risperidone on rat "early onset" vacuous chewing. **Behavioral Brain Research**, v.149, p.9-16, 2004.
- MARKOU, A. et al. Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. **Neuropsychopharmacology**, v.34, p.74-89, 2009.
- MARTI, M. et al. Rapid communication: Blockade of nociceptin/orphanin FQ transmission in rat substantia nigra reverses haloperidol-induced akinesia and normalizes nigral glutamate

- release: Blockade of NOP receptors reverses catalepsy. **Journal of Neurochemistry**, v.91, p.1501-1504, 2004.
- MARTINEZ, R.C.R. et al. Intraoperative dopamine release during globus pallidus internus stimulation in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 28, n 14, p. 2027-2032, 2013.
- MATSUI, A. et al. Prediction of catalepsies induced by amiodarone, aprindine and procaine: similarity in conformation of diethylaminoethyl side chain. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.287, p.725-32, 1998.
- MATSUO, H. et al. Propiverine-Induced Parkinsonism: A Case Report and a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study in Mice. **Pharmaceutical Research**, v.17, p.565-571, 2000.
- MAURICE, N. et al. Bee Venom Alleviates Motor Deficits and Modulates the Transfer of Cortical Information through the Basal Ganglia in Rat Models of Parkinson's Disease. **Plos One**, v.10, e0142838, 2015.
- MCALLISTER, K.H. The competitive NMDA receptor antagonist SDZ 220-581 reverses haloperidol-induced catalepsy in rats. **European Journal of Pharmacology**, v.314, p.307-311, 1996.
- MEDEIROS, P. et al. Glutamatergic neurotransmission in the inferior colliculus influences intrastriatal haloperidol-induced catalepsy. **Behavioural Brain Research**, v. 268, p. 8–13, 2014.
- MEHTA, A.K.; TICKU, M.K. Role of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in experimental catalepsy in rats. **Life Science**, v.46, p.37-42, 1990.
- MEISSNER, W.G. et al. Priorities in Parkinson's disease research. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.10, p.377-393, 2011.
- MELO, L.L. et al. Glutamatergic neurotransmission mediated by NMDA receptors in the inferior colliculus can modulate haloperidol-induced catalepsy. **Brain Research**, v. 1349, p. 41-47, 2010.
- MELO-THOMAS, L.; THOMAZ, U. Deep brain stimulation of the inferior colliculus: A possible animal model to study paradoxical kinesia observed in some parkinsonian patients. **Behavioural Brain Research**, v. 279, p. 1-8, 2015.
- MHYRE, T.R. et al. Parkinson's Disease. **Subcellular Biochemistry**, v.65, p.389-455, 2012.
- MIHARA, T. et al. Pharmacological Characterization of a Novel, Potent Adenosine A1 and A2A Receptor Dual Antagonist, 5-[5-Amino-3-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-

- isopropylpyridine-2(1H)-one(ASP5854), in *Models of Parkinson's Disease and Cognition. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.323, p.708-719, 2007.
- MIKSYS, S. et al. Rat brain CYP2D enzymatic metabolism alters acute and chronic haloperidol side-effects by different mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v.78, p.140-148, 2017.
- MISHRA, C.B. et al. Novel 8-(furan-2-yl)-3-substituted thiazolo [5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c] pyrimidine-2(3H)-thione derivatives as potential adenosine A2A receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.18, p.2491-2500, 2010.
- MISSALE, C. et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, v. 78, p. 189–225, 1998.
- MIWA, H. et al. Injection of a GABA antagonist into the mesopontine reticular formation abolishes haloperidol induced catalepsy in rats. *Neuroreport*, v.7, p.2475-2478, 1996.
- MOGRABI, K.D.M. et al. Effects of GABA_A receptor antagonists on motor behavior in pharmacological Parkinson's disease model in mice. *Physiological Reports*, v.5, p.1-8, 2017.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), 1006-1012, 2009.
- MOO-PUC, R.E. et al. Caffeine and muscarinic antagonists act in synergy to inhibit haloperidol-induced catalepsy. *Neuropharmacology*, v.45, p.493-503, 2003.
- MOORE, N.A. et al. NMDA receptor antagonists inhibit catalepsy induced by either dopamine D1 or D2 receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, v.237, p.1-7, 1993.
- MORELLI, M.; DI CHIARA, G. Catalepsy induced by SCH 23390 in rats. *European Journal of Pharmacology*, v.117, p.179-185, 1985.
- MUTICĂ, M. et al. Clinical and biological outcomes of prolonged treatment with haloperidol in schizophrenia. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, v. 57, n. 2, p.477–481, 2016.
- MUTHURAJU, S. et al. Distinct effects of haloperidol in the mediation of conditioned fear in the mesolimbic system and processing of unconditioned aversive information in the inferior colliculus. *Neuroscience*, v.261, p.195-206, 2014.
- NADE, V.S. et al. Neuroprotective potential of Beta vulgaris L. in Parkinson's disease. *Indian Journal of Pharmacology*, v.47, p.403-408, 2015.

- NASU, R. et al. Quantitative prediction of catalepsy induced by amoxapine, cinnarizine and cyclophosphamide in mice. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v.21, p.129-138, 2000.
- NAYEBI, M.A.; SHEIDAEI, H. Buspirone improves haloperidol-induced Parkinson disease in mice through 5-HT_{1A} receptors. **Daru Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.18, p.41-45, 2010.
- NEUSTADT, B.R. et al. Potent, selective, and orally active adenosine A_{2A} receptor antagonists: Arylpiperazine derivatives of pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.17, p.1376-1380, 2007.
- NEUSTADT, B.R. et al. Potent and selective adenosine A_{2A} receptor antagonists: 1,2,4-Triazolo[1,5-c]pyrimidines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.19, p.967-971, 2009.
- NEVES, G. et al. Dopaminergic profile of new heterocyclic N-phenylpiperazine derivatives. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.36, p.625-629, 2003.
- NISWENDER, C.M. et al. Discovery, Characterization, and Antiparkinsonian Effect of Novel Positive Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor. **Molecular Pharmacology**, v.74, p.1345-1358, 2008.
- NISWENDER, C.M. et al. Development and Antiparkinsonian Activity of VU0418506, a Selective Positive Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 4 Homomers without Activity at mGlu_{2/4}Heteromers. **ACS Chemical Neuroscience**, v.7, p.1201-1211, 2016.
- NOWAK, P. et al. Ontogenetic exposure of rats to pre- and post-natal manganese enhances behavioral impairments produced by perinatal 6-hydroxydopamine. **Neurotoxicity Research**, v.19, p.536-543, 2010.
- NUÑEZ, F. et al. PBF509, an Adenosine A_{2A} Receptor Antagonist With Efficacy in Rodent Models of Movement Disorders. **Frontiers in Pharmacology**, v.9, p.9-10, 2018.
- NURMAGANBETOV, Z.S. et al. Experimental study of antiparkinsonian action of the harmine hydrochloride original compound. **Pharmacological Reports**, v.71, p.1050-1058, 2019.
- NUUTILA, J.; KAAKKOLA, S.; MANNISTO, P.T. Potentiation of central effects of L-dopa by an inhibitor of catechol-O-methyltransferase. **Journal of Neural Transmission**, v.70, p.233-240, 1987.
- OLAYA, M.d.P. et al. Coumarin analogue 3-methyl-7H-furo[3,2-g] chromen-7-one as a possible antiparkinsonian agent. **Biomédica**, v.39, p.491-501, 2019.

- OLAYA, M.d.P. et al. 8-Propyl-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-6-one: A new coumarin with monoamine oxidase B inhibitory activity and possible anti-parkinsonian effects. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.56, e17609, 2020.
- OSSOWSKA, K. et al. (2001). Blockade of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) produces antiparkinsonian-like effects in rats. **Neuropharmacology**, v.41, p.413-420.
- OSSOWSKA, K. et al. The striopallidal pathway is involved in antiparkinsonian-like effects of the blockade of group I metabotropic glutamate receptors in rats. **Neuroscience Letters**, v.342, p.21-24, 2003.
- OSSOWSKA, K. et al. MTEP, a new selective antagonist of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5), produces antiparkinsonian-like effects in rats. **Neuropharmacology**, v.49, p.447-455, 2005.
- PARAMBI, D.G.T. et al. Exploring the Therapeutic Potentials of Highly Selective Oxygenated Chalcone Based MAO-B Inhibitors in a Haloperidol-Induced Murine Model of Parkinson's Disease. **Neurochemical Research**, v.45, p.2786-2799, 2020.
- PANARESE, J.D. et al. Discovery of VU2957 (Valiglurax): An mGlu4 Positive Allosteric Modulator Evaluated as a Preclinical Candidate for the Treatment of Parkinson's Disease. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v.10, p.255-260, 2019.
- PARDO, M. et al. The non-selective adenosine antagonist theophylline reverses the effects of dopamine antagonism on tremor, motor activity and effort-based decision-making. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.198, 173035, 2020.
- PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v.14, p.223-236, 2002.
- PATEL, P. et al. Colloidal Soft Nanocarrier for Transdermal Delivery of Dopamine Agonist: Ex Vivo and In Vivo Evaluation. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v.10, p.3291-3303, 2014.
- PAVLOVA, A.V. et al. Potent Neuroprotective Activity of Monoterpene Derived 4-[(3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-Hexahydro-3,3,6-trimethylisobenzofuran-1-yl]-2-methoxyphenol in MPTP Mice Model. **Letters in Drug Design & Discovery**, v.11, p.611-617, 2014.
- PEZZE, M.A. et al. Effects of dopamine D1 modulation of the anterior cingulate cortex in a fear conditioning procedure. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 65, p. 60–67, 2016.

- PINGALE, T.; PRABHAVALKAR, K. Antiparkinsonian Effects and Mechanistic Insights of Some Indigenous Herbal Formulations. **International Journal of pharmaceutical sciences and research**, v.24, p.4760-4771, 2015.
- PINNA, A. et al. New adenosine A2A receptor antagonists: Actions on Parkinson's disease models. **European Journal of Pharmacology**, v.512, p.157-164, 2005.
- PIRES, J.G.P. et al. Gender-related differences in the effects of nitric oxide donors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.36, p.239-245, 2003.
- PIRES, J.G.P.; BONIKOVSKI, V.; FUTURO-NETO, H.A. Acute effects of selective serotonin reuptake inhibitors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, p.1867-1872, 2005.
- POEWE, W.; MAHLKNECHT, P. The clinical progression of Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v.15, p.28-32, 2009.
- POVARNINA, P.Y. et al. Antiparkinsonian Properties of a Nerve Growth Factor Dipeptide Mimetic GK-2 in in Vivo Experiments. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v.151, p.690-693, 2011.
- PYCOCK, C.; DAWBARN, D.; O'SHAUGHNESSY, C. Behavioural and biochemical changes following chronic administration of L-dopa to rats. **European Journal of Pharmacology**, v.79, p.201-215, 1982.
- RAJPUT, S.K. et al. Effect of L-pGlu-(1-benzyl)-l-His-l-Pro-NH₂ against in-vitro and in-vivo models of cerebral ischemia and associated neurological disorders. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.84, p.1256-1265, 2016.
- RAZA, C.; ANJUM, R.; SHAKEEL, N.A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. **Life Sciences**, v.226, p.77-90, 2019.
- REIS, F.L. et al. Dopaminergic mechanisms in the conditioned and unconditioned fear as assessed by the two-way avoidance and light switch-off tests. **Pharmacological Biochemistry and Behavior**, v. 79, p. 359–365, 2004.
- REMY, P. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. **Brain**, v.128, p.1314-1322, 2005.
- REYNOLDS, G.P. Developments in the drug treatment of schizophrenia. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 13, p. 116–121, 1992.
- RIEDINGER, K. et al. The role of NMDA and AMPA/Kainate receptors in the consolidation of catalepsy sensitization. **Behavioural Brain Research**, v.218, p.194-199, 2011.

- RIVARA, S. et al. Synthesis of (E)-8-(3-Chlorostyryl) caffeine Analogues Leading to 9-Deazaxanthine Derivatives as Dual A2A Antagonists/MAO-B Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.56, p.1247-1261, 2013.
- ROBINSON, S.J. et al. 2-Aminopyrimidines as dual adenosine A1/A2A antagonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.104, p.177-188, 2015.
- ROSS, B.M. et al. Cyclooxygenase inhibitor modulation of dopamine-related behaviours. **European Journal of Pharmacology**, v.450, p.141-151, 2002.
- RUBINSTEN, T.C.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: A review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v.17, p.1148-1160, 2002.
- RUKOYATKINA, N.I. et al. The Ability of New Non-Competitive Glutamate Receptor Blockers to Weaken Motor Disorders in Animals. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v.33, p. 273-278, 2003.
- RYCK, M.D. et al. "Morphine versus haloperidol catalepsy in the rat: a behavioral analysis of postural support mechanisms". **Brain Research**, v. 201, p. 143-172, 1980.
- SACKS O. Awakenings, London, **Gerald Duckworth & Co. Ltd**, 1973.
- SAITO, M.V; BRANDÃO, L.M. The light switch-off response as a putative rodent test of innate fear. **Neuroscience**, v. 334, p. 160–165, 2016.
- SALARI, S., BAGHERI, M. In vivo, in vitro and pharmacologic models of Parkinson's disease. **Physiological Research**, v.68, p.17-24, 2019.
- SALEEM, U. et al. Systems pharmacology based approach to investigate the in-vivo therapeutic efficacy of Albizia lebeck (L.) in experimental model of Parkinson's disease. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v.19, 352, 2019.
- SANAWAR, M. et al. Investigation of anti-Parkinson activity of dicyclomine. **International Journal of Neuroscience**, v.11, p.1-14, 2020.
- SANBERG, P.R. et al. The catalepsy test: its ups and downs. **Behavioral Neuroscience**, v.102, p.748-759, 1988.
- SCHALLERT, T.; TEITELBAUM, P. Haloperidol, catalepsy, and equilibrating functions in the rat: Antagonistic interaction of clinging and labyrinthine righting reactions. **Physiology & Behavior**, v.27, p.1077-1083, 1981.
- SHASTRY, C.S.; KIRAN, U.P.; ASWATHANARAYANA, B.J. Effect of acute and chronic administration of the aqueous extract of Lawsonia inermis leaves on haloperidol induced catalepsy in albino mice. Research Journal of Pharmaceutical. **Biological and Chemical Sciences**, v.3, p.1107-1116, 2012.

- SHARMA, A.K. et al. Haloperidol-induced parkinsonism is attenuated by varenicline in mice. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v.29, p.395-401, 2018.
- SHARMA, S. et al. Role of Rutin Nanoemulsion in Ameliorating Oxidative Stress: Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Studies. **Chemistry and Physics of Lipids**, v.228, 104890, 2020.
- SHIOZAKI, S. et al. Actions of adenosine A2A receptor antagonist KW-6002 on drug-induced catalepsy and hypokinesia caused by reserpine or MPTP. **Psychopharmacology**, v.147, p.90-95, 1999.
- SHEEL-KRÜGER, J.; MAGELUND, G. GABA in the entopeduncular nucleus and the subthalamic nucleus participates in mediating dopaminergic striatal output functions. **Life Sciences**, v.29, p.1555-1562, 1981.
- SCHMIDT, W.J.; BUBSER, M. Anticataleptic effects of the N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.32, p.621-623, 1989.
- SCHMIDT, W.J. et al. Anticataleptic potencies of glutamate-antagonists. **Amino Acids**, v.1, p.225-237, 1991.
- SCHMIDT, W.J. et al. Antiparkinsonian and other motor effects of flupirtine alone and in combination with dopaminergic drugs. **European Journal of Pharmacology**, v.327, p.1-9, 1997.
- SCHMIDT, W.J.; TZSCHENTKE, T.M.; KRETSCHMER, B.D. State-dependent blockade of haloperidol-induced sensitization of catalepsy by MK-801. **European Journal of Neuroscience**, v.11, p.3365-3368, 1999.
- SCHMIDT, W.J. et al. Ecstasy counteracts catalepsy in rats, an anti-parkinsonian effect? **Neuroscience Letters**, v.330, p.251-254, 2002.
- SHOOK, B.C. et al. In Vivo Characterization of a Dual Adenosine A2A/A1 Receptor Antagonist in Animal Models of Parkinson's Disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.53, p.8104-8115, 2010.
- SHOOK, B.C. et al. Design and Characterization of Optimized Adenosine A2A/A1 Receptor Antagonists for the Treatment of Parkinson's Disease, **Journal of Medicinal Chemistry**, v.3, p.1402-1417, 2012.
- SHYAMJITH, M. et al. Effect of Tylophora indica on Haloperidol Induced Catalepsy in Experimental Animal Models. **Drug Invention Today**, v.4, p.652-654, 2012.
- SIBILLE, P. et al. Synthesis and Biological Evaluation of 1-Amino-2-Phosphonomethylcyclopropanecarboxylic Acids. New Group III Metabotropic Glutamate Receptor Agonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.50, p.3585-3595, 2007.

- SINNATHAMBI, A. et al. Dopaminergic effect of *Alstonia scholaris* Linn. R.Br. in experimentally induced anxiety. **Biomedicine & Aging Pathology**, v.3, p.51-57, 2013.
- SITA, V.G.; JADHAV, D.; VAVIA, P. Niosomes for nose-to-brain delivery of bromocriptine: Formulation development, efficacy evaluation and toxicity profiling. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.58, 101791, 2020.
- SLEE, D.H. et al. Identification of Novel, Water-Soluble, 2-Amino-N-pyrimidin-4-yl Acetamides as A2A Receptor Antagonists with In Vivo Efficacy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.51, p.400-406, 2008.
- SRINIVASAN, J.; SCHMIDT, W.J. Intensification of cataleptic response in 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration of substantia nigra is not dependent on the degree of dopamine depletion. **Synapse**, v.51, p.213-218, 2003a.
- SRINIVASAN, J.; SCHMIDT, W.J. Potentiation of parkinsonian symptoms by depletion of locus coeruleus noradrenaline in 6-hydroxydopamine-induced partial degeneration of substantia nigra in rats. **European Journal of Neuroscience**, v.17, p.2586-2592, 2003b.
- SRINIVASAN, J.; SCHMIDT, W.J. Functional recovery of locus coeruleus noradrenergic neurons after DSP-4 lesion: effects on dopamine levels and neuroleptic induced-parkinsonian symptoms in rats. **Journal of Neural Transmission**, v.111, p.13-26, 2004.
- STASI, M.A. et al. ST 1535: a preferential A2A adenosine receptor antagonist. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.9, p.575-584, 2006.
- STASI, M.A. et al. Animal models of Parkinson's disease: Effects of two adenosine A2A receptor antagonists ST4206 and ST3932, metabolites of 2 n-Butyl-9-methyl-8-[1,2,3]triazol-2-yl-9H-purin-6-ylamine (ST1535). **European Journal of Pharmacology**, v.761, p.353-361, 2015.
- STEECE-COLLIER, K. et al. Antiparkinsonian Actions of CP-101,606, an Antagonist of NR2B Subunit-Containing N-Methyl-d-Aspartate Receptors. **Experimental Neurology**, v.163, p.239-243, 2000.
- STERN, S.; LATIES, V.G. Comparison of 60-Hz electric fields and incandescent light as aversive stimuli controlling the behavior of rats. **Bioelectromagnetics**, v.10, 99-109, 1989.
- STRIEM, S. et al. Interaction of Dexanabinol (HU-211), a novel NMDA receptor antagonist, with the dopaminergic system. **European Journal of Pharmacology**, v.338, p.205-213, 1997.
- SIEMERS, E.R. et al. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 8, p. 501-506, 1993.

- STANDAERT, D.G.; GALANTER, J.M. “Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica”.
- In. GOLAN et al. **Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- TAMILANBAN, T. et al. Effect of Methanolic Extract of *Canscora decussate* on Haloperidol-Induced Motor Deficits in Albino Mice. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v.35, p.7-11, 2015.
- TANGANELLI, S. et al. Striatal plasticity at the network level. Focus on adenosine A2A and D2 interactions in models of Parkinson's Disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v.10, p.273-280, 2004.
- TAURA, J. et al. Behavioral control by striatal A2A-dopamine D2 receptor heteromers. **Genes Brain and Behavior**, v.17, e12432, 2017.
- TAURA, J. et al. Remote control of movement disorders using a photoactive adenosine A2A receptor antagonist. **Journal of Controlled Release**, v.283, p.135-142, 2018.
- TIAN, S. et al. Discovery of Novel and Selective Adenosine A2A Receptor Antagonists for Treating Parkinson's Disease through Comparative Structure-Based Virtual Screening. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v.57, p.1474-1487, 2017.
- TONELLI, C.L. et al. Awakenings in rats by ultrasounds: A new animal model for paradoxical kinesis. **Behavioural Brain Research**, v.337, p. 204-209, 2018.
- TONELLI, L.C. et al. Paradoxical kinesis induced by appetitive 50-kHz ultrasonic vocalizations in rats depends on glutamatergic mechanisms in the inferior colliculus. **Neuropharmacology**, v.135, p.172-179, 2018.
- TREVITT, J. et al. Adenosine antagonists reverse the cataleptic effects of haloperidol: implications for the treatment of Parkinson's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 92, n. 3, p. 521–527, 2009.
- TREVIZOL, F. et al. Comparative study between two animal models of extrapyramidal movement disorders: Prevention and reversion by pecan nutshell aqueous extract. **Behavioural Brain Research**, v.221, p.13-18, 2011.
- TSUJIKAWA, K. et al. Potentiation of domperidone-induced catalepsy by a P-glycoprotein inhibitor, cyclosporin A. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v.24, p.105-114, 2003.
- TYSNES, O.B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v.124, p.901-905, 2017.
- VALDMAN, E. et al. Evolution of anti-parkinsonian activity of monoterpene (1R,2R, 6S)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in various in vivo models. **European Journal of Pharmacology**, v.815, p.351-363, 2017.

- VAN DER WALT, M.M. et al. The adenosine A2A antagonistic properties of selected C8-substituted xanthenes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.49, p.49-58, 2013.
- VERHAGEN-KAMERBEEK, W.D.J. et al. Attenuation of haloperidol-induced catalepsy by noradrenaline and L-threo-DOPS. **Journal of Neural Transmission**, v.6, p.17-26, 1993.
- VETULANI, J. et al. A possible physiological role for cerebral tetrahydroisoquinolines. **Neurotoxicity Research**, v.5, p.147-155, 2003.
- VILLANUEVA-TOLEDO, J.; MOO-PUC, R.E.; GÓNGORA-ALFARO, J.L. Selective A2A, but not A1 adenosine antagonists enhance the anticataleptic action of trihexyphenidyl in rats. **Neuroscience Letters**, v.346, p.1-4, 2003.
- WADENBERG, M. G. et al. "Dopamine D2 receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects". **Neuropsychopharmacology**, v. 25, p. 633-641, 2001.
- WAKU, I.; DE OLIVEIRA, A.R. Efeitos de estímulos aversivos incondicionados imediatos sobre a catalepsia induzida por haloperidol em ratos: modelo para estudo da cinesia paradóxica? **Trabalho de conclusão de curso (Ciências Biológicas, bacharelado) – Universidade Federal de São Carlos**, São Carlos, 2018.
- WALSH, K.; BENNETT, G. Parkinson's disease and anxiety. **Postgraduate Medical Journal**, v.77, p.89-93, 2001.
- WANG, S. et al. Studies of ATP-sensitive potassium channels on 6-hydroxydopamine and haloperidol rat models of Parkinson's disease: implications for treating Parkinson's disease? **Neuropharmacology**, v.48, p.984-992, 2005.
- WANG, X. et al. Synthesis and Evaluation of Phenylxanthine Derivatives as Potential Dual A2AR Antagonists/MAO-B Inhibitors for Parkinson's Disease. **Molecules**, v.22, 1010, 2017.
- WANG, Y. et al. Dopamine D2 long receptor-deficient mice display alterations in striatum-dependent functions. **The Journal of Neuroscience**, v.20, p.8305-8314, 2000.
- WARDAS, J.; PIETRASZEK, M.; DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, M. SCH 58261, a selective adenosine A2A receptor antagonist, decreases the haloperidol-enhanced proenkephalin mRNA expression in the rat striatum. **Brain Research**, v.977, p.270-277, 2003.
- WEIHMULLER, F.B.; HADJICONSTANTINOPOULOS, M.; BRUNO, J.P. Acute stress or neuroleptics elicit sensorimotor deficits in MPTP-treated mice. **Neuroscience Letters**, v.85, p.137-142, 1988a.

- WEIHMULLER, F.B. et al. Administration of GM1 ganglioside eliminates neuroleptic-induced sensorimotor deficits in MPTP-treated mice. **Neuroscience Letters**, v.92, p.207-212, 1988b.
- WEIHMULLER, F.B. et al. Continued administration of GM1 ganglioside is required to maintain recovery from neuroleptic-induced sensorimotor deficits in MPTP-treated mice. **Life Sciences**, v.45, p.2495-2502, 1989.
- WILLNER, P. The validity of animal models of depression. **Psychopharmacology**, v.83, p.1-16, 1984.
- XIANG, Z. et al. Roles of the M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtype in the Regulation of Basal Ganglia Function and Implications for the Treatment of Parkinson's Disease. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.340, p.595-603, 2012.
- XU, R. et al. Dopamine D2S and D2L receptors may differentially contribute to the actions of antipsychotic and psychotic agents in mice. **Molecular Psychiatry**, v.7, p.1075-1082, 2002.
- XUE, Y.; CHEN, L. Effects of pallidal neurotensin on haloperidol-induced parkinsonian catalepsy: Behavioral and electrophysiological studies. **Neuroscience Bulletin**, v.26, p.345-354, 2010.
- YANG, Z. et al. Identification of a New Series of Potent Adenosine A2A Receptor Antagonists Based on 4-Amino-5-carbonitrile Pyrimidine Template for the Treatment of Parkinson's Disease. **ACS Chemical Neuroscience**, v.7, p.1575-1584, 2016.
- ZADOW, B.; SCHMIDT, W.J. Lesions of the entopeduncular nucleus and the subthalamic nucleus reduce dopamine receptor antagonist-induced catalepsy in the rat. **Behavioural Brain Research**, v.62, p.71-79, 1994.
- ZAPPAROLI, R.H. Análise da expressão e extinção da resposta de congelamento em ratos submetidos ao condicionamento aversivo respondente ao contexto ou à luz: um estudo para implementação e padronização do modelo. **Trabalho de conclusão de curso (Psicologia) – Universidade Federal de São Carlos**, São Carlos, 2017.
- ZAZPE, A. et al. In vitro and in vivo characterization of F-97013-GD, a partial 5-HT1A agonist with antipsychotic- and antiparkinsonian-like properties. **Neuropharmacology**, v.51, p.129-140, 2006.
- ZHANG, X. et al. Synthesis of N-pyrimidinyl-2-phenoxyacetamides as adenosine A2A receptor antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.18, p.1778-1783, 2008.
- ZHENG, J. et al. Optimization of 6-Heterocyclic-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine as Potent Adenosine A2A Receptor Antagonists for the Treatment of Parkinson's Disease. **ACS Chemical Neuroscience**, v.5, p.674-682, 2014.

ZOLBANIN, N.M.; ZOLALI, E.; NAYEBI, A.M. Testosterone Replacement Attenuates Haloperidol-Induced Catalepsy in Male Rats. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v.4, p.237-241, 2014.

ANEXO A- Certificado da Comissão de Ética no uso de animais da UFSCar.

Pró Reitoria
Pesquisa

Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Carlos



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A ESTÍMULOS AVERSIVOS IMEDIATOS SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL: POSSÍVEL MODELO ANIMAL PARA CINESIA PARADÓXICA", protocolada sob o CEUA nº 5413130319 (ID 001176), sob a responsabilidade de **Amanda Ribeiro de Oliveira e equipe; Isabelle Waku** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEUA/UFSCAR) na reunião de 15/04/2019.

We certify that the proposal "EFFECTS OF EXPOSURE TO IMMEDIATE AVERSIVE STIMULATIONS ON HALOPERIDOL-INDUCED CATALEPSIA: POSSIBLE ANIMAL MODEL FOR PARADOXICAL KINESIA", utilizing 228 Heterogenics rats (228 males), protocol number CEUA 5413130319 (ID 001176), under the responsibility of **Amanda Ribeiro de Oliveira and team; Isabelle Waku** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of São Carlos (CEUA/UFSCAR) in the meeting of 04/15/2019.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **04/2019 a 04/2021** Área: **Psicologia**

Origem: **Biotério Central da UFSCar**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **60 a 75 dias**

N: **228**

Linhagem: **Wistar**

Peso: **240 a 260 g**

Local do experimento: Laboratório de Psicologia da Aprendizagem (LPA) - DPsi

São Carlos, 03 de junho de 2019

Prof. Dra. Luciana Thie Seki Dias
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Carlos

Prof. Dra. Cleoni dos Santos Carvalho
Vice-presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Carlos