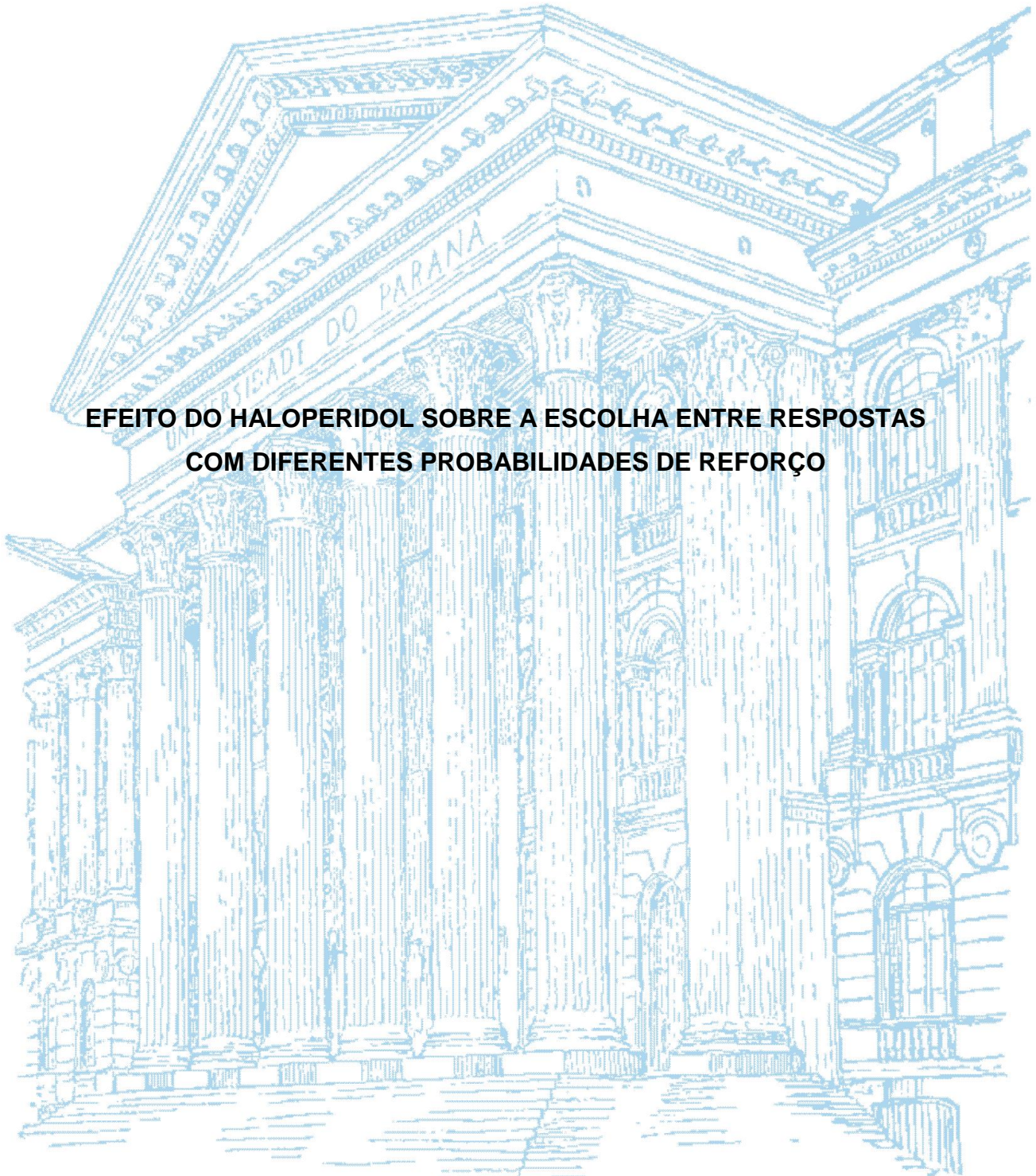


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BERNADETE NEGRELLI

**EFEITO DO HALOPERIDOL SOBRE A ESCOLHA ENTRE RESPOSTAS
COM DIFERENTES PROBABILIDADES DE REFORÇO**



CURITIBA

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

BERNADETE NEGRELLI

**EFEITO DO HALOPERIDOL SOBRE A ESCOLHA ENTRE RESPOSTAS
COM DIFERENTES PROBABILIDADES DE REFORÇO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio da cunha

CURITIBA

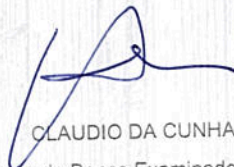
2017



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM FARMACOLOGIA

No dia trinta de Março de dois mil e dezessete às 14:30 horas, na sala 107 - Anfiteatro, Anexo I do Setor de Ciências Biológicas - Farmacologia, foram instalados os trabalhos de arguição da mestranda **BERNADETE NEGRELLI** para a Defesa Pública de sua dissertação intitulada **EFEITO DO HALOPERIDOL SOBRE A ESCOLHA ENTRE RESPOSTAS COM DIFERENTES PROBABILIDADES DE REFORÇO**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FARMACOLOGIA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: CLAUDIO DA CUNHA (UFPR), CYRUS ANTONIO VILLAS BOAS (USP), JANAÍNA MENEZES ZANOVELI (UFPR), . Dando início à sessão, a presidência passou a palavra a discente, para que a mesma expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. A aluna respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais e, depois, solicitou que os presentes e a mestranda deixassem a sala. A Banca Examinadora, então, reuniu-se sigilosamente e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela aprovação da aluna. A mestranda foi convidada a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, CLAUDIO DA CUNHA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 30 de Março de 2017.



CLAUDIO DA CUNHA
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



CYRUS ANTONIO VILLAS BOAS
Avaliador Externo (USP)



JANAÍNA MENEZES ZANOVELI
Avaliador Interno (UFPR)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Programa de Pós-Graduação FARMACOLOGIA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FARMACOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BERNADETE NEGRELLI** intitulada: **EFEITO DO HALOPERIDOL SOBRE A ESCOLHA ENTRE RESPOSTAS COM DIFERENTES PROBABILIDADES DE REFORÇO**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação.

Curitiba, 30 de Março de 2017.


CLAUDIO DA CUNHA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


CYRUS ANTONIO VILLAS BOAS

Avaliador Externo (USP)


JANAÍNA MENZES ZANOVELI

Avaliador Interno (UFPR)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos Maria Eduarda e
João Pedro e a meu marido Carlos Eduardo,
Pelo incentivo, compreensão e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder saúde, força e coragem para concluir mais esta etapa.

Agradeço ao meu marido Carlos Eduardo por me inspirar, me apoiar e me incentivar a seguir em frente. Agradeço por sua dedicação e amor.

Agradeço a meus filhos Maria Eduarda e João Pedro por serem minhas fontes de alegria e motivação.

Agradeço à minha querida mãe Maria, por ser meu porto seguro, minha estrela guia.

Agradeço minha amiga Daniele, que foi minha companheira nesta caminhada e sempre me ajudou acreditar que era possível concluir este trabalho.

Agradeço ao meu orientador professor Claudio da Cunha, pela oportunidade e pelos ensinamentos que me ajudaram a crescer no conhecimento.

A todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta.

À CAPES E CNPQ pelo financiamento deste estudo.

“Só há duas maneiras de viver a vida: a primeira é vive-la como se os milagres não existissem. A segunda é vivê-la como se tudo fosse milagre.”

Albert Einstein

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que se manifesta em sintomas positivos (delírios e alucinações), sintomas negativos (anedonia, isolamento social) e déficits cognitivos (memória de trabalho, atenção, habilidades sociais). Alguns sintomas da esquizofrenia estão associados ao aumento da atividade dopaminérgica e expressão de receptores D2 estriatais. Há evidências de que a transmissão dopaminérgica está envolvida com o aprendizado e expressão do aprendizado por eventos que envolvem recompensa, pois a liberação fásica de dopamina quando o evento é melhor do que o esperado (erro de predição positivo) reforça as sinapses dos neurônios corticais e quando o evento é pior do que o esperado (erro de predição negativo) há um enfraquecimento dessas sinapses. As disfunções dopaminérgicas causam efeitos sobre o sistema de recompensa que podem desencadear os sintomas da esquizofrenia, sendo que uma hiperfunção dopaminérgica no estriado está relacionada com os efeitos positivos da esquizofrenia e uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal está associada com sintomas negativos e déficits cognitivos. Os antipsicóticos atuam principalmente antagonizando os receptores D2 de dopamina no cérebro. Eles tem se mostrados eficientes para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia, mas podem não causar nenhum efeito ou até mesmo agravar os sintomas negativos e déficits cognitivos. Além disso, estudos anteriores tem demonstrado que os antipsicóticos causam prejuízos no comportamento baseado em recompensa por diminuir a excitação motivacional, que é crucial para objetivos dirigidos a metas. Por isso, nesta dissertação investigamos se a administração do antipsicótico haloperidol causa distúrbios no comportamento de ratos treinados em uma tarefa probabilística em um labirinto em Y por interromper o aprendizado adquirido com previsão de recompensa e erros de predição. Os animais foram treinados a entrar mais vezes em um dos braços do labirinto, sendo que havia 70% de chance de encontrar recompensa em um dos braços e 30% em outro. Após os animais estarem treinados nesta tarefa, foram divididos em 4 grupos e diferentes doses de haloperidol (0,05mg/Kg, 0,10mg/Kg, 0,15mg/Kg e salina), foram administradas em cada grupo. Verificamos que houve uma redução dose-dependente nos resultados no número de escolha do braço mais reforçado; aumento dose-dependente na latência para escolher um dos braços e para alcançar a recompensa e aumento na perseverança ao erro. Concluímos que os resultados sugerem que o haloperidol causa déficits na expressão do aprendizado anteriormente aprendido e reduz a motivação para respostas motoras, corroborando com a hipótese de que os antipsicóticos como o haloperidol, por atuar antagonizando os receptores D2 de dopamina, podem aumentar os sintomas negativos e déficits cognitivos em seus usuários.

Palavras-chave: Dopamina; Haloperidol; Motivação; Cognição.

SUMMARY

Schizophrenia is a serious mental disorder manifested in positive symptoms (delusions and hallucinations), negative symptoms (anecdote, social isolation) and cognitive deficits (work memory, attention, social skills). Some symptoms of schizophrenia are associated with increased dopaminergic activity and expression of striatal D2 receptors. There is evidence that dopaminergic transmission is involved in the learning and expression of reward-learning events, since the phasic release of dopamine when the event is better than expected (positive prediction error) reinforces the synapses of cortical neurons and When the event is worse than expected (negative prediction error) there is a weakening of these synapses. Dopaminergic dysfunctions cause effects on the reward system that can trigger the symptoms of schizophrenia, and a dopaminergic hyper function in the striatum is related to the positive effects of schizophrenia, and a dopaminergic hypofunction in the prefrontal cortex is associated with negative symptoms and cognitive deficits. Antipsychotics work primarily by antagonizing D2 dopamine receptors in the brain. They have been shown to be effective in treating the positive symptoms of schizophrenia but may not cause any effect or even aggravate negative symptoms and cognitive deficits. In addition, previous studies have shown that antipsychotics cause prejudice in reward-based behavior by diminishing motivational excitement, which is crucial for goal-directed goals. Therefore, in this dissertation we investigated whether the administration of the antipsychotic haloperidol causes disturbances in the behavior of trained rats in a probabilistic task in a Y labyrinth by interrupting the acquired learning with prediction of reward and prediction errors. The animals were trained to enter more often in one of the arms of the labyrinth, being that there was a 70% chance to find reward in one of the arms and 30% in another. After the animals were trained in this task, they were divided into 4 groups and different doses of haloperidol (0.05mg / kg, 0.10mg / kg, 0.15mg / kg and saline) were administered in each group. We verified that there was a dose-dependent reduction in the results in the number of choice of the most reinforced arm; dose-dependent increase in latency to choose one of the arms and to achieve reward and increase in perseverance to error. We conclude that the results suggest that haloperidol causes deficits in the expression of previously learned learning and reduces motivation for motor responses, corroborating the hypothesis that antipsychotics such as haloperidol, by acting antagonizing dopamine D2 receptors, may increase negative symptoms and cognitive deficits in their users.

Palavras-chave: Dopamine; Haloperidol; Motivation; Cognition.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	ESQUIZOFRENIA.....	01
1.2	PAPEL DA DOPAMINA NO APRENDIZADO RELACIONADO À RECOMPENSA.....	04
1.3	DISFUNÇÕES DOPAMINÉRGICAS NA ESQUIZOFRENIA.....	05
1.4	DISFUNÇÃO DO APRENDIZADO INSTRUMENTAL NA ESQUIZOFRENIA.....	08
1.5	ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS – HALOPERIDOL.....	08
2	OBJETIVO GERAL	11
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3	MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1	SUJEITOS.....	12
3.2	LABIRINTO Y.....	12
3.3	PROCEDIMENTOS COMPORTAMENTAIS.....	13
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	15
5	RESULTADOS	15
6	DISCUSSÃO	20
7	CONCLUSÃO	24
8	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma doença grave que causa distúrbios mentais e comportamentais. Ela é bastante debilitante e é caracterizada por apresentar sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem delírios e alucinações, que é expressa por manias persecutórias e alucinações visuais e auditivas; e os negativos incluem anedonia, apatia, embotamento emocional e isolamento social. Além disso, ela também afeta a capacidade cognitiva do paciente com prejuízos na memória, atenção e funções executivas. Ela acomete cerca de 1% da população mundial e aparece no final da adolescência e início da idade adulta. (Owen et al. 2016; Ginovart & Kapur, 2010; Seeman & Kapur, 2000). A etiologia da doença é obscura, embora alguns indícios mostrem que ela possa se desenvolver a partir de estressores ambientais, psicológicos ou biológicos quando já existe uma predisposição genética (Brown, 2011; Howes, 2015).

Os sintomas negativos como anedonia (incapacidade de experiência de prazer) e avolição (redução na motivação para comportamentos para comportamentos dirigidos a metas) são efeitos primários na esquizofrenia (Griffiths, 2014). A anedonia na esquizofrenia se apresenta como diminuição da capacidade de antecipar recompensas (Marder, 2013).

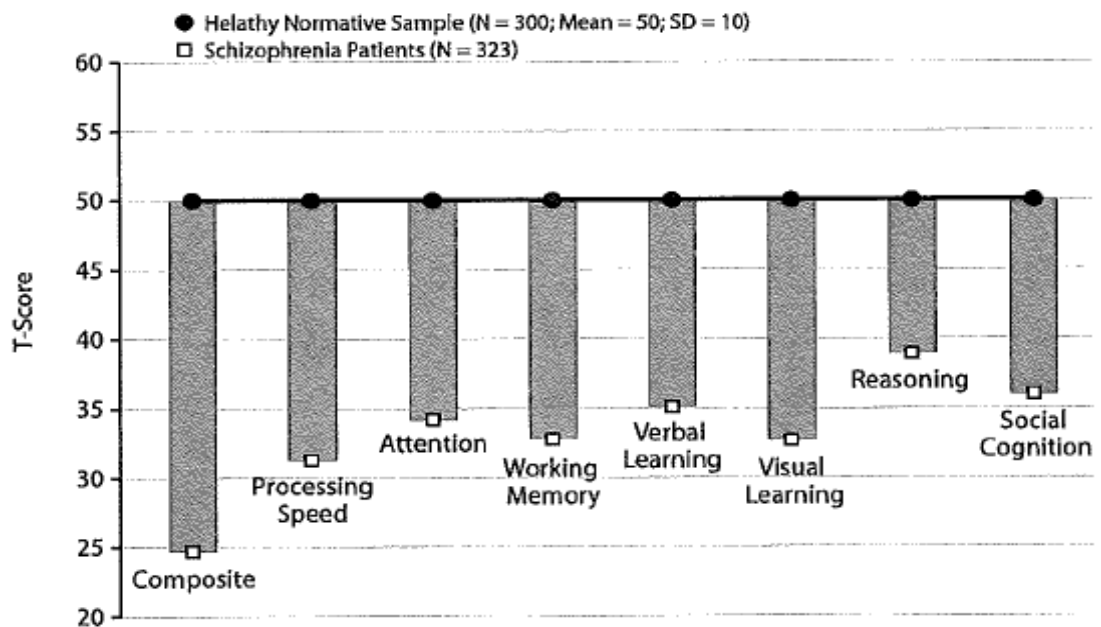
Enquanto os sintomas positivos são bastante atenuados com o uso de antipsicóticos, os déficits cognitivos quase não apresentam melhora com a medicação por isso se mantém presente no curso da doença, sendo uma das desordens que mais impacto tem na vida do indivíduo com esquizofrenia (fig. 1) (Harvey, 2012).

Todos os sintomas presentes na esquizofrenia são graves e comprometem o funcionamento normal da vida do indivíduo. Entretanto, os déficits cognitivos são os mais penetrantes e difíceis de tratar, pois compromete a avaliação para escolhas baseadas nas suas consequências das mais triviais para as mais complexas, causando um impacto no funcionamento social e ocupacional do indivíduo (Griffiths, 2014) Argumenta-se que a doença seja caracterizada como sendo uma deficiência, pois a

maioria das pessoas com esquizofrenia recebe algum tipo de assistência financeira ou auxílio por invalidez (Rosenheck, 2006).

Dados sugerem que todos os aspectos da cognição são prejudicados na esquizofrenia (memória, atenção, linguagem). Parece haver uma forte ligação entre os sintomas negativos e a *performance* cognitiva generalizada (visual, processamento motor, memória de longo prazo e processos da atenção). (Keefe, 2014).

Figure 1. Severity and Profile of Cognitive Impairment in Schizophrenia at Baseline of Clinical Trial^a



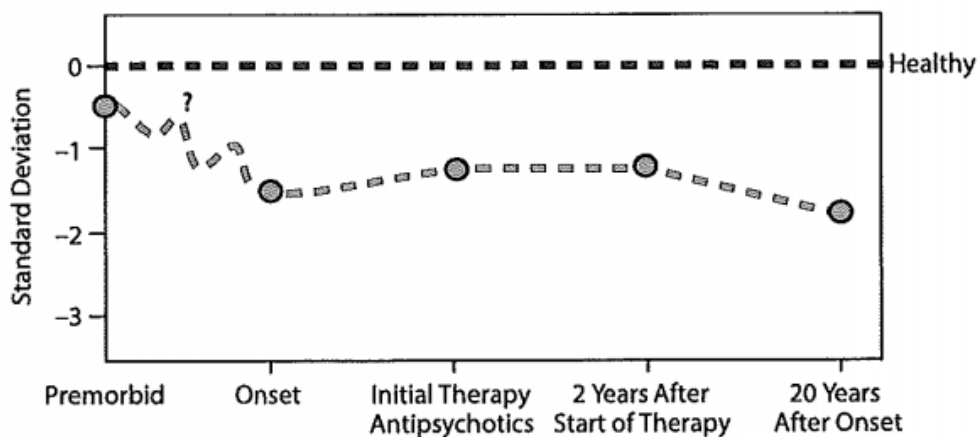
^aBased on Keefe et al.⁴⁰

Figura 1. Gráfico mostrando prejuízos cognitivos em pacientes esquizofrênicos comparado a pessoas saudáveis. (Keefe, 2014).

Os déficits avaliados em pacientes esquizofrênicos no primeiro episódio psicótico mostraram severos prejuízos no aprendizado e memória, função executiva e atenção (Bilder et al, 2000).

Um estudo longitudinal feitos com indivíduos esquizofrênicos mostrou um decaimento nas habilidades cognitivas antes do primeiro episódio psicótico (Keefe, 2014).

Figure 2. Course of Cognitive Impairment and Treatment in Schizophrenia^a



^aAdapted from Keefe and Easley,⁴⁴ with permission.

Symbol: ? = the course of cognitive decline between the premorbid phase and onset of illness is not well known.

Figura 2. Demonstração do curso do declínio cognitivo em pacientes esquizofrênicos comparados aos indivíduos saudáveis (Keefe, 2014).

A presença dos sintomas da esquizofrenia está bastante associada à supersensibilidade à dopamina e à hiperatividade da neurotransmissão da dopamina. Os sintomas são frequentemente tratados com antagonistas dos receptores D2 da dopamina. Esse tratamento fornece alívio nos sintomas positivos (delírios e alucinações), mas não tem se mostrado eficaz para os sintomas negativos e déficits cognitivos (Seeman e Seeman, 2014).

1.2 PAPEL DA DOPAMINA NO APRENDIZADO RELACIONADO À RECOMPENSA

Os mecanismos neurobiológicos envolvidos no processo de aprendizagem de comportamentos estão bastante relacionados com neurônios dopaminérgicos no estriado (Ikemoto, 2002; Ikemotto e Witkin, 2003).

A atividade dopaminérgica no estriado é crítica para o aprendizado de comportamentos que são cruciais à manutenção da vida. Esses comportamentos são aprendidos e mantidos através de reforço positivo. Eventos que predizem recompensa: água, comida, interação social e sexo promovem a liberação de dopamina no núcleo accumbens. (Berridge & Robinson, 1998; Robbins & Everitt, 1996).

Figura extraída “Neural mechanisms of addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory”. (Hyman et al. 2006)

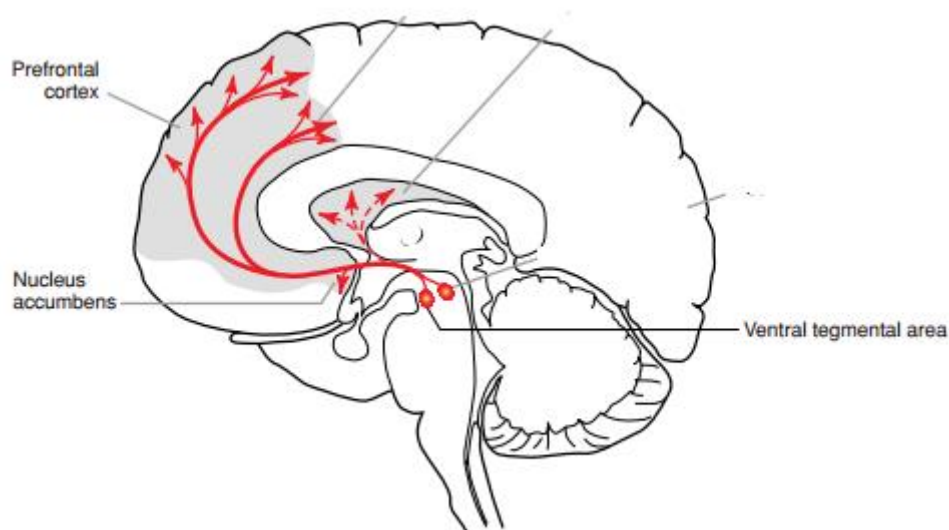


Figura 3. Mostra as vias que estão associadas ao sistema de recompensa pela ativação dos neurônios dopaminérgicos. Um evento que gera uma recompensa ativa neurônios dopaminérgicos da VTA projetados para o Núcleo Accumbens e córtex pré frontal.

Estudos demonstram que a liberação fásica de DA ocorre em resposta a um estímulo condicionado gratificante quando a recompensa recebida é maior do que a recompensa esperada (Shultz, 2007). A ocorrência de algo que é melhor do que o esperado aumenta a liberação de DA no estriado e é chamado erro de predição positivo. A ocorrência de algo que é pior do que o esperado diminui a liberação de DA no estriado e é chamado

erro de predição negativo. Os erros de previsão de recompensa são cruciais para formas básicas de aprender e nos fazem esforçar-nos por mais recompensas (Schultz & Dickinson, 2000; Schultz, 2016). Assim, quando uma ação motora promove uma recompensa que é mais do que a esperada há uma liberação fásica de DA e são reforçadas as sinapses dos neurônios corticais que sinalizam a iminência da recompensa e os neurônios estriatais que deflagram a resposta motoras que resultou na recompensa (Da Cunha et al., 2009, 2012).

Desta forma, ativação no corpo estriado deflagra ações específicas, por exemplo iniciar um movimento em direção à recompensa ou à procura dela (Schultz & Dickinson, 2000; Russo, 2013). Por esse motivo, disfunção no estriado ventral promove redução na motivação na busca de recompensa (Wise, 1982).

1.3 DISFUNÇÕES DOPAMINÉRGICAS NA ESQUIZOFRÊNIA

A hiperatividade na transmissão da dopamina é hipótese original para a apresentação dos sintomas na esquizofrenia (Brisch et al., 2014).

A hipótese dopaminérgica subjacente aos sintomas da esquizofrenia se baseia na descoberta de que as drogas antipsicóticas afetam o sistema dopaminérgico e que a potência dos antipsicóticos está vinculada a sua afinidade com os receptores D2 de dopamina (Seeman et al., 1975). Também foi verificado que o uso de anfetaminas e cocaína, que aumentam a transmissão de dopamina, produz psicose em adultos saudáveis e pioram os sintomas em esquizofrênicos (Angrist, 1970; Conell, 1957). Além disso, estudos post-mortem em pessoas com esquizofrenia mostraram a localização da disfunção dopaminérgica no cérebro. Foi encontrado níveis elevados de dopamina, seus metabólitos e seus receptores no estriado (Lee e Seeman, 1980; Seeman e Kapur, 2000), sendo que a família de receptores de dopamina D2 é expressa em concentrações mais elevadas no estriado (Farde, 1988).

Vários outros estudos tem apontado para a disfunção dopaminérgica como causa dos sintomas apresentados na esquizofrenia. Um rastreamento feito em indivíduos com alto risco para o desenvolvimento da esquizofrenia mostrou um aumento na capacidade de síntese de dopamina nestes indivíduos. Os que evoluíram para episódios agudos

mostraram uma capacidade de síntese de dopamina ainda maior. Também estes indivíduos mostraram uma maior liberação de dopamina quando submetidos a um estresse psicológico quando comparado ao grupo controle (Howes, 2015).

Os sintomas negativos estão relacionados a uma função hipodopaminérgica cortical e os sintomas positivos a uma função hiperdopaminérgica estriatal (Howes e Kapur, 2009). Estudos em pacientes com esquizofrenia apontaram para uma elevação da capacidade de síntese de dopamina estriatal pré-sináptica na esquizofrenia e como os receptores D2 estão bastante concentrados no estriado ventral é possível que tanto há tanto uma disfunção pré-sináptica como pós sináptica da transmissão dopaminérgica no estriado gerando uma hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica desencadeando os sintomas esquizofrênicos (Nikolaus et al.; 2014).

Vários estudos mostraram a relação entre aumento da atividade dopaminérgica nos receptores D2 no estriado ventral com os sintomas da esquizofrenia. Teóricos apresentam várias hipóteses para a exacerbação da atividade dopaminérgica. Algumas evidências sugerem que há uma maior densidade dos receptores D2 no estriado (Bird et al., 1979; Mackay et al., 1982 e Zakzanis & Hansen, 1998) outras à maior ocupação dos receptores D2 em pacientes esquizofrênicos (Lauer et al., 2000; Abi-Dargham, 2000); ou a uma maior sensibilidade desses receptores (Seeman et al., 2005).

De qualquer maneira, um exagero anormal nas funções de reforço da dopamina estaria subjacente aos efeitos da esquizofrenia, embora ainda não se saiba como a função hiperdopaminérgica do estriado e hipodopaminérgica cortical se traduz, por exemplo, em delírios e embotamento emocional, respectivamente (Howes e Kapur, 2009). Teoriza-se que esta disfunção dopaminérgica poderia levar a distúrbios de comportamento pelo aprendizado inapropriado e aquisição de crenças no caso da função hiperdopaminérgica no estriado (Miller; 1984). A excessiva atuação da dopamina no sistema de reforço levou muitos autores a concluir que os esquizofrênicos sofrem da incapacidade de ignorar estímulos irrelevantes (Beninger, 1983). A supersensibilidade à dopamina pode tornar os pensamentos rápidos e excessivos levando a convicção sobre eles e os delírios se estabelecem como verdades imperativas. A rapidez de pensamento também pode levar a erros na percepção podendo as sensações internas serem atribuídos a estímulos externos (Seeman e Seman, 2014). Além disso, a hiperatividade no sistema de dopamina pode levar a formação de ilusão (Howes e Kapur, 2009). Os déficits

cognitivos podem ser oriundos do desequilíbrio dos receptores D1 no córtex pré frontal como efeito secundário da alta expressão dos receptores D2 no estriado, pois foi verificado que uma maior expressão de receptores D2 no estriado afeta os níveis de dopamina, as taxas de turnover de dopamina e a ativação de receptores D1 no córtex pré-frontal, em níveis que podem comprometer a memória de trabalho. (Kellendonk, 2006).

A anedonia é uma perda da capacidade de ter uma experiência subjetiva do prazer. Anomalias no processo de interações entre a região mesolímbica e frontal do cérebro podem contribuir para este sintoma da esquizofrenia (Crespo-Facorro et al., 2001; Paradiso et al. 2003). Frequentemente os sintomas negativos da esquizofrenia persistem mesmo após a medicação com antipsicóticos, que se destina ao estriado ventral (núcleo acumbens), levando a supor que permaneça uma conectividade estriato-cortical aberrante (Reckless et al., 2015). Como a atividade do estriado ventral está bastante associada com prazer e antecipação de recompensa (Berridge and Robinson, 1998), supõe-se que disfunção nesta área está associada com redução de motivação anedonia (Wise, 1982). Desta maneira, anormalidades na neurotransmissão dopaminérgica no núcleo accumbens podem contribuir também para os sintomas negativos na esquizofrenia. Pacientes esquizofrênicos não medicados mostraram uma redução da ativação estriatal ventral diante de recompensas e apresentaram uma captação de dopamina pré-sináptica aumentada. O aumento de dopamina no estriado pode aumentar o ruído no sistema de recompensa interferindo no processamento neuronal da liberação de dopamina fásica diante de uma recompensa (Juckel et al., 2006). Além disso, alterações na síntese e liberação de dopamina foram identificadas em pródromos e se tornam mais acentuadas na manifestação da psicose (Howes, 2015).

Apesar de não ser possível ainda determinar qual a área de patologias primária na esquizofrenia, o núcleo acumbens é de primordial interesse, pois ele recebe várias entradas de áreas do cérebro que tem um funcionamento aberrante na doença. Estudos indicam que o aumento de entrada no núcleo acumbens torna a neurotransmissão dopaminérgica disfuncional, alterando o processamento do estímulo córtico-estriatal-talâmico (McCollum et al., 2015).

1.4 DISFUNÇÃO NO APRENDIZADO INSTRUMENTAL NA ESQUIZOFRENIA

A adaptação de animais humanos e não humanos no ambiente requer aprendizado de suas ações e consequências. Por isso, os seres vivos são capazes de associar um estímulo que constantemente precede uma recompensa (estímulo condicionado) com o estímulo gratificante (estímulo incondicionado). Mostrou-se que estímulos condicionados preditivos evocam liberação de dopamina proporcional à expectativa de recompensa. Além disso, tem sido demonstrado que no momento em que a recompensa esperada é entregue a liberação fásica de dopamina no estriado é igual ao erro de predição: quanto maior é a recompensa melhor do que o esperado, maior a quantidade de liberação de dopamina. (Shultz, 2007; Schultz & Dickinson, 2000; Schultz, 2016; Berridge & Robinson, 1998; Robbins & Everitt, 1996; Ikemoto, 2002; Ikemoto et al., 2015; Ikemoto e Witkin, 2003; Dickinson and Balleine 2002). Então, se o resultado para determinada ação gera uma recompensa então há maior probabilidade dessa ação ser repetida no futuro, se não gera recompensa então há maior probabilidade que a ação não seja repetida no futuro. As ações direcionadas a objetivos estão na base do aprendizado adaptativo (Balleine e Dickinson, 1998; Balleine e O'Doherty, 2010). Na esquizofrenia pode haver uma incapacidade de integrar ações à suas consequências pela falha no valor de recompensa, o que pode gerar a problemas em reconhecer eventos gratificantes a partir de uma ação, com provável déficits nas tomadas de decisão. Essa incapacidade pode ter sua causa nos déficits na via de recompensa atribuída à ação da dopamina no Núcleo Acumbens e suas conexões (Morris et al, 2015; Griffiths, 2014).

1.5 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS - HALOPERIDOL

A hiperfunção do sistema dopaminérgico está correlacionada ao aparecimento dos sintomas da esquizofrenia e as drogas utilizadas para tratar estes sintomas são bloqueadoras dos receptores de dopamina (Beninger, 2006).

A primeira droga antipsicótica, chlorpromazine (Thorazine and Largactil), foi descoberta por volta dos anos 1950 por apresentar melhoras nos sintomas psicóticos. Entretanto a primeira evidência de uma correlação direta entre os efeitos antipsicóticos dos neurolépticos com o bloqueio dos impulsos da dopamina foi feita por Seeman e

Lee, que verificaram que os impulsos de dopamina por estimulação elétrica foram bloqueados com administração de haloperidol. (Seeman e Lee, 1975).

Drogas que aumentam a atividade dopaminérgica, como anfetamina, causam aumento dos sintomas psicótico em pacientes esquizofrênicos, isto pode ocorrer devido a estimulação intensificada de receptores de dopamina pós-sináptica supersensíveis, especialmente os receptores D2, alvo comum dos antipsicóticos (Seeman, 2006, 2015).

O haloperidol é um antipsicótico típico e antagonista com alta afinidade para receptores D2 de dopamina, bastante utilizado no tratamento de pacientes esquizofrênicos para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia. (Abi-Dargham et al., 2000). Os antipsicóticos reduzem a severidade dos sintomas positivos, mas não se mostram efetivos nos sintomas negativos e nos déficits cognitivos (Harvey e Keefe, 2001). Apesar das diferentes estruturas de outros antipsicóticos também eficazes na esquizofrenia, um alvo comum para todos os antipsicóticos é o receptor D2 de dopamina (Seeman e Seman, 2014). Entretanto, o haloperidol causa muitos efeitos adversos como anedonia, humor deprimido, distonia e parkinsonismo (Marder, 2005).

A eficácia dos antipsicóticos típicos e os efeitos colaterais são permanecem numa linha limítrofe entre uma coisa e outra. Os antipsicóticos apresentam eficácia no tratamento dos sintomas positivos quando cerca de 70% dos receptores D2 do estriado estão ocupados pelo seu antagonista. Entretanto, os efeitos extrapiramidais ocorrem quando esta ocupação atinge 80% dos receptores D2 de dopamina no estriado (Corripio et al., 2005; Farde et al., 1988; Seeman, 1992).

Os antipsicóticos típicos como o haloperidol exercem sua função antipsicótica inibindo tanto a transmissão extra sináptica como a sináptica, podem até piorar os sintomas negativos primários e aumentar a disfunção cognitiva (Carlsson e Carlsson, 2006). Antipsicóticos atípicos demonstraram serem promissores para diminuir os efeitos colaterais, causando menos sintomas extrapiramidais, mas eles não são superiores para tratar os déficits cognitivos (Keefe, 2014; Davidson et al., 2009; Harvey e Keefe, 2001).

Além disso, os antipsicóticos interrompem a aprendizagem e o desempenho de comportamentos operantes estimulados por reforçadores positivos (comida, água, sacarose, estimulação cerebral, estimulantes). Eles diminuem a excitação motivacional que é crucial para o comportamento dirigido a metas (Wise, 1982).

Há mais de 50 anos os sintomas positivos da esquizofrenia têm sido tratados com drogas antipsicóticas que bloqueiam a ação da dopamina nos receptores D2. Paralelamente a isto, muitas pesquisas apontam para a importância da dopamina na aprendizagem e expressão da aprendizagem por estímulos recompensadores. Com isso, é possível que os pacientes psicóticos apresentem maiores dificuldades no aprendizado relacionado à recompensa com o uso da droga. O desafio é separar os sintomas por causas endógenas com causas medicamentosas (Beninger, 2006).

No presente estudo nós nos propomos a investigar se o bloqueio dos receptores D2 da dopamina causam prejuízos cognitivos e motivacionais em uma tarefa de reforço probabilístico em um labirinto em Y. Investigamos os efeitos do antipsicótico haloperidol na motivação e acurácia em tarefa que envolve predição de erro. Ratos foram treinados para procurar pellets de sacarose em um labirinto Y. A entrada em um dos braços foi reforçada 70% das vezes e a entrada no outro braço foi reforçada 30% das vezes. Desta forma, independente da resposta escolhida, havia sempre um erro de predição, o que supostamente faz a tarefa sensível a manipulações no sistema dopaminérgico. Após os animais aprenderem a preferir o braço com 70% de probabilidade de reforço eles foram tratados com diferentes doses de haloperidol e submetidos a uma sessão de teste. Um aumento nas latências de entrada e o tempo para completar cada resposta foram tomadas como indicativas de déficits motivacionais.

2. OBJETIVO GERAL

Investigar se o bloqueio dos receptores D2 de dopamina com administração de diferentes doses de haloperidol via intraperitoneal em ratos causam prejuízos de escolha, cognitivos e motivacionais em uma tarefa de reforço probabilístico em um labirinto em Y.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se ratos treinados a escolher o braço com maior probabilidade de reforço em um labirinto em Y tem desempenhos prejudicados após uma administração (IP) de haloperidol.
- Verificar se houve comprometimento no aprendizado para entrar no braço mais reforçado com pellets de sacarose, observando o número de escolha do braço mais reforçado.
- Verificar se houve prejuízo motivacional observando a latência para escolher qualquer um dos braços e latência para chegar até o reforço.
- Verificar se houve maior perseverança ao erro observando as respostas incorretas escolhidas sequencialmente.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Sujeitos

Foram utilizados 48 ratos Wistar machos adultos procedentes do Biotério da UFPR com peso corporal entre 220 e 290, mantidos em biotério com temperatura de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ e o ciclo claro/escuro de 12 horas iniciando as 7 hs da manhã. Os animais foram mantidos em caixa de plástico (60x12,5x15 cm), 1 rato por caixa, com água a vontade e com restrição alimentar para perder 5 a 10% de seu peso corporal. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e Cuidado com Animais da UFPR (protocolo número 1014) e foram conduzidos em acordo com a lei brasileira que regulamenta a pesquisa com animais (11.794/8 de outubro de 2008) e com as diretrizes do Manual de Cuidado e Uso de Animais de Laboratório do Instituto Nacional de Saúde (NIH). Os animais foram divididos de forma aleatória em 4 grupos com 12 animais por grupo.

3.2 Labirinto em Y

Foi usado um labirinto em Y de madeira pintado com tinta acrílica preta (Fig. 1). Os braços do labirinto tinham 50x15x28 cm de comprimento, largura e altura, respectivamente.

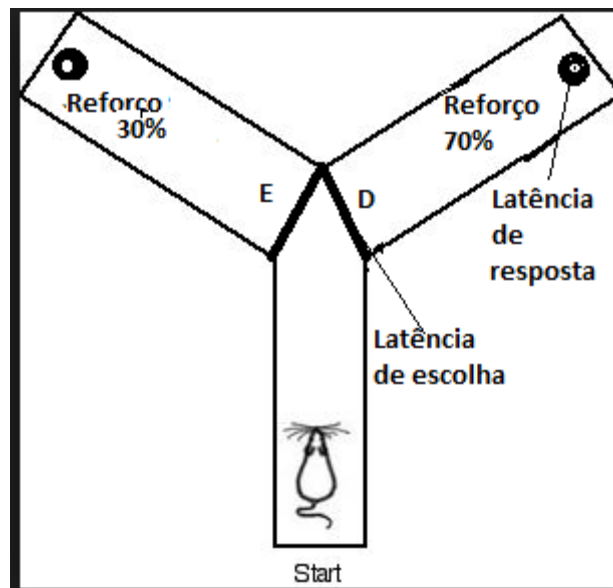


Figura 1. Esquema ilustrativo do labirinto Y. Mostra o ponto de partida de onde o rato inicia o movimento para escolha de um dos dois braços (D- direito; E-esquerdo) a partir do momento em que os braços são abertos. Latência de escolha é o tempo em que o rato leva desde o ponto de partida até passar pela linha onde inicia um dos braços. Latência de resposta é o tempo que o rato leva a partir da escolha até alcançar a recompensa (um pellet de sacarose no final do braço).

3.3 Procedimentos comportamentais

A restrição alimentar mencionada acima durou de 3 a 5 dias. Nesse período foram colocados diariamente 10 pellets de sacarose nas caixas moradia com o objetivo de diminuir a neofobia pelo reforço. Nos 2 primeiros dias de treino os animais exploraram livremente o labirinto por 10 minutos. Nos próximos 5 dias os animais foram submetidos a sessões diárias com 30 tentativas por sessão. Cada sessão era dividida em 6 blocos de 5 tentativas. Nas 4 primeiras tentativas de cada bloco o animal era gentilmente colocado no braço de entrada do labirinto em Y com as portas de acesso para os outros braços fechadas. Após 5 segundos uma das portas era aberta e o animal tinha acesso a um pellet de sacarose que estava no final do braço. Em 2 das 4 tentativas o braço direito era aberto; nas outras 2 tentativas o braço esquerdo era aberto. A ordem de abertura dos braços foi pseudorandômica. Evitou-se repetir a abertura de um dos braços por mais de 2 vezes seguidas. Após o animal ter comido o pellet de sacarose ele era transferido de volta para o braço de entrada que era novamente aberto após 5

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como os dados não apresentaram uma distribuição normal, eles foram analisados por testes não-paramétricos. As diferenças entre os escores dos grupos tratados com diferentes doses de haloperidol foram analisadas por ANOVA Kruskal-Wallis seguida pelo teste de comparações múltiplas de Dunn. As diferenças entre as latências de entrada nos braços com 30% e 70% de probabilidade de reforço foram analisadas pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas. As diferenças entre os grupos foram consideradas significantes quando $P < 0,05$.

5. RESULTADOS

O tratamento com haloperidol causou uma redução dose-dependente no número de vezes em que os ratos escolheram entrar no braço com 70% de probabilidade de reforço (Fig. 3, $H(3,44) = 10.0$, $P < 0.05$). Testes post-hoc de Dunn mostraram que, comparado ao grupo salina, apenas o grupo tratado com haloperidol 0.15 mg/kg apresentou uma diferença significativa ($P < 0.05$) no número de entradas no braço com maior probabilidade de reforço (melhor escolha).

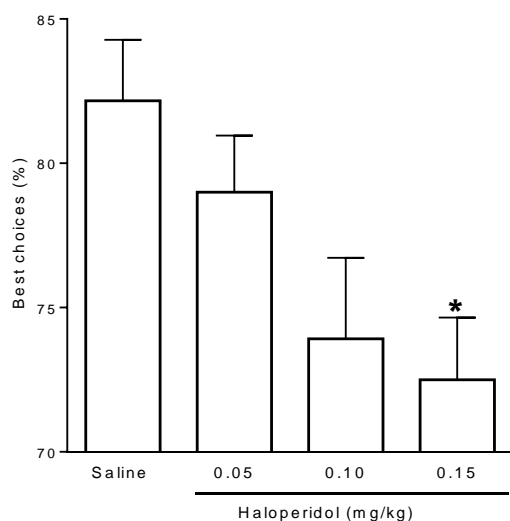


Figura 3. Efeito do haloperidol na acurácia da melhor escolha. Consideramos que o rato fez a melhor escolha quando entrou no braço com maior probabilidade de reforço (70%). As entradas no outro braço foram reforçadas apenas 30% das vezes. $N = 12$ ratos por grupo. Os dados são expressos na média \pm SEM.

O número de re-entradas em um braço que não havia sido reforçado na tentativa anterior foi tomado como escore de perseverança. O haloperidol causou um aumento significativo e dose-dependente desse escore [Fig. 4, $H(3,44) = 10.8$, $P < 0.05$; $P < 0.05$, teste de Dunn].

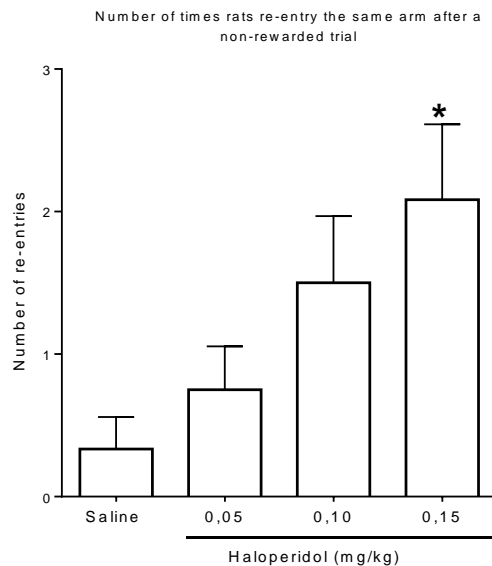


Figura 4. Efeito do haloperidol no comportamento de perseverança. Foi marcado o número de vezes em que, após entrar em um braço não recompensado, a reentrada do rato no mesmo braço no próximo ensaio. $N = 12$ ratos por grupo. Os dados são expressos na média \pm SEM. * $P < 0.05$, \pm SEM. * $P < 0.05$ em comparação ao grupo salina, Kruskal-Wallis ANOVA seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn.

O tratamento com haloperidol também causou um efeito dose-dependente na latência de resposta, avaliado como o intervalo de tempo entre a abertura dos braços e a entrada em um desses braços (Fig. 5A). Um Kruskal-Wallis ANOVA mostrou um efeito significativo do tratamento com haloperidol [$H(3,44) = 29.1$, $P < 0.001$] e os testes post-hoc de Dunn mostraram um aumento significativo no tempo de resposta para os grupos tratados com haloperidol 0.10 e 0.15 mg/kg. A dose de 0.15 mg/kg de haloperidol também causou um aumento significativo no número de vezes em que o animal não entrou em nenhum dos braços [Fig. 5B, $H(3,44) = 16.9$, $p < 0.001$, $P < 0.05$, teste de Dunn].

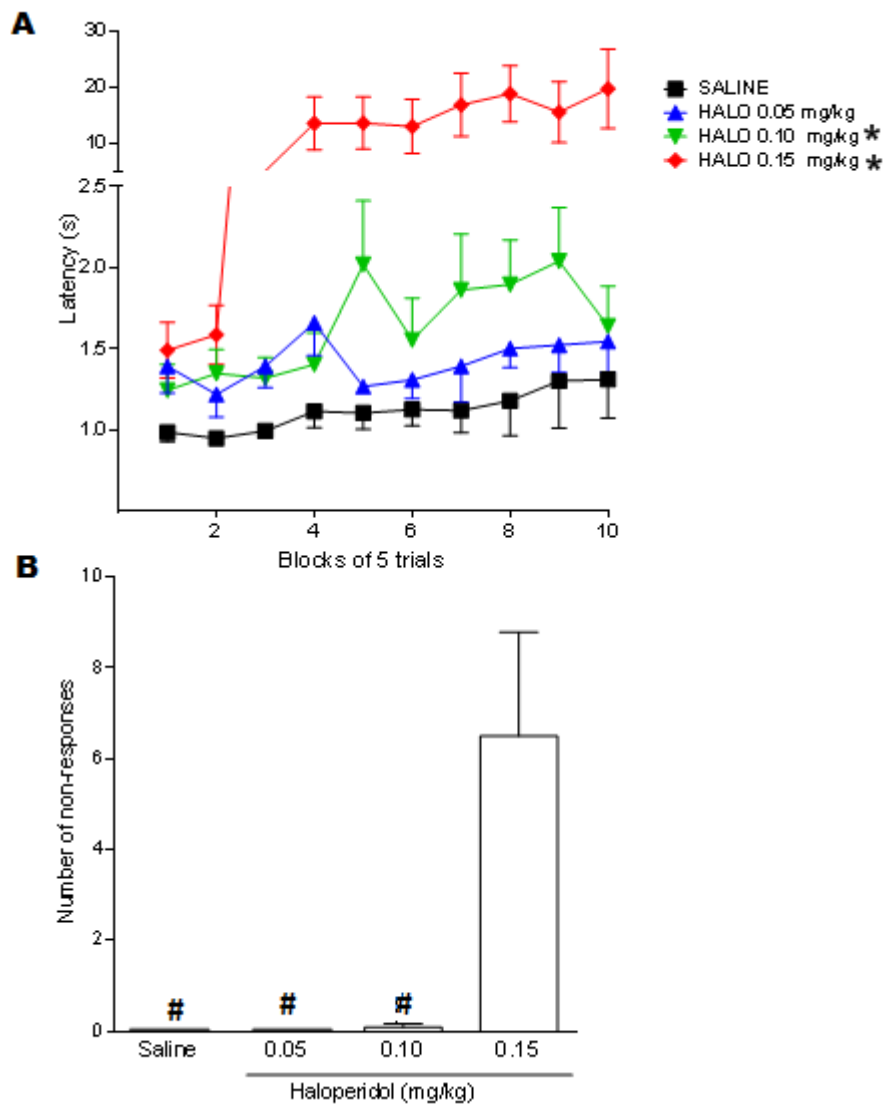


Figura 5. O haloperidol afetou a latência de escolha e o número de não-respostas. Efeito do haloperidol na latência de escolha e no número de não-respostas. (A) Efeito do haloperidol sobre a latência de escolha, definida como intervalo de tempo entre a abertura das portas dos braços e a entrada no braço. Ratos foram previamente treinados a entrar em um dos dois braços de um labirinto Y. As entradas em um dos braços foram reforçadas 30% das vezes e entradas no outro braço foram reforçadas 70% das vezes. Neste teste os ratos receberam salina ou haloperidol (i.p.) e 30 min e foram testados em uma sessão de 50 tentativas. Foi feita a média das 50 tentativas para cada animal. (B) Efeito do haloperidol sobre o número de vezes que o rato não entrou em nenhum dos braços (não-resposta). N = 12 ratos por grupo. * $P < 0.05$ comparado ao grupo salina, #

$P < 0.05$ comparado com o grupo haloperidol 0,15 mg/kg, Kruskal-Wallis ANOVA seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn.

Houve também um efeito significativo e dose-dependente do haloperidol no intervalo de tempo gasto entre a entrada em um dos braços e a chegada ao final desse braço (latência de resposta), tanto quando os animais entraram nos braços com 30% [Fig. 5A, $H(3,44) = 22.3$, $P < 0.001$] como quando entraram no braço com 70% [$H(3,44) = 31.5$] de probabilidade de reforço. Testes pos-hoc de Dunn mostraram um aumento significativo ($P < 0,05$) na latência para os braços com 30% de reforço nos grupos tratados com haloperidol 0.10 e 0.15 mg/kg. Testes pos-hoc de Dunn também mostraram um aumento dose-dependente e significativo ($P < 0,05$) em todos os grupos tratados com haloperidol. Nos grupos tratados com salina essa latência foi menor quando os animais entraram no braço com 70% de reforço que quando eles entraram nos braços com 30% de reforço ($P < 0.05$, teste de Wilcoxon). Porém, essa diferença não foi significativa em nenhum dos grupos tratados com haloperidol.

Fizemos também uma análise em separado das latências de chegada ao final do braço na tentativa seguinte a uma escolha reforçada (Fig. 6B) e na tentativa seguinte a uma escolha não reforçada (Fig. 6C). Essa análise mostrou que após receber um reforço pela entrada em um dos braços do labirinto, os animais tratados com salina ou com doses pequenas de haloperidol correm mais rápido para chegar ao local onde recebem o reforço quando a probabilidade de receber reforço é maior. Porém, essa diferença não ocorreu nos ratos tratados com a maior dose de haloperidol. Essa diferença também não foi observada nas tentativas subsequentes a uma escolha não reforçada. As Kruskal-Wallis ANOVAs dos dados da Fig. 6B mostraram efeitos dose-dependentes do haloperidol tanto para as latências de entrada nos braços com 30% [$H(3,44) = 24.5$, $P < 0.001$] como com 70% de probabilidade de reforço [$H(3,44) = 28.4$, $P < 0.001$]. Os testes pos-hoc de Dunn mostraram diferenças significantes entre os grupos salina x haloperidol 0.10 e salina x haloperidol 0.15 mg/kg e entre o grupo haloperidol 0.15 mg/kg 0.05 x haloperidol 0.15 mg/kg ($P < 0.05$). Testes de Wilcoxon mostraram diferenças significantes nas latências de entrada nos braços com 30% e 70% de reforço nos grupos que receberam salina ou haloperidol 0.10 mg/kg ($P < 0.05$) mas não nos grupos tratados com as outras doses de haloperidol. As Kruskal-Wallis ANOVAs dos dados da Fig. 6C mostraram efeitos significantes e dose-dependentes do haloperidol tanto para as latências de entrada nos braços com 30% [$H(3,44) = 30,7$, $P < 0.001$]

como com 70% de probabilidade de reforço [$H(3,44) = 29.5, P < 0.001$]. Os testes *post-hoc* de Dunn mostraram diferenças significantes entre os grupos salina x haloperidol 0.10 mg/kg, salina x 0.15 mg/kg e entre os grupos haloperidol 0.05 X haloperidol 0.15 mg/kg ($P < 0.05$). Testes de Wilcoxon não mostraram diferenças significantes nas latências de entrada nos braços com 30% e 70% de probabilidade de reforço em nenhum dos grupos.

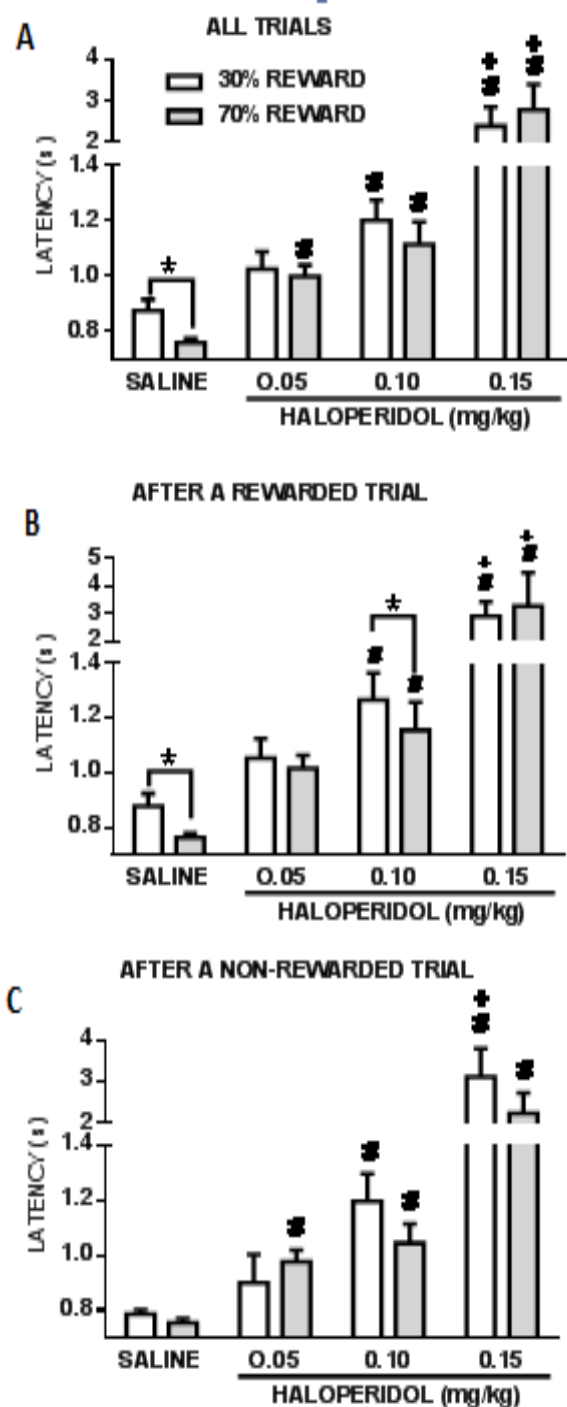


Figura 6. Efeito do haloperidol na latência de resposta para entrada no braço com baixa (30%) e alta (70%) probabilidade de recompensa. Os dados são expressos como média \pm tempo SEM entre o momento em que o rato entra num braço escolhido e o momento da chegada no final do braço. Foi feita a média das latências de todas as tentativas da sessão de teste para cada animal. $N = 12$ rats por grupo. Os dados são expressos como média \pm SEM. * $P < 0.05$, comparação entre o número de entradas nos braços com 30% 70% de probabilidade de reforço, teste de Wilcoxon. # $P < 0.05$, comparado ao grupo salina; + $P < 0.05$, comparado grupo haloperidol 0.05 (Teste de Dunn apos Kruskal-Wallis ANOVA).

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho sugerem que antagonistas dos receptores dopaminérgicos causam déficits de motivação e déficits cognitivos. De maneira geral, observamos que o haloperidol causou de forma dose-dependente: (i) um prejuízo na capacidade de escolher respostas comportamentais com maior probabilidade de reforço; (ii) perseverança na expressão de respostas com menor probabilidade de reforço e (iii); aumento na latência para iniciar e completar respostas reforçadas; (iv) um maior número de falhas na expressão de comportamentos reforçados. Além disso, observamos que animais controle foram mais rápidos para executar as respostas quando a probabilidade de reforço era maior. Porém, essa diferença na velocidade de execução entre as respostas com maior e menor probabilidade de reforço desaparecia quando uma resposta não era reforçada.

O haloperidol é um antagonista de receptores dopaminérgicos com maior afinidade para os receptores do sub-tipo D2 (Silvestri et al., 2000; Abi-Dargham, 2000) que para os receptores do sub-tipo D1 (Karlsson et al., 2002). Portanto, os resultados do presente trabalho reforçam a hipótese de que o sistema dopaminérgico tem um papel crítico na expressão de comportamentos motivados por reforço positivo (Wise, 1982; Berridge & Robinson, 1998; Robbins & Everitt, 1996; Schultz & Dickinson, 2000; Da Cunha et al., 2009, 2012; Russo, 2013; Ikemoto et al., 2015). Trabalhos anteriores mostraram que animais tratados com haloperidol e outros antagonistas D2 apresentam déficits na expressão de respostas operantes instrumental reforçadas com água (Ettenberg 1986; Wise, 1982), ração (Hutchings et al., 2013) e auto-estimulação de vias dopaminérgicas (Fibiger et al., 1976). Foram também observados déficits em animais tratados com antagonistas de receptores D2 testados em outros modelos de aprendizagem e memória incluindo: o labirinto aquático de Morris (Ploeger & Cools, 1994; Whishaw & Dunnett, 1985), o teste do tempo de reação para séries (serial reaction time task) e a esquiva ativa (Boschen et al., 2015). Outro estudo que mostrou que a administração de haloperidol diminuiu enquanto a administração de L-DOPA aumentou o número vezes que voluntários humanos saudáveis optaram por resposta que demandavam maior esforço para receber uma recompensa monetária maior e detrimento de respostas que demandavam um menor esforço para obter uma recompensa menor (Pessiglione et al., 2006). Outro estudo também mostrou deficiências na escolha de respostas com melhores recompensas em humanos saudáveis tratados com sulpiride,

outro antagonista de receptores D2, em teste com feedback com valor subjetivo num teste de escolha utilizando erro de predição. Foi mostrado que a magnitude do erro de predição expresso no estriado é modulado por drogas, aumentando com L-DOPA e diminuindo com sulperide (Eisenegger et al., 2014). Esses estudos mostram que os antagonistas de receptores D2 afetaram tanto a acurácia quanto a motivação da expressão das respostas aprendidas.

Estudos anteriores mostraram que quando um evento é melhor do que esperado (p. ex: encontrar pellets de sacarose ao final do braço direito de um labirinto em Y) há uma liberação fásica de dopamina no estriado proporcional ao erro de predição (Schultz, 1998; 2016). Experimentos utilizando microdiálise para monitorar mudança na liberação de dopamina *in vivo*, verificaram aumento na liberação de dopamina no núcleo accumbens de ratos durante a antecipação e o consumo de alimento (Wilson, 1995). No presente trabalho os ratos esperavam encontrar pellets de sacarose 70% das vezes em que entravam em um dos braços do labirinto de Y e 30% das vezes que entravam no outro braço do labirinto. Nas duas situações sempre havia um erro de predição: receber uma recompensa quando há 30% ou 70% de expectativa de recompensa equivale a erros de predição positivos de 0.7 e 0.3, respectivamente. Se a liberação de dopamina é proporcional ao erro de predição, esperam-se liberações fásicas de dopamina com magnitudes de 70% e 30% da resposta máxima, respectivamente. Essa hipótese é coerente com as diferenças que encontramos na latência de resposta entre os braços com 30% e 70% de reforço. Essa hipótese também é coerente como fato de que essa diferença ocorreu após uma resposta reforçada mas não nos grupos tratados com haloperidol ou após uma resposta não reforçada. Uma resposta não reforçada resulta em um erro de predição negativo de -0.7 e -0.3 para as entradas nos braços com probabilidade de reforço de 70% e 30%, respectivamente. Esse resultado está de acordo com a hipótese de que uma redução na liberação de dopamina quando ocorre um erro de predição negativo enfraquece expectativa de que a resposta emitida será reforçada nas tentativas subsequentes. Essa hipótese também está de acordo outro estudo com experimentos com voluntários saudáveis que receberam sulpiride e foram testados em uma tarefa de erro de predição, outro antagonista D2 de dopamina. No início do teste os participantes receberam uma quantia em dinheiro que podia diminuir ou aumentar em função das escolhas entre estímulos visuais apresentados em pares. Os voluntários que receberam placebo aprenderam a melhorar suas escolhas por tentativa e erro. Já os que

receberam o antagonista D2 sulpiride tiveram déficits para aprender com os ganhos, mas não para perdas (Eisenegger et al., 2014).

Quando há uma falha no sistema que reduz as respostas comportamentais não reforçadas espera-se um comportamento de perseverança na apresentação dessa resposta. Isso aconteceu no presente estudo com os ratos tratados com haloperidol. De forma semelhante, um outro estudo onde ratos foram com restrição alimentar foram treinados para encontrar ração em braços específicos de um labirinto radial de 8 braços mostrou que um tratamento crônico com doses altas de haloperidol (1-2 mg/kg por dia) aumentou a perseverança na escolha de braços que nunca eram reforçados (erro de memória de referência), um aumento a perseverança em visitar um braço onde o animal já havia comido a ração (erro de memória de trabalho) e um aumento na latência de resposta e no tempo gasto para finalizar a tarefa (Hutchings et al, 2013). Outro estudo atribui o aumento do comportamento de fumar em pacientes com esquizofrenia tratados com haloperidol a uma maior perseverança em comportamentos com resultados deletérios (McEvoy et al., 1995).

No presente estudo, o aumento nas latências de resposta observada nos ratos tratados com haloperidol pode ser explicado em parte por um déficit motor como por uma redução na motivação para obter o reforço. Observamos um aumento na latência para iniciar a resposta nos animais tratados com doses de haloperidol 0.10 a 0.15 mg/kg e apenas os animais tratados com a dose de 0.15 mg/kg deixaram de responder em até 7 das 50 tentativas do teste. Outros estudos também mostram que o tratamento com antagonistas D2 causou redução na atividade locomotora (Schaefer & Michael, 1984; Lynch & Carey, 1987; Horvitz & Ettenberg, 1988) e um aumento na latência para na expressão de respostas nas seguintes tarefas de aprendizagem com reforço: condicionamento instrumental em caixa de Skinner (Choi et al., 2009; Banasikowski; Beninger, 2012); “serial reaction time” (Zirnheld et al., 2004; Domenger & Schwarting, 2006) e atenção sustentada (Hutchings; et al., 2013). O haloperidol pode também causar catalepsia, mas em doses mais altas que as usadas no presente estudo (Campbell et al., 1988; Bazyan et al., 2000; Bazyan et al., 1996; Orlova, 2000, Ezrin-Waters & Seeman, 1977).

Está bem estabelecido que a liberação de dopamina no núcleo accumbens é crítica para a motivação que leva a respostas aprendidas com reforço positivo (Ikemoto

at al., 2015). Portanto, uma redução na motivação também poderia explicar o aumento na latência de resposta nos ratos tratados com haloperidol. No presente trabalho espera-se que os animais estejam mais motivados para entrar no braço com maior probabilidade de reforço. Isso pode explicar porque eles escolhem entrar nesses braços com maior frequência e porque a latência de resposta é menor quando entram no braço com maior probabilidade de reforço. Observamos que isso não aconteceu logo após uma tentativa não reforçada, provavelmente porque isso reduziu a motivação para essa resposta comportamental. Coerente com um papel dos receptores D2 na motivação, essa diferença de latência para entrar no braço com maior ou menor probabilidade de reforço não foi observada nos ratos tratados com haloperidol. Essa hipótese é também suportada por outro estudo onde o tratamento com ratos com haloperidol aumentou a resposta de pular uma barreira baixa para entrar em um dos braços de um labirinto em T e receber uma quantidade pequena de alimento e diminuiu a resposta de pular uma barreira alta para entrar no outro braço do labirinto e encontrar uma quantidade maior de alimento (Salamone et al. 1991; 1994). Outros estudos também mostraram que a administração de 0.1 mg/kg de haloperidol reduziu o número de entradas no braço com maior reforço (Bardgett et al., 2009; Salamone et al., 1994). Déficits de motivação após o tratamento com haloperidol na dose de 0,10 mg/Kg foram observados em o haloperidol diminuiu a procura dos alimentos mais palatáveis que demandavam uma resposta de maior esforço e houve uma preferência pelos alimentos menos palatáveis, mas com mais fácil acesso (Salamone et al., 1991).

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho e estudos anteriores corroboram a hipótese de que antagonistas de receptores D2 da dopamina, além de causar um aparente déficit de motivação, diminuem a expressão e aumentam a latência de respostas reforçadas. Também aumenta perseverança na escolha de respostas com menor probabilidade de reforço. Esses déficits podem agravar os sintomas negativos e cognitivos de pacientes psicóticos tratados com antipsicóticos típicos. Estes resultados acrescentam mais dados que ajudam a melhorar a compreensão sobre os efeitos colaterais de antipsicóticos que são amplamente usados na clínica para o tratamento da esquizofrenia. Além disso, foi possível estudar os efeitos que o haloperidol promove sobre expressão do aprendizado entre escolha onde sempre existe um erro de predição, tendo em vista que essa tarefa envolve o sistema dopaminérgico no estriado.

Estudos futuros podem ser conduzidos utilizando-se da mesma tarefa e além do haloperidol, administrar um agonista dos receptores D2 para estudar se há uma reversão nos déficits verificados neste estudo. Pode-se também utilizar antipsicóticos atípicos para verificar se outras respostas serão encontradas.

8 REFERÊNCIAS

Abi-Dargham A.; Rodenhiser J.; Printz D.; Zea-Ponce Y.; Gil R., Kegeles L.S.; Weiss R.; Cooper T.B.; Mann J.J.; Van Heertum R.L.; Gorman J.M.; Laruelle M. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*; (2000), 97(14):8104-9.

Angrist B.M.; Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis: preliminary observations. (1970), *Biol Psychiatry* Elsevier Science.

Balleine B. W.; Dickinson A. Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*; (1998) 37, 407–419.

Balleine B. W; O’Doherty J. P. Human and Rodent Homologies in Action Control: Corticostriatal Determinants of Goal-Directed and Habitual Action. *Neuropsychopharmacology reviews* (2010) 35, 48–69

Bardgett M. E.; Depenbrock M.; Downs N.; Green L. Dopamine Modulates Effort-Based Decision-Making in Rats. *Behav Neurosci.* (2009); 123(2): 242–251.

Bazyan A.S.; Getsova V.M.; Orlova N.V. Consolidation and retrieval of haloperidol catalepsy state. *Researchgate*, (1996).

Bazyan A.S., Getsova V.M., Orlova N.V. Haloperidol catalepsy consolidation in the rat as a model of neuromodulatory integration. *Neuroscience*, (2000), 99(2):279-88.

Beninger, R. J.: The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res. Rev.*, (1983), 6: 173-196.

Beninger R. J. Dopamine and Incentive Learning: a Framework for Considering Antipsychotic Medication Effects. *Neurotoxicity Research.* (2006), 10(3,4). 199-209.

Berridge K.C., Robinson T.E.. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.*, (1998), 28 pp. 309–369.

Bilder R.M.; Goldman R.S.; Robinson D.; Reiter G.; Bell L.; Bates J.A.; Pappadopoulos E.; Willson D.F.; Alvir J.M.; Woerner M.G.; Geisler S., Kane J.M.; Lieberman J.A. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000, 157(4):549-59.

Bird E.D.; Spokes E.G.; Iversen L.L. Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain.*, (1979), 102(2):347-60.

Boschen S. L.; Andreatini R.; da Cunha, C. Activation of postsynaptic D2 dopamine receptors in the rat dorsolateral striatum prevents the amnestic effect of systemically administered neuroleptics. *Behavioural Brain Research*. (2015), 283–289.

Brisch R.; Saniotis A.; Wolf R.; Biela H.; Bernstein H.; Steiner J.; Bogerts B; Braun K.; Jankowski Z.; Kumaratilake J.; Henneberg M.; Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers psychiatry*. Review (2014).

Brown A.S. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. (2011); 93(1):23-58

Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. (2006); 8(1):137-142.

Choi W. Y.; Morvan C., Balsam P. D.; Horvitz J. C. Dopamine D1 and D2 antagonist effects on Response Likelihood and Duration. *Behav Neurosci*. (2009), 123(6): 1279–1287.

Crespo-Facorro B., Paradiso S., Andreasen N.C., O'Leary D.S., Watkins G.L., Ponto L.L., Hichwa R.D.. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA*, 286 (2001), 427–435.

Davidson, M.; Galderisi S.; Weiser, M. Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* (2009); 166:675–682

DeLong M.R.; Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* (2007), 64(1):20-4.

Dickinson A., Balleine B. The role of learning in the operation of motivational systems. *Stevens' Handbook of Experimental Psychology*; (2002), 497–533.

Domenger D.; Schwarting R.K.W.. The serial reaction time task in the rat: Effects of D1 and D2 dopamine-receptor antagonists. *Behavioural Brain Research* (2006), 175 212–222.

Eisenegger C., Naef M.; Linssen A. Gandamaneni P. K.; Müller U.; Robbins T. W. Role of Dopamine D2 Receptors in Human Reinforcement Learning. *Neuropsychopharmacology* (2014) 39, 2366–2375.

Ettenberg A.; Camp C.H. A partial reinforcement extinction effect in water-reinforced rats intermittently treated with haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav.* (1986), 25(6):1231-5.

Ezrin-Waters C.; Seeman P. Tolerance to haloperidol catalepsy. *European Journal of Pharmacology*, (1977), 321–327

Farde L., Nordstrom A.L.; Wiesel F.A.; Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to trapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, (1992), 49:538–544.

Farde, L.; Pauli, S.; Hall H.; Eriksson, L.; Halldin, C.; Hogberg, T.; Nilsson, L.; Sjogren, I.; Stone-Elander S. Stereoselective binding of ¹¹C-raclopride in living human brain—a search for extrastriatal central D2-dopamine receptors by PET. *Psychopharmacology (Berl.)* (1988) 94, 471–478.

Fervaha G.; Takeuchi H.; Lee J.; Foussias G.; Fletcher P. J. Agid O.; Remington G. Antipsychotics and Amotivation. *Neuropsychopharmacology*. 2015 May; 40(6): 1539–1548.

Fibiger H.C.; Carter D.A.; Phillips A.G. Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxydopamine: Evidence for mediation by motor deficits rather than by reduced reward. *Psychopharmacology*, (1976), 21–27.

Gehring, W. J.; Coles, M.; Meyer, D.; Donchin, E.. "The error-related negativity: an event-related brain potential accompanying errors". *Psychophysiology*, (1990), 27: 34.

Gemperle A. Y.; McAllister K. H.; Olpe H. Differential effects of iloperidone, clozapine, and haloperidol on working memory of rats in the delayed non-matching-to-position paradigm. *Psychopharmacology*. (2003), 354–364.

Ginovart N.; Kapur S. Role of Dopamine D2 Receptors for antipsychotic Activity. *Current antipsychotics*. Springer Berlin Heidelberg, (2012), 27-52.

Greg E. Reckless; Ole A. Andreassen; Andres Server; Tiril Østefjells; Jimmy Jensena. Negative symptoms in schizophrenia are associated with aberrant striato-cortical connectivity in a rewarded perceptual decision-making task. *Neuroimage Clin*. (2015); 8: 290–297.

Griffiths K. R.; Morris R. W.; Balleine B. W. Translational studies of goal-directed action as a framework for classifying deficits across psychiatric disorders. *Systems neuroscience review article*; (2014)

Harvey P.D., Keefe R.S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. (2001); 158(2):176-84.

Harvey P. D.; Heaton K.; Carpenter W. T. Jr.; Green M. F.; Gold J. M.; Schoenbaum M. Functional impairment in people with schizophrenia: Focus on employability and eligibility for disability compensation. *Schizophrenia Research* 140 (2012) 1–8

Horvitz J.C.; Ettenberg A. Haloperidol blocks the response reinstating effects of food reward a methodology for separating neuroleptic effects on reinforcement and motor processes. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. (1988). 31(4): 861-866.

Howes O.D.; Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*. (2009); 35(3):549-62.

Howes O. D., McCutcheon R., Owen M. J., Murray R. The role of genes, stress and dopamine in the development of schizophrenia Dopamine and the Prodrome. *Biological Psychiatry*, (2015); 3223(16)32663-4.

Hutchings E.J.; Waller J. L.; Terry A. V. Jr. Differential Long-Term Effects of haloperidol and Risperidone on the Acquisition and Performance of Tasks of Spatial Working and Short-Term Memory and Sustained Attention in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. (2013); 347(3): 547–556.

Ikemoto, S., Yang, C., Tan, A.,. Basal ganglia circuit loops, dopamine and motivation: A review and enquiry. *Behavioural Brain Research*. (2015), 290, 17-31.

Juckel G., Schlagenhauf F., Koslowski M., Wüstenberg T., Villringer A., Knutson B., Wrase J., Heinz A.. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage*, (2006), 409–416.

Kapur S., Zipursky R., Jones C., Shammi C. S., Remington G., Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*, (2000). 57:553–559.

Karlsson P., Farde L., Halldin C., Sedvall G. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, (2002) 159:761–767.

Keefe, R. S. E. The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *J Clin Psychiatry*. (2014). Suppl 2: 8-13.

Kellendonk C., Simpson E.H., Polan H.J., Malleret G., Vronskaya S., Winiger V., et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron*. (2006); 49:603–15.

Labarca R., Silva H., Jerez S., Ruiz A., Forray M.I., Gysling K., Andres M.E., Bustos G., Castillo Y., Hono J. Differential effects of haloperidol on negative symptoms in drug-naive schizophrenic patients: effects on plasma homovanillic acid. *Schizophr Res*. (1993) 9(1):29-34.

Lynch M. R.; Carey R. J. Environmental stimulation promotes recovery from haloperidol-induced extinction of open field behavior in rats. *Psychopharmacology*. (1987), 2: 206–209.

Lee T.; Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. (1980) 137: 191–197.

Miller, R. Major psychosis and dopamine: controversial features and some suggestions. *Psychol. Med.*, (1984) 14, 779-791.

Mackay A.V., Iversen L.L., Rossor M., Spokes E., Bird E., Arregui A., Creese I., Snyder S.H. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, (1982); 39(9):991-7.

Marder S.R. Subjective experiences on antipsychotic medications: synthesis and conclusions. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005; (427):43-6.

McEvoy, J. P. ; Freudenreich O.; Levin E. D. ; Rose J. E. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, (1995), 124–126

McCollum L. A.; Walker C. K; Roche J. K. ; Roberts R. C. Elevated Excitatory Input to the Nucleus Accumbens in Schizophrenia: A Postmortem Ultrastructural Study. *Schizophr Bull.* (2015); 41(5): 1123–1132.

Meltzer H.Y., McGurk S.R. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* (1999), 25(2):233-55.

Misslin R.; Ropartz P.; Jung L. Impairment of responses to novelty by apomorphine and its antagonism by neuroleptics in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. (1984); 82(1-2):113-7.

Morris R. W.; Quail S.; Griffiths K. R.; Green M. J.; Balleine B. W. Corticostriatal Control of Goal-Directed Action Is Impaired in Schizophrenia.. *Biological Psychiatry.* (2015); 77:187–195.

Nikolaus S., Hautzel H., Müller H.W. Neurochemical dysfunction in treated and nontreated schizophrenia - a retrospective analysis of in vivo imaging studies. *Rev Neurosci.* 2014; 25(1):25-96

O'Doherty J.; Dayan P.; Schultz J.; Deichmann R.; Friston K; Dolan R. J. Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *et al Science;* (2004) 304, 452

Packard MG, White NM. Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral neuroscience* (1991), 105:295–306.

Paradiso, N.C. Andreasen, B. Crespo-Facorro, D.S. O'Leary, G.L. Watkins, L.L.B. Ponto, R.D. Hichwa. Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry,* (2003), 1775–1783.

Parent, André, and Lili-Naz Hazrati. "Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop." *Brain Research Reviews,* (1995), 91-127.

Pessiglione M.; Seymour B.; Flandin G; Dolan R.J.; Frith C.D. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans, (2006), 442

Ploeger G.E.; Cools A.R. Spatial localization in the Morris water maze in rats: acquisition is affected by intra-accumbens injections of the dopaminergic antagonist haloperidol. *Behav Neurosci*, (1994), 108(5):927-34.

Poling, A., Cleary J., Berens K.; Thompson T. Neuroleptics and Learning: Effects of haloperidol, Molindone, Mesoridazine and Thioridazine on the Behavior of Pigeons under a Repeated Acquisition Procedure. (1990).

Redgrave, P., Gurney K., Reynolds J. "What is reinforced by phasic dopamine signals?" *Brain research reviews* 58.2 (2008): 322-339.

Rosenheck, R., Leslie, D., Keefe, R., McEvoy, J., Swartz, M., Perkins, D., et al. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2006) 163, 411–417.

Robbins W., Everitt B.J.. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, (1996), 6 228–236.

Reckless G. E.; Andreassen O. A.; Server A; Østefjells T.; Jensen J. Negative symptoms in schizophrenia are associated with aberrant striato-cortical connectivity in a rewarded perceptual decision-making task. *NeuroImage: Clinical*. (2015), 8: 290–297

Salamone J. D. ; Steinpreis R. E. ; McCullough L. D. ; Smith P. ; Grebel D. ; Mahan K. Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology*. (1991), 515–521.

Salamone J. D.; Cousins M. S., Bucher S. Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behavioural Brain Research*. (1994), 221–229.

Salamone, J. D.; Correa, M.; Farrar, A. M.; Nunes, E. J.; Pardo, M. Dopamine, behavioral economics, and effort. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, (2009), Article 13.

Seeman P.; Kapur S. Schizophrenia: More dopamine, more D2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2000), 97(14): 7673–7675.

Seeman P. Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacology*, 7 (1992), 261–284

Seeman M. V.; Seeman P.. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (2014);

Seeman P.; Weinschenker D.; Quirion R.; et al. Dopamine supersensitivity correlates with D2high states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2005) .102:3513–3518.

Silvestri S.; Negrete J. C.; Seeman M. V.; Seeman P . Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: A clinical PET study. *Psychopharmacology* (2000). 152(2):174-80.

Schultz W. Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, (1998); 1, 1-27.

Schultz W.; Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci.* (2000); 23:473-500.

Schultz W. Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci.*, (2007), 30(5):203-10.

Schultz W. Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* (2016); 18(1):23-32.

Schaefer G.J., Michael R.P. Drug interactions on spontaneous locomotor activity in rats. Neuroleptics and amphetamine-induced hyperactivity. *Neuropharmacology.* (1984), (8):909-14.

Wilson C., Nomikos G. G., Collu M., Fibiger H. C. Dopaminergic correlates of motivated behavior: importance of drive. *J. Neurosci*, (1995) 15:5169–5178.

Wise R.A. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, (1982) 5, 39-53.

Wise R. A. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, (2004) 5, 483-494.

Whishaw I.Q.; Dunnett S.B. Dopamine depletion, stimulation or blockade in the rat disrupts spatial navigation and locomotion dependent upon beacon or distal cues. *Behav Brain Res.* (1985); 18(1):11-29.

Zirnheld PJ1, Carroll CA, Kieffaber PD, O'Donnell BF, Shekhar A, Hetrick WP. Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *J Cogn Neurosci.* (2004); 16(6):1098-112.

Zakzanis K.K.; Hansen K.T. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res.* (1998); 32(3):201-6.