



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Julyana Gomes Maia

**Telmisartana, um bloqueador do receptor AT1, pode mitigar alterações
comportamentais associadas à esquizofrenia?**

Rio de Janeiro

2022

Julyana Gomes Maia

**Telmisartana, um bloqueador do receptor AT1, pode mitigar alterações
comportamentais associadas à esquizofrenia?**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Biociências, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Yael de Abreu Villaça

Coorientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Dutra Tavares

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

G633 Gomes-Maia, Julyana
Telmisartana, um bloqueador do receptor AT1, pode mitigar alterações comportamentais associadas à esquizofrenia? / Julyana Gomes Maia. – 2022.
79 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Yael de Abreu Villaça.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Dutra Tavares.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Esquizofrenia – Teses. 2. Sistema Renina-Angiotensina – Efeito dos Fármacos. 3. Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II. 4. Relação Dose-Resposta a Droga. I. Villaça, Yael de Abreu. II. Tavares, Ana Carolina Dutra. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. IV. Título.

CDU 616.895.8-085

Bibliotecário: Hugo da Costa Maia Bernardo - CRB-7/7426

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Julyana Gomes Maia

**Telmisartana, um bloqueador do receptor AT1, pode mitigar alterações
comportamentais associadas à esquizofrenia?**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-Graduação em Biociências, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 21 de novembro de 2022.

Orientadora: Prof.^a Dra. Yael de Abreu Villaça
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Coorientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Dutra Tavares
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Anderson Ribeiro Carvalho
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof.^a Dra. Cristiane Aguiar da Costa
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Thomas Eichenberg Krahe
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Irmã, meu primeiro agradecimento não poderia deixar de ser para você. Em uma das últimas conversas que nós tivemos você disse: “estuda July. Não pare nunca”. Eu tenho certeza que você está orgulhosa de saber que eu não parei. Eu te amo e você sempre foi e sempre será a minha maior inspiração de ser humana, Ana Carolina Gomes Maia.

A Deus, que me deu forças nos momentos que eu mesma achei que não teria. Esses dois anos foram os mais difíceis da minha vida e o amor do grande Mestre Jesus foi a chave fundamental para dar forças à nossa família para continuar lutando.

Agradeço aos meus pais por sempre me dar todo apoio do mundo para que eu realize os meus sonhos. Vocês não tiveram o privilégio de ter estudado até a faculdade, mas estão formando uma mestre. Eu tenho muito orgulho de ser filha de pessoas tão incríveis, acolhedoras e amorosas como vocês. Amo muito os dois e sou grata. Nunca se esqueçam que: “De todo amor que eu tenho; Metade foi tu que me deu; Salvando minh'alma da vida; Sorrindo e fazendo o meu eu”.

Ao Pedro e ao Mateus cujos sorrisos esquentaram nossos corações de tal maneira que foram os motivos para continuarmos vivos e lutando em todo o período de escuridão que nossa família atravessou e atravessa após a maior perda das nossas vidas. Eu espero que um dia eu possa ser inspiração para vocês, assim como a mãe de vocês é para mim. Vocês são presentes de Deus na minha vida. Amo vocês, meus bonequinhos!

A todos as pessoas neuroatípicas como eu. Por muito tempo na minha vida, eu fui considerada como “burra”, “estranha”, “esquisita”, “anormal”, “diferente” e muitos diziam que eu nunca seria nada na vida. Mal sabiam que estavam errados. Eu espero que as minhas conquistas ajudem muitos que também passaram a vida sendo humilhados e desacreditados a entenderem que somos potentes e incríveis da nossa maneira! Quando um de nós consegue vencer, isso encoraja todos a continuarmos desafiando este sistema capacitista que apenas quer nos ver abaixo e “para baixo”.

Agradeço às minhas orientadoras Yael e Ana Carolina por terem me auxiliado significativamente durante este período acadêmico de tantos ensinamentos profissionais e, principalmente, agradeço a elas por terem tido empatia e paciência comigo por perceberem que fiz este trabalho durante o momento mais difícil da minha vida.

Também agradeço a banca examinadora que aceitou avaliar o presente trabalho.

“[...] Se você tem um sonho, lute por ele. Existe uma disciplina. Não é sobre quantas vezes você foi rejeitado, caiu e teve que levantar. É quantas vezes você fica em pé, levanta a cabeça e segue em frente.”

Lady Gaga

RESUMO

GOMES-MAIA, Julyana. *Telmisartana, um bloqueador do receptor AT1, pode mitigar alterações comportamentais associadas à esquizofrenia?* 2022. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A esquizofrenia (SCHZ) é um transtorno psiquiátrico que atinge aproximadamente 1% da população mundial. Esse transtorno é constituído pela combinação de 3 tipos de sintomas: positivos, negativos e cognitivos. Embora existam medicamentos para o tratamento desse transtorno, estes são pouco eficazes para controlar os sintomas negativos e cognitivos, além de proporcionarem muitos efeitos adversos. Considerando isso, muitos estudos apontam que o Sistema Renina-Angiotensina (SRA) cerebral pode ser um alvo terapêutico promissor. O SRA cerebral tem como principal peptídeo bioativo a angiotensina II e o seu receptor mais abundantemente expresso no encéfalo é do tipo 1 (AT1), através do qual exerce efeitos sobre sistemas e processos neurobiológicos envolvidos na fisiopatologia da SCHZ, como por exemplo sobre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico e a resposta neuroinflamatória. Assim, o presente trabalho investigou os efeitos do bloqueio do AT1, através da administração de telmisartana (TEL), sobre as alterações comportamentais associadas à SCHZ induzidas por um modelo farmacológico, obtido através da administração de fenciclidina (PCP), um antagonista de receptor NMDA. Para isso, utilizamos camundongos de ambos os sexos da cepa C57BL/6 que dos dias de vida pós-natal (PN) 60 a 70, diariamente receberam uma injeção de TEL (0,25 ou 1mg/Kg, ip), ou salina e, após 30 minutos, receberam uma injeção de PCP (2,5mg/kg, PN60-69; 10mg/Kg em PN70) ou salina. Os grupos experimentais formados foram: CT, PCP, PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1. A partir do PN63, 10 minutos após a última injeção, os animais foram submetidos a testes comportamentais: Campo Aberto para verificar a expressão de hiperatividade locomotora associada aos sintomas positivos e habituação, um indicador de memória não-associativa (PN63-65); Reconhecimento de Objetos, o qual avalia a memória declarativa (PN66); Labirinto em T, tarefa capaz de analisar a memória operacional (PN67); Esquiva Passiva, o qual analisa a memória e aprendizagem por meio do condicionamento pelo medo (PN68-69); por fim, Inibição pelo Pré-Pulso (PPI), uma medida do filtro sensorio-motor (PN70), todos estes prejudicados em pacientes com SCHZ. Os 3 grupos expostos à fenciclidina apresentaram hiperatividade em comparação ao grupo CT nos 3 dias de teste do CA. No entanto, a administração repetida da telmisartana promoveu redução da atividade locomotora, de modo que no 3º dia, o grupo PCP-Tel1 foi significativamente diferente do grupo PCP. Os grupos CT e PCP-Tel1 apresentaram redução progressiva da atividade locomotora ao longo dos dias de teste, o que indica habituação à arena. Assim, administração repetida de telmisartana é capaz de mitigar a hiperatividade induzida pela fenciclidina e de reverter prejuízo na memória/aprendizado não-associativo. Não foram identificados danos cognitivos nos testes de Reconhecimento de Objetos e Esquiva Passiva. No Labirinto em T, os grupos PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1 apresentaram prejuízo na memória de trabalho em relação aos grupos CT e PCP. No PPI, as duas doses de telmisartana não foram capazes de reverter o prejuízo cognitivo induzido pela PCP. Juntos, nossos dados indicam que os efeitos da telmisartana em alterações comportamentais associadas à SCHZ variam dependendo da função analisada. Assim, mais estudos se fazem necessários para entender a participação do SRA e a curva dose-resposta da telmisartana na SCHZ.

Palavras-chave: esquizofrenia; sistema renina-angiotensina cerebral; atividade locomotora; memória; inibição pelo pré-pulso.

ABSTRACT

GOMES-MAIA, Julyana. *Telmisartan, an AT1 receptor blocker, may mitigate behavioral alterations associated with schizophrenia?* 2022. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Schizophrenia (SCHZ) is a psychiatric disorder that affects approximately 1% of the world population. This disorder is constituted by the combination of 3 types of symptoms: positive, negative and cognitive. Although antipsychotics treat this disorder, they are not effective in controlling negative and cognitive symptoms, in addition to cause significant adverse effects. Considering these data, many studies point out the brain Renin-Angiotensin System (RAS) as a promising therapeutic target. The brain RAS has angiotensin II as its main bioactive peptide and its most abundantly expressed receptor in the brain is type 1 (AT1), through which it exerts effects on neurobiological systems and processes involved in the pathophysiology of SCHZ, such as the dopaminergic and glutamatergic and the neuroinflammatory response. Thus, the present work investigated the effects of AT1 blockade through the administration of telmisartan (TEL), on behavioral changes associated with SCHZ induced by a pharmacological model obtained through the administration of phencyclidine (PCP), an NMDA receptor antagonist. For this, we used C57BL/6 male and female mice. From postnatal days (PN) 60 to 70, mice received a daily injections of TEL (0.25 or 1mg/Kg, ip), or saline and, after 30 minutes, received an injection of PCP (2.5mg/kg, PN60-69; 10mg/kg in PN70) or saline. The formed experimental groups were: CT, PCP, PCP-Tel0.25 and PCP-Tel1. From PN63 to PN70, 10 minutes after the last injection, the animals were submitted to behavioral tests: Open Field to verify the expression of locomotor hyperactivity associated with positive symptoms and habituation, an indicator of non-associative memory (PN63-65); Object Recognition, which evaluates declarative memory (PN66); T-maze, a task capable of analyzing working memory (PN67); Passive Avoidance, which analyzes memory and learning through fear conditioning (PN68-69); and finally, Pre-Pulse Inhibition (PPI), a measure of the sensorimotor filter (PN70), all of which are impaired in patients with SCHZ. The 3 phencyclidine-exposed groups showed hyperactivity when compared to the CT group on the 3-day CA test. However, the repeated administration of telmisartan reduced locomotor activity, so that on the 3rd day, the PCP-Tel1 group was significantly different from the PCP group. The CT and PCP-Tel1 groups showed a progressive reduction in locomotor activity throughout the test days, which indicates habituation to the arena. Thus, repeated administration of telmisartan is able to mitigate phencyclidine-induced hyperactivity and reverse memory/non-associative learning impairment. No cognitive impairment was identified in the Object Recognition and Passive Avoidance tests. In the T-maze the PCP-Tel0.25 and PCP-Tel1 groups showed impairment in working memory when compared to CT and PCP groups. In PPI, both doses of telmisartan failed to reverse PCP-induced cognitive impairment. Together, our data indicate that the effects of telmisartan on SCHZ-like behavioral changes vary depending on the cognitive domain analyzed. Thus, further studies are needed to understand the participation of the RAS and the dose-response curve of telmisartan in SCHZ.

Keywords: schizophrenia; cerebral renin-angiotensin system; locomotor activity; memory; prepulse inhibition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vias dopaminérgicas envolvidas na síntese e distribuição deste neurotransmissor	17
Figura 2 – Representação esquemática da cascata de reações bioquímicas do SRA com a interferência dos IE e IRA	23
Figura 3 – Desenho experimental do presente trabalho	29
Figura 4 – Caixa do biotério de um animal com uma pipeta de vidro empregada para verificar o consumo de água do PN61-70	30
Figura 5 – Arena de teste empregada pelo Laboratório de Neurofisiologia da UERJ para avaliar o CA	32
Figura 6 – Representação esquemática do protocolo do RO empregado no presente trabalho	33
Figura 7 – Protocolo de alternância contínua em LT empregado no presente trabalho ...	35
Figura 8 – Representação esquemática das sessões de Esquiva Passiva, de acordo com o protocolo de SD	37
Figura 9 – Fotografias referentes ao equipamento de EP empregado pelo Laboratório de Neurofisiologia da UERJ	37
Figura 10 – Equipamento empregado pelo Laboratório de Neurofisiologia da UERJ para avaliar o PPI	39
Figura 11 – Massa corpórea dos machos	41
Figura 12 – Massa corpórea das fêmeas	42
Figura 13 – Ingesta de líquido dos machos	43
Figura 14 – Ingesta de líquido das fêmeas	43
Figura 15 – Ingesta de líquido corrigida pela massa corporal dos machos	44
Figura 16 – Ingesta de líquido corrigida pela massa corporal das fêmeas	45
Figura 17 – Atividade locomotora dos animais submetidos ao CA	46
Figura 18 – Percentual de tempo gasto com o objeto novo em cada sessão dos animais no teste do RO	47
Figura 19 – Porcentagem de alternâncias no LT	48
Figura 20 – Primeira alternância correta dos machos	49
Figura 21 – Primeira alternância correta das fêmeas	50

Figura 22 – Latência para descida da plataforma em cada sessão de EP	51
Figura 23 – Percentual da inibição pelo pré-pulso	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANG1	angiotensina I
ANG1-7	angiotensinas 1-7
ANG2	angiotensina II
AT1	receptores de angiotensina do tipo I
AT2	receptores de angiotensina do tipo II
CA	campo aberto
D2	receptor dopaminérgico do tipo 2
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECA2	enzima conversora de angiotensina II
EP	esquiva passiva
FPLSD	<i>Fisher's Protected Least Significant Difference</i>
i.p.	intraperitoneal
IE	inibidores da ECA
IRA	inibidores dos receptores de angiotensina
LA	latência
LT	labirinto em T
NMDA	N-metil D-Aspartato
OD	objeto direito
OE	objeto esquerdo
PCP	fenciclidina
PN	dia de vida pós-natal
PPI	inibição pelo pré-pulso, do inglês <i>prepulse inhibition</i>
rANOVA	análise de variância de repetição
RO	reconhecimento de objetos
s.c.	subcutânea
SAL	salina
SCHZ	esquizofrenia
SRA	Sistema Renino-Angiotensina
TEL	telmisartana
uANOVA	análise de variância univariada
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1	Esquizofrenia (SCHZ)	14
1.1.1	<u>Hipóteses para explicar a SCHZ</u>	16
1.1.1.1	Hipótese dopaminérgica	16
1.1.1.2	Hipótese glutamatérgica	17
1.1.2	<u>Esquizofrenia e neuroinflamação</u>	18
1.1.3	<u>Modelos animais da esquizofrenia</u>	20
1.2	Sistema renino-angiotensina (SRA)	21
1.2.1	<u>Funcionamento do SRA sistêmico</u>	21
1.2.2	<u>Funcionamento do SRA cerebral</u>	23
1.2.3	<u>Evidências da relação entre SRA cerebral e SCHZ</u>	24
2	OBJETIVOS	27
2.1	Objetivo geral	27
2.2	Objetivos específicos.....	27
3	MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1	Período de exposição às drogas	28
3.2	Monitoramento da massa corpórea e da ingesta de líquidos	29
3.3	Período de testes comportamentais	31
3.3.1	<u>Campo aberto (CA)</u>	31
3.3.2	<u>Reconhecimento de objetos (RO)</u>	32
3.3.3	<u>Labirinto em T (LT)</u>	34
3.3.4	<u>Esquiva passiva (EP)</u>	36
3.3.5	<u>Inibição pelo pré-pulso (PPI)</u>	38
3.4	Análise estatística	39
4	RESULTADOS	41
4.1	Massa corpórea	41
4.2	Ingesta de líquido	42
4.3	Ingesta de líquido de líquido corrigido pela massa corporal	44
4.4	Testes comportamentais	45

4.4.1	<u>CA</u>	45
4.4.2	<u>RO</u>	47
4.4.3	<u>LT</u>	48
4.4.4	<u>EP</u>	50
4.4.5	<u>PPI</u>	51
5	DISCUSSÃO	53
5.1	Massa corporal	53
5.2	Ingesta de líquido	53
5.3	Testes comportamentais	54
5.3.1	<u>CA</u>	54
5.3.2	<u>RO</u>	56
5.3.3	<u>LT</u>	57
5.3.4	<u>EP</u>	58
5.3.5	<u>PPI</u>	59
	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	62

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SCHZ) é uma desordem psiquiátrica multifatorial, severa e crônica a qual atinge por volta de 1% da população mundial (SAHA *et al.*, 2005). Apesar de existirem antipsicóticos para o tratamento desse transtorno, estes são pouco eficazes no controle de todos os seus sintomas, proporcionam muitos efeitos adversos, bem como uma parcela significativa dos pacientes é refratária a esses medicamentos (OCCHIEPPO *et al.*, 2022; SHEFFIELD *et al.*, 2018).

Visando isso uma série de trabalhos recentes aponta que a modulação do Sistema Renino-Angiotensina (SRA) pode ser um alvo terapêutico promissor para SCHZ (OH & FAN, 2019). As evidências desses trabalhos apontam que o SRA está relacionado à SCHZ, uma vez que: é capaz de modular sistemas que estão diretamente relacionados às imparidades neuroquímicas da SCHZ (BROWN *et al.*, 1996; MARCHESE *et al.*, 2016; MARTINEZ-PINILLA *et al.*, 2015; OH & FAN, 2019); transtornos que apresentam quadros neuroinflamatórios, como a SCHZ, geram um desequilíbrio na expressão dos receptores do SRA cerebral a qual o receptor de angiotensina do tipo 1 (AT1) se torna mais expresso (SAAVEDRA *et al.*, 2011); e, por fim, pacientes com SCHZ apresentam incremento dos níveis da enzima conversora de angiotensina (ECA) (RIGAT *et al.*, 1990; GADELHA *et al.*, 2015 a,c).

Adicionalmente a este contexto, estudos recentes observaram que o uso de bloqueadores de receptores de angiotensina promove melhorias tanto comportamentais, quanto neuroquímicas em transtornos que exibem a neuroinflamação, como a SCHZ (ABABEI *et al.*, 2019; FAN *et al.*, 2017; OCCHIEPPO *et al.*, 2022; VASCONCELOS *et al.*, 2021). Dentre estes antagonistas, evidências apontam que a telmisartana (TEL), medicamento capaz de bloquear o AT1, desponta como um promissor tratamento para SCHZ (OH & FAN, 2019). Isso é devido a sua ação anti-inflamatória mais potente e mais prolongada (NODA *et al.*, 2012; WINCEWICZ & BRASZCO, 2017). Inclusive, já foi demonstrado que este medicamento em associação aos antipsicóticos foi eficaz no combate dos sintomas cognitivos de pacientes com SCHZ (FAN *et al.*, 2017).

Apesar de existirem tais evidências, são escassas as pesquisas que avaliam o impacto do SRA e os prejuízos da SCHZ em modelo animal. Portanto, considerando a necessidade de novos tratamentos para este transtorno crônico e que sejam eficazes para todos os sintomas,

este trabalho busca investigar se o bloqueio do AT1 por meio da TEL seria capaz de reverter as divergências comportamentais do modelo animal de SCHZ via exposição subcrônica à fenciclidina (PCP).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Esquizofrenia (SCHZ)

A SCHZ é um transtorno psiquiátrico multifatorial, severo e crônico o qual atinge por volta de 1% da população mundial (SAHA *et al.*, 2005). Embora as primeiras manifestações desta condição ocorram desde estágios iniciais da adolescência, o seu diagnóstico frequentemente ocorre ao final deste período ou durante o início da fase adulta (BLACKMAN & MACGABE, 2020). Por consequência, estes indivíduos têm suas atividades socioeconômicas e a qualidade de vida significativamente prejudicada (KALACHE *et al.*, 2015). Ademais, a expectativa de vida destes pacientes é cerca de quinze anos menor, além destes indivíduos terem risco para o suicídio cinco vezes maior do que o restante da população mundial (HJORTHØJ *et al.*, 2017; PALMER *et al.*, 2005).

Existem três tipos de sintomas relacionados à SCHZ: positivos, negativos e cognitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Os sintomas positivos da SCHZ compreendem os delírios e as alucinações (ALKAM & NABESHIMA, 2016). Os delírios são distorções cognitivas as quais geram crenças fixas e indubitáveis, ou seja, não são desconstruídas mesmo se forem apresentadas evidências que deslegitimam estes pensamentos disfuncionais (CAPLAN *et al.*, 2008; ROSENBERG & CUCCHIARA, 2021). Já as alucinações são outro tipo de sintoma positivo e promovem a percepção de estímulos sensoriais mesmo na ausência desses. As alucinações são classificadas de acordo com o sentido que esta distorção atinge, ou seja, podem ser auditivas, visuais, táteis, olfativas, gustativas (HARE *et al.*, 2018). Dentre as supracitadas, a alucinação mais comum nos pacientes são as auditivas (ZHAO *et al.*, 2020; EL ASHRY *et al.*, 2021). Apesar de os medicamentos atuais atuarem de maneira eficiente no controle dos sintomas positivos na maioria dos pacientes, em uma parte deles este tipo de alucinação é refratário aos antipsicóticos, o que acaba promovendo um maior risco para o suicídio (GALLETY *et al.*, 2016; ELKIS & BUCKLEY, 2016).

Além da própria severidade dos sintomas positivos, estudos recentes apontam que este tipo de sintoma está fortemente relacionado aos negativos, havendo possibilidade de um influenciar no desencadeamento do outro (CARRÀ *et al.*, 2019; ALMULLA *et al.*, 2021). Os sintomas negativos são caracterizados pela avolia, alogia, anedonia, embotamento afetivo, bem como dificuldades na interação social (KIRSCHNER *et al.*, 2017). Estes sintomas são altamente

incapacitantes e afetam a qualidade de vida dos pacientes. Apesar de sua severidade e relevância, os medicamentos atuais ainda são pouco eficazes para controlá-los (BÈGUE *et al.*, 2020).

Desde as primeiras manifestações da SCHZ, os sintomas cognitivos estão presentes na maioria dos pacientes (KEEFE, 2008). Estes sintomas são capazes de comprometer os mecanismos atencionais, a memória operacional e a declarativa, o tempo de processamento de informações, promover disfunção executiva, bem como dificultar as interações sociais (CARBON & CORRELL, 2014; DOLCOS *et al.*, 2020). Assim como os sintomas negativos, tais aspectos impedem o paciente de ter uma vida independente para realizar suas atividades rotineiras, bem como comprometem a capacidade de manter estabilidade econômica e relacionamentos (KITCHEN *et al.*, 2012). É importante ressaltar que os antipsicóticos atualmente disponíveis também não são capazes de atuar significativamente no seu controle (SHEFFIELD *et al.*, 2018).

Atualmente, temos duas classes de antipsicóticos para o tratamento da SCHZ: os típicos e os atípicos. Os antipsicóticos típicos (ou de primeira geração), como haloperidol e clorpromazina, atuam de maneira eficaz somente sobre os sintomas positivos. Já os atípicos (ou de segunda geração), como clozapina, olanzapina e a risperidona, controlam os positivos, todavia, agem de forma apenas moderada sobre os sintomas negativos e cognitivos. Além disso, estas drogas promovem uma série de efeitos colaterais. Os típicos podem gerar efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia, enquanto os atípicos aumentam o risco para obesidade, bem como para síndrome metabólica (MACKENZIE *et al.*, 2018; REMINGTON *et al.*, 2021). Outra questão importante relacionada aos antipsicóticos disponíveis atualmente é que cerca de 30% dos pacientes são refratários a estes tratamentos (OCCHIEPPO *et al.*, 2022). Devido aos efeitos colaterais, bem como a baixa eficácia no controle dos sintomas negativos e dos cognitivos, torna-se fundamental o estudo de novas alternativas terapêuticas que promovam menores impactos negativos à saúde dos pacientes, bem como sejam capazes de agir com eficácia sobre todos os sintomas da SCHZ (SHEFFIELD *et al.*, 2018).

A etiologia da SCHZ ainda não está definida. Todavia, evidências apontam que fatores genéticos somados à exposição a fatores ambientais durante períodos sensíveis do neurodesenvolvimento podem estar relacionados às causas do transtorno (JAARO-PELED & SAWA, 2020). Os fatores genéticos envolvidos neste transtorno são complexos e ainda não estão totalmente esclarecidos. Todavia, atualmente sabe-se que a SCHZ é hereditária, tendo herdabilidade em torno de 70-80%, bem como estudos recentes identificaram múltiplos genes que estão associados a esta desordem (HILKER *et al.*, 2018; PARDIÑAS *et al.*, 2018). Já os

aspectos ambientais são eventos que podem ocorrer no início da vida ou tardiamente e são capazes de aumentar o risco do indivíduo de desenvolver SCHZ (GUERRIN *et al.*, 2021). Estes fatores podem ser: infecções virais (rubéola, toxoplasmose, herpes, dentre outras); diabetes, desnutrição, estresse durante a gravidez, complicações durante o parto (BROWN, 2011; SUSSER & ST CLAIR, 2013). Além desses, outros fatores de risco frequentemente mais tardios incluem: *bullying*, discriminação, traumas durante a infância, uso de drogas de abuso, fatores socioeconômicos, isolamento social (BLACKMAN & MACGABE, 2020; GUERRIN *et al.*, 2021).

1.1.1 Hipóteses para explicar a SCHZ

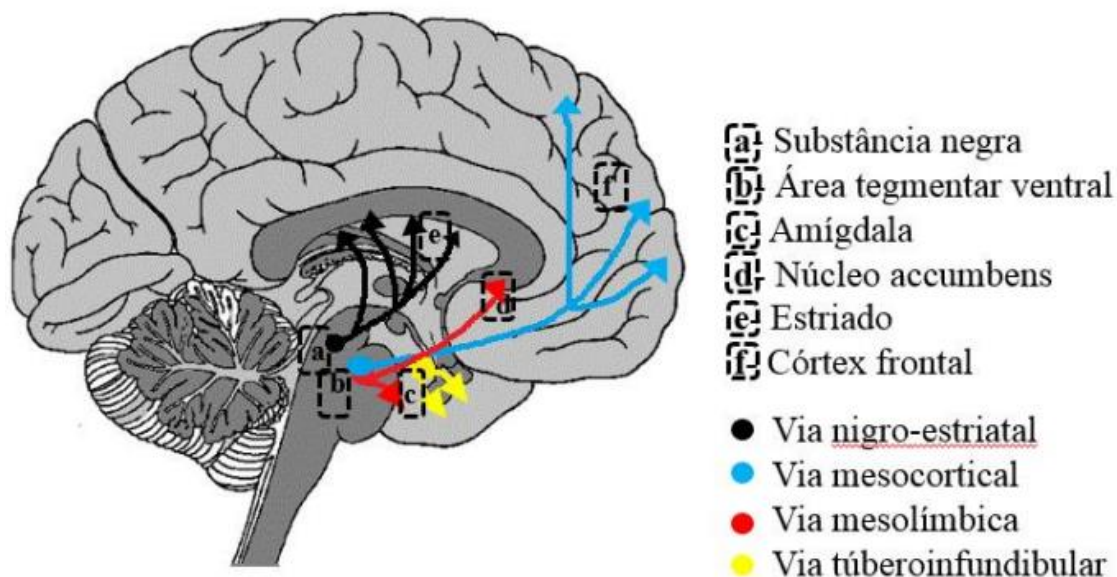
Embora a etiologia da SCHZ ainda esteja indefinida, existem hipóteses ligadas aos mecanismos neuroquímicos que visam explicar a fisiopatologia deste transtorno mental. Dentre estas, as mais aceitas são as hipóteses dopaminérgica e glutamatérgica (HYMIE *et al.*, 2018).

1.1.1.1 Hipótese dopaminérgica

A hipótese dopaminérgica foi estabelecida após evidências que alguns fármacos eram capazes de mitigar os sintomas positivos da SCHZ. Após esta primeira descoberta, foi observado em experimentos com animais que estes fármacos promovem o antagonismo de receptores dopaminérgicos do tipo 2 (D2) e, por consequência, diminuem a disponibilidade de dopamina. Já em humanos, foi comprovado que os agonistas deste sistema são capazes de mimetizar psicose em indivíduos controle (WEINSTEIN *et al.*, 2017).

Existem quatro vias dopaminérgicas principais no sistema nervoso central (Figura 1). A primeira versão desta hipótese sugere que haja uma hiperfunção de uma dessas vias: a via mesolímbica (YANG & TSAI, 2017), que estaria associada aos sintomas positivos desse transtorno mental. De acordo com essa hipótese, os primeiros antipsicóticos, chamados “típicos” tem como mecanismo de ação o antagonismo de receptores D2 e promovem melhora desses sintomas.

Figura 1 - Vias dopaminérgicas envolvidas na síntese e distribuição deste neurotransmissor



Fonte: CANDEIAS, 2020.

Apesar desta primeira versão da hipótese dopaminérgica conseguir explicar os mecanismos neuroquímicos dos sintomas positivos da SCHZ, esta não foi capaz de esclarecer as origens dos sintomas negativos e cognitivos. Portanto, surgiram novas evidências incorporadas a esta hipótese que discutem os mecanismos relacionados a tais sintomas (HYMIE et al., 2018). Estes dados sugerem que a via mesocortical (Figura 1) apresenta baixa atividade dopaminérgica, a qual tem papel importante nos sintomas negativos e cognitivos da SCHZ (GRÜNDER & CUMMING, 2016).

1.1.1.2 Hipótese glutamatérgica

A hipótese glutamatérgica tem recebido destaque nas pesquisas atuais como um mecanismo para elucidar a fisiopatologia da SCHZ. Esta hipótese propõe que há uma hipoatividade dos receptores glutamatérgicos N-metil D-Aspartato (NMDA), o que promove prejuízos na funcionalidade do sistema glutamatérgico. Esta evidência foi corroborada pelo fato de pessoas sem transtornos psiquiátricos apresentarem alterações comportamentais similares às

de pessoas com SCHZ após administração de antagonistas dos receptores NMDA, como fenciclidina (PCP) ou cetamina (JAVITT, 2007). Além deste indício, outros trabalhos apontam redução na quantidade de receptores NMDA nas regiões do hipocampo, córtex pré-frontal, tálamo e lobo temporal de pacientes com SCHZ, ou seja, em áreas que fazem parte das vias mesolímbica e mesocortical (GARGIULO & DE GARGIULO, 2014).

Apesar da hipótese dopaminérgica e da glutamatérgica serem frequentemente apresentadas separadamente, sabe-se que estes sistemas interagem e também que outros sistemas estão envolvidos na SCHZ (HOWES et al., 2017). A hipofunção dos receptores NMDA gera prejuízos na função regulatória que o sistema glutamatérgico exerce sobre o sistema dopaminérgico. Nesse sentido, a hipoatividade dos receptores NMDA, particularmente daqueles presentes em interneurônios do tipo ácido gama aminobutírico, afeta a regulação das vias mesolímbica e mesocortical, ambas com origem na área do tegumento ventral. A disfunção dos receptores NMDA leva à redução da atividade dopaminérgica mesocortical, resultando em uma diminuição da liberação de dopamina no córtex pré-frontal, estando associada aos sintomas negativos e cognitivos da SCHZ; além de reduzir o input cortical excitatório que promoveria a inibição da via mesolímbica, aumentando a atividade nesta via elevando a uma maior liberação de dopamina nas áreas límbicas, como o núcleo acumbente, o que está associado aos sintomas positivos (STAHL, 2013; HOWES et al., 2017; STAHL, 2018; UNO & COLE, 2019).

1.1.2 Esquizofrenia e neuroinflamação

As hipóteses descritas acima atribuem às alterações no funcionamento de sistemas de neurotransmissão as diferenças comportamentais identificadas na SCHZ. Contudo, há evidências que as alterações neuroquímicas envolvidas na etiologia e manifestação dessa desordem sejam mais complexas, envolvendo, por exemplo, o sistema imune (MEYER, 2013).

O sistema imune regula as respostas pró e anti-inflamatórias. Nesse sentido, a inflamação tem sido consistentemente associada à SCHZ, sendo proposta como um fator de risco, quando presente durante fases sensíveis do desenvolvimento, mas também como sendo uma característica apresentada pelos pacientes com esse transtorno, uma vez que estes pacientes demonstram níveis elevados de citocinas inflamatórias (KALINKOVICH et al., 2020; LUZA et al., 2015).

Nesse sentido, a exposição a infecções durante o período perinatal pode ativar cascatas de sinalização de vias inflamatórias. As moléculas geradas ao longo deste processo podem alcançar a prole via placenta proporcionando um quadro pró-inflamatório o qual submete à prole um maior risco para o desenvolvimento da SCHZ e prejudica fases críticas do neurodesenvolvimento, como mielinização, remodelação neuronal e poda sináptica (CANUTI et al., 2015; GUERRIN et al., 2021; MEYER et al., 2009).

O quadro pró-inflamatório também é identificado tardiamente em indivíduos diagnosticados com SCHZ. Isto foi demonstrado por meio da análise do sêrum e plasma de pacientes adultos, os quais apresentaram maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β , fator de necrose tecidual α e interleucina-6. Tais evidências mostram alterações nos processos inflamatórios periféricos (GOLDSMITH et al., 2016; MILLER et al., 2011; POTVIN et al., 2008). Todavia, outros estudos observaram que a SCHZ provoca neuroinflamação. Em estudos in vivo, pacientes adultos com SCHZ foram submetidos à tomografia de emissão de pósitrons e foi observada uma ampla ativação da microglia, célula do sistema nervoso central responsável pela liberação das citocinas inflamatórias (DOORDUIN et al., 2009; VAN BERCKEL et al., 2008). Trabalhos post-mortem verificaram, por meio de análises empregando PCR, uma ampla expressão do RNA mensageiro de citocinas inflamatórias, principalmente no córtex pré-frontal dorsolateral (FILLMAN et al., 2013; PANDEY et al., 2018).

Além destes trabalhos que mostraram as diferenças nos processos inflamatórios de indivíduos com SCHZ, outras pesquisas apoiam a hipótese neuroprogressiva da SCHZ. Esta hipótese aponta que este estado inflamatório crônico pode agravar os sintomas cognitivos e negativos dos pacientes devido à deterioração de algumas regiões cerebrais. A neuroinflamação deteriora, principalmente, o córtex pré-frontal dorsolateral, região que desempenha papéis significativos na memória, aprendizagem, atenção (BEN-AZU et al., 2019; LÓPEZ-GONZÁLEZ et al., 2019; MEYER, 2013; MONJI et al., 2013).

Por causa da gravidade desta condição e pela falta de medicamentos que busquem mitigar este quadro neuroinflamatório observado na SCHZ, muitos estudos pré-clínicos recentes buscam tratamentos que envolvam melhorias dos sintomas e que sejam anti-inflamatórios (DE BARTOLOMEIS et al., 2022; MULLER et al., 2013; OCCHIEPPO et al., 2022; VASCONCELOS et al., 2021).

1.1.3 Modelos animais da esquizofrenia

Para preservar a integridade física e psicológica dos pacientes, experimentos realizados em humanos perpassam por códigos nacionais e internacionais que obrigam a fundamentação de estudos clínicos por meio de pesquisas pré-clínicas, por exemplo: a experimentação animal (SCHNAIDER, 2008). Os modelos animais são capazes de mimetizar um determinado fenômeno de forma que os dados obtidos nestes experimentos podem elucidar questões biológicas observadas em humanos. Além disso, podem promover maior precisão na busca por novos medicamentos antes de serem levados à fase clínica (KOOB, 2012; ARAKAWA & IGUCHI, 2018).

Os modelos experimentais são amplamente empregados nos trabalhos relacionados à SCHZ (FLORES *et al.*, 2016). Para mimetizar as características da SCHZ existem categorias de modelos que podem ser empregados, os quais são: os farmacológicos do neurodesenvolvimento e genéticos. Dentre estas categorias, os modelos experimentais mais comuns são os farmacológicos (MCGONIGLE, 2014; ELLENBROEK & YOUN, 2016).

Um dos modelos farmacológicos utilizados emprega a fenciclidina (PCP) para mimetizar os sintomas relacionados à SCHZ (FLORES *et al.*, 2016). A PCP foi desenvolvida para atuar como um anestésico. Todavia, como promove muitos efeitos colaterais, como ansiedade, psicose e dependência, seu uso em humanos foi descontinuado. A PCP também é utilizada como droga de abuso, sendo popularmente conhecida como “pó-de-anjo” (FUJIGAKI *et al.*, 2019).

A PCP é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA e, através de ensaios clínicos, foi observado que esta droga é capaz de gerar em pacientes saudáveis sintomas correspondentes aos da SCHZ. Como a droga possibilita isso, a PCP é amplamente empregada nos estudos com animais para investigar a neuroquímica deste transtorno. Em roedores, esta droga é capaz de gerar hiperatividade, alterar a inibição pelo pré-pulso (PPI, do inglês *prepulse inhibition*), prejudicar as interações sociais, promover déficits mnemônicos e na aprendizagem (SAMS-DODD, 1998; SARNYAI *et al.*, 2015; ARONSON, 2016).

A exposição de roedores à PCP além de causar déficits comportamentais similares aos presentes em pacientes com SCHZ, também mimetiza nos animais as alterações neuroquímicas observadas nesse transtorno (MOURI *et al.*, 2007). Através da diminuição da ativação dos receptores NMDA nos interneurônios GABAérgicos, a PCP promove em roedores alterações nos níveis extracelulares de glutamato no córtex pré-frontal e no núcleo acumbente, bem como modula a dopamina nestas mesmas regiões do encéfalo (JAVITT *et al.*, 2007; ZUO *et al.*, 2012),

o que é consistente com o que é observado em pacientes com SCHZ, que apresentam alterações neuroquímicas na via mesocorticolímbica. Além disso, o uso da PCP também altera a resposta inflamatória dos animais (TRAN *et al.*, 2018). A exposição à PCP ativa a cascata inflamatória, inclusive a glial, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esta ativação também está relacionada aos prejuízos comportamentais observados no modelo animal da SCHZ (WANG *et al.*, 2001; ZHU *et al.*, 2014).

1.2 Sistema Renino-Angiotensina (SRA)

Estudos recentes apontam que a modulação do Sistema Renino-Angiotensina (SRA), especialmente o cerebral, é um alvo terapêutico em potencial para SCHZ (FAN *et al.*, 2017; KHALLAF *et al.*, 2017; TORIKA *et al.*, 2017). O SRA está envolvido em respostas fisiológicas que são particularmente relevantes para a SCHZ, atuando como neuromodulador, influenciando a atividade de sistemas de neurotransmissão como o dopaminérgico e glutamatérgico, bem como de respostas inflamatórias (BROWN *et al.*, 1996; FARAG *et al.*, 2017; MARCHESE *et al.*, 2016; MCFALL *et al.*, 2020; OH & FAN, 2019). É importante ressaltar que, apesar de existirem evidências que apontem influências do SRA sobre a SCHZ, pouco se sabe ainda sobre essa relação. Nesse sentido, estudos com modelos animais podem ajudar na elucidação da participação do SRA na SCHZ.

1.2.1 Funcionamento do SRA sistêmico

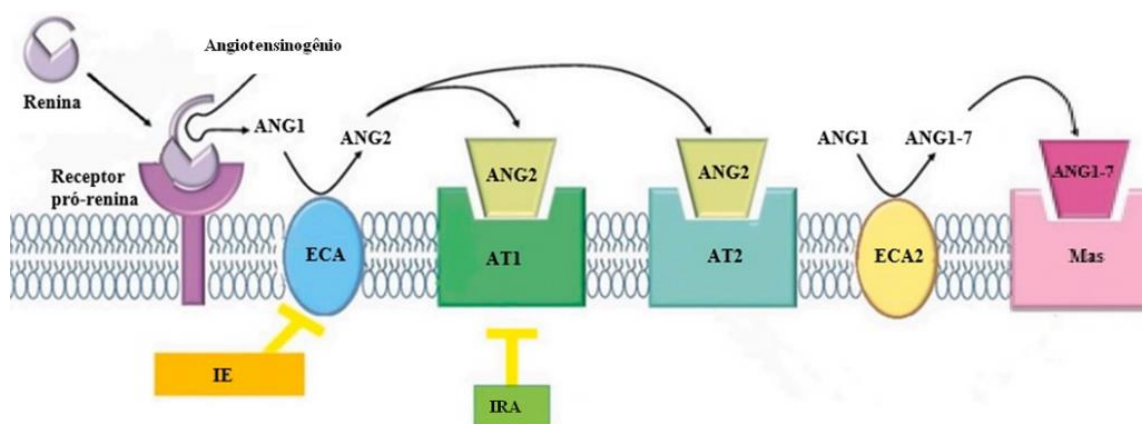
O SRA se trata de um sistema fisiológico tradicionalmente apontado na literatura pelo envolvimento na regulação da pressão sanguínea, do balanço hídrico e da função cardiovascular. Basicamente, o funcionamento do SRA opera através de uma série de eventos bioquímicos (LE *et al.*, 2013; CAREY & PADIA, 2018). A primeira reação bioquímica depende da liberação da renina na corrente sanguínea. A renina é uma enzima armazenada nas células juxtaglomerulares das arteríolas aferentes renais e é secretada por meio de estímulos do sistema nervoso simpático ou quando o organismo se encontra em condições de desequilíbrio

eletrolítico. Quando a renina é liberada no sangue ocorre ligação com o angiotensinogênio, uma molécula produzida pelo fígado que é substrato desta enzima. O angiotensinogênio é clivado pela renina em angiotensina I (ANG1) (Figura 2). Após sua formação, a ANG1 entra em contato com a ECA, a qual é abundante na circulação sanguínea pulmonar, embora possa ser encontrada em uma ampla variedade de tecidos, e converte a ANG1 em angiotensina II (ANG2) (Figura 2). A ANG2 é considerada o principal peptídeo do SRA uma vez que possibilita uma série de atividades biológicas por meio da atuação nos receptores de angiotensina do tipo I (AT1) e do tipo II (AT2) (Figura 2). Quando ANG2 se liga no AT1 é capaz de estimular a liberação de aldosterona e vasopressina. Além disso, causa vasoconstrição, estimula a proliferação celular, e fibrose. Já os efeitos da ligação da ANG2 no AT2 são de forma geral opostos aos resultantes da interação desta molécula com o AT1 (PRIETO et al., 2013; EMATHINGER et al., 2021; KHOSHGHAMAT et al., 2021; SPETH, 2021; TRIVENI & SADASHIVA, 2021; VARGAS et al., 2022).

A via de sinalização do SRA que promove a síntese da ANG2 é clássica na literatura. Todavia, existem outras vias capazes de gerar outros tipos de angiotensinas que promovem efeitos distintos da ANG2. Estas outras vias de sinalização são geradas por causa da enzima conversora de angiotensina II (ECA2). A ECA2 promove a formação de outro peptídeo ativo, a angiotensina1-7 (ANG1-7). Este peptídeo ativo apresenta efeitos vasodilatadores e antiproliferativos que são mediados pelos receptores Mas (Figura 2) (CHRISSOBOLIS et al., 2020; KHOSHGHAMAT et al., 2021; SPETH, 2021).

O desequilíbrio do SRA aumenta o risco de ocorrência de uma série de desordens no organismo, como: hipertensão, desenvolvimento de câncer, problemas no coração, nos rins e nos pulmões. Devido a isso, surgiu um grande interesse sobre como seria possível modular este sistema através da administração de fármacos. Foi observado que este sistema pode ser regulado caso sejam fornecidos medicamentos que atuem como inibidores da ECA ou ECA2 (IE), bem como os inibidores dos receptores de angiotensina (IRA) (Figura 2). Quanto aos IRA, existe grande variedade deste tipo de medicamento disponível para o uso. Os mais conhecidos são: azilsartana, candesartana, eprosartana, olmesartana, irbesartana, losartana, telmisartana e valsartana. É importante ressaltar que estes IRA atuam principalmente no receptor AT1, sendo que fármacos capazes de atuar no AT2 ainda estão em desenvolvimento (KHOSHGHAMAT et al., 2021; TRIVENI & SADASHIVA, 2021).

Figura 2 - Representação esquemática da cascata de reações bioquímicas do SRA com a interferência dos IE e IRA



Fonte: Retirado e adaptado de: KHOSHGHAMAT *et al.*, 2021.

1.2.2 Funcionamento do SRA cerebral

Tradicionalmente, o SRA é descrito na literatura como um sistema de ação sistêmica relacionado ao controle da pressão arterial e manutenção do balanço hídrico. Todavia, atualmente várias outras funções têm sido associadas a este sistema, e já é sabido que vários órgãos apresentam seu próprio SRA, inclusive o cérebro (GROBE *et al.*, 2010; VADHAN & SPETH, 2021).

Em 1971, pesquisadores descobriram a existência do SRA cerebral e este achado despertou a curiosidade sobre sua fisiologia (GANTEN *et al.*, 1971a, b). Inicialmente, foi observado que o SRA cerebral desempenha papéis similares ao SRA sistêmico, pois, também atua no controle de fluídos e da pressão arterial. Adicionalmente a estas funções, foi visto que este sistema regula a percepção da sede, bem como influencia o comportamento sexual e reprodutivo (WRIGHT & HARDING, 2011; KLOET & KRAUSE, 2017). Além disso, foram encontradas diferenças nos processos bioquímicos deste sistema em relação ao SRA sistêmico. O SRA cerebral atua de forma independente do sistêmico, bem como apresenta componentes específicos os quais são produzidos em locais distintos do SRA sistêmico (KLOET & KRAUSE, 2017; FARAG *et al.*, 2017; ABIODUN & OLA, 2020).

Uma dessas diferenças está na cascata de eventos bioquímicos, que pode ser iniciada de forma alternativa. A pró-renina pode clivar o angiotensinogênio, ao invés de somente a renina; formando ANG1 (KLOET & KRAUSE, 2017; ABIODUN & OLA, 2020). O sistema nervoso

central apresenta baixa disponibilidade de renina em comparação à corrente sanguínea. No sistema nervoso central, o meio intracelular dos neurônios armazena renina e pró-renina, todavia, a pró-renina é preferencialmente usada nas reações bioquímicas (GROBE et al., 2008; WRIGHT & HARDING, 2013).

No SRA cerebral, o angiotensinogênio é clivado pela pró-renina para formar ANG1 e é majoritariamente produzido nos astrócitos (KLOET & KRAUSE, 2017; ABIODUN & OLA, 2020). Assim como a renina, não há unanimidade sobre qual a função desta molécula no sistema nervoso central, porém, alguns estudos que empregam modelos animais apontam que o angiotensinogênio pode modular o balanço hídrico, bem como a pressão arterial (MORIMOTO et al., 2001; LAVOIE et al., 2004). Após a formação da ANG1, esta molécula precisa passar pela ECA ou ECA2 para gerar ANG2 ou ANG1-7, peptídeos os quais são biologicamente ativos. A ECA é o componente do SRA o qual se apresenta em maior abundância no cérebro, especificamente no endotélio da vasculatura cerebral e no plexo coróide; enquanto a ECA2 possui ampla distribuição no sistema nervoso central (BODIGA & BODIGA, 2013; TOTA et al., 2012).

Assim como ocorre no SRA sistêmico, após a conversão da ANG1 em ANG2 ou ANG1-7, enfim, os peptídeos formados podem se ligar aos receptores AT1, AT2 ou Mas, receptor exclusivo para o peptídeo ANG1-7 (CHRISSOBOLIS et al., 2020; KHOSHGHAMAT et al., 2021; SPETH, 2021). Os receptores do SRA estão disponíveis em ampla distribuição no sistema nervoso central, sendo o AT1 mais abundante que os demais receptores (WRIGHT & HARDING, 2011; GUIMOND & GALLO-PAYET, 2012).

1.2.3 Evidências da relação entre SRA cerebral e SCHZ

Os receptores do SRA são amplamente expressos sistema nervoso central, sendo o AT1 encontrado no hipotálamo, hipocampo, amígdala e córtex; enquanto AT2 é expresso em áreas como amígdala, caudado e putâmen, globo pálido, colículo inferior, núcleo olivar inferior, tálamo e área do tegumento ventral. É importante ressaltar que muitas destas regiões que esses receptores estão expressos coincidem com áreas envolvidas na fisiopatologia da SCHZ (BASMADJIAN et al., 2017; VIAN et al., 2017). Consistentemente com esta ampla distribuição, evidências mostram que o SRA cerebral é capaz de modular sistemas que estão

envolvidos nas diferenças neuroquímicas da SCHZ, como o colinérgico, dopaminérgico e glutamatérgico.

Foi demonstrado que a ativação do receptor AT1 é capaz de incrementar a liberação de dopamina extracelular no estriado (BROWN et al., 1996; MARCHESE et al., 2016; OH & FAN, 2019). Além disso, no estriado os receptores AT1 e D2 formam heterodímeros funcionais, ou seja, a ação de um receptor tem influências sobre o outro (MARTINEZ-PINILLA et al., 2015). Outro efeito importante gerado pela ativação do AT1 é a modulação da acetilcolina. TOTA et al., 2013 demonstrou que a ativação deste receptor foi capaz de reduzir os níveis de acetilcolina e que esse efeito foi impedido pela administração de candesartana, um IRA amplamente empregado. Em relação ao sistema glutamatérgico, como já discutido, a hipofunção de receptores NMDA constitui uma das hipóteses mais bem estabelecidas para explicar a sintomatologia da SCHZ. WANG et al., 2014 demonstrou que a TEL promoveu efeitos neuroprotetores contra a excitotoxicidade do glutamato, reduzindo a ativação de caspase-3 e prevenindo ativação de ERK1/2 pelo glutamato.

A ligação de ANG2 em AT1 desempenha papéis pró-inflamatórios, bem como está associada a neurodegeneração (FARAG et al., 2017; MCFALL et al., 2020). De forma geral, esta sinalização gera uma mudança para o fenótipo pró-inflamatório da microglia promovendo um incremento na expressão das citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tecidual α ou interleucina-1 β (TORIKA et al., 2016).

Outras pesquisas mostram que pacientes com SCHZ apresentam níveis atípicos da enzima conversora de angiotensina (ECA) no fluido cérebro-espinal, assim como outros estudos demonstram que estes indivíduos apresentam polimorfismos no gene da ECA, os quais promovem um aumento na atividade desta enzima (RIGAT et al., 1990; GADELHA et al., 2015 a, c).

Considerando as evidências associadas ao SRA cerebral e SCHZ, estudos recentes visam à modulação farmacológica do AT1 por meio de IRA ou de IE para analisar se é possível observar melhorias comportamentais, bem como nas alterações inflamatórias e/ou neuroquímicas (SAAVEDRA et al., 2011). OCCHIEPPO et al., 2022 observou que o bloqueio do AT1 através do tratamento com candesartana foi capaz de aumentar a interação social, reduzir a hiperlocomoção, bem como melhorar a memória e a aprendizagem de ratos modelados para SCHZ. VASCONCELOS et al., 2021 também utilizou candesartana como tratamento em camundongos modelados para SCHZ e observou melhorias comportamentais na inibição pelo pré-pulso, preferência social e na memória operacional, bem como verificou redução nos níveis de interleucina-1 β , fator de necrose tecidual α e interleucina-4. ABABEI et al., 2019 verificou

reversão dos danos cognitivos causados em camundongos modelados para Alzheimer através da administração subcrônica de ramipril, captopril e losartana. Portanto, a modulação do AT1 por meio da IRA e IE desponta como promissor alvo terapêutico para transtornos que apresentam prejuízos cognitivos.

Dentre os IRA encontrados na literatura, um medicamento que desponta como uma forma promissora para tratar a SCHZ é a telmisartana (TEL) (OH & FAN, 2019). A TEL é um antagonista do receptor AT1 e apresenta aos seguintes diferenciais em relação aos outros IRA: é agonista parcial de proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR γ), proporcionando uma ação anti-inflamatória adicional (WINCEWICZ & BRASZCO, 2017); apresenta maior lipossolubilidade, o que permite que a droga atinja o sistema nervoso central de forma mais rápida e de forma dose-dependente para bloquear os efeitos gerados pela ANG2 (GOHLKE et al., 2001; WINCEWICZ & BRASZCO, 2017) e também possui ação mais prolongada que os demais medicamentos (NODA et al., 2012).

Além destas evidências, uma série de trabalhos apontam a eficácia do tratamento com TEL. FAN et al., 2017 observou que pacientes com SCHZ tratados com TEL em associação com os antipsicóticos obtiveram melhorias nos sintomas positivos, negativos e cognitivos, bem como reduções nos níveis de interleucina-6 no plasma. XU et al., 2015 observou que a administração de TEL em camundongos foi capaz de reverter alterações na atividade locomotora geradas pela exposição à lipopolissacarídeo. WINCEWICZ & BRASZCO, 2014; verificaram que a administração de TEL foi capaz de reverter os déficits cognitivos em ratos expostos a estresse crônico. Também foi observado em roedores modelados para demência que a administração de TEL promoveu a reversão dos prejuízos mnemônicos (ABDELKADER et al., 2020; WASHIDA et al., 2010). Outros trabalhos com roedores também observaram que a TEL é capaz de mitigar prejuízos da memória operacional na memória atencional (ABO-YOUSSEF et al., 2020; KHALIFA et al., 2020). Portanto, considerando a necessidade de novos tratamentos para este transtorno crônico e que sejam eficazes para todos os sintomas, este trabalho busca investigar se o bloqueio do AT1 pela TEL seria capaz de reverter as divergências comportamentais do modelo animal de SCHZ via exposição subcrônica à PCP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo geral investigar o papel do bloqueio do receptor AT1 sobre alterações comportamentais da SCHZ. Para isso empregamos o modelo animal de SCHZ por meio da administração subcrônica de PCP, um antagonista não competitivo do receptor NMDA, e a TEL, antagonista do AT1, em animais modelados pela PCP.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar as alterações comportamentais relacionadas à SCHZ por meio do modelo animal de exposição à PCP associado ao tratamento com a TEL por meio dos seguintes testes:

- 1) Teste do Campo Aberto (CA): empregado para avaliar, em roedores, características que estão relacionadas aos sintomas positivos da SCHZ, como a hiperlocomoção; assim como é utilizado para verificar outros comportamentos, como ansiedade e a capacidade de habituação.
- 2) Teste de Reconhecimento de Objeto (RO): tem o objetivo de avaliar a memória declarativa episódica e aprendizagem dos animais por meio da diferenciação de um objeto novo em comparação a um objeto familiar.
- 3) Teste do Labirinto em T (LT): investiga a memória de trabalho e aprendizagem dos animais por meio da análise das alternâncias espontâneas que os animais fazem nos braços-alvo deste equipamento.
- 4) Teste de Esquiva Passiva (EP): avalia a memória de curto e/ou longo prazo e a aprendizagem através do condicionamento pelo medo.
- 5) Teste de Inibição pelo Pré-Pulso (PPI): utilizado para avaliar a integridade do filtro sensorio-motor nos animais.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos descritos a seguir foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) sob o nº 033/2018 e estão de acordo com o Guia de Cuidados e Uso de Animais de Laboratório adotado e promulgado pelos Institutos Nacionais de Saúde (*National Institutes of Health* - NIH) dos Estados Unidos da América.

Os animais foram derivados de uma colônia da linhagem C57BL/6 mantida na Universidade Federal Fluminense (Niterói, Brasil) por mais de 60 gerações. Os animais machos e fêmeas usadas nos experimentos descritos a seguir foram gerados e mantidos no biotério do Laboratório de Neurofisiologia da UERJ em um ciclo de luminosidade de 12/12 horas (luzes se apagam às 14h), temperatura controlada ($21\pm 1^{\circ}\text{C}$) e livre acesso à água e comida.

No 25º dia pós-natal (PN25), foi realizado o desmame, a sexagem, bem como os animais foram separados em caixas contendo entre 2 e 5 animais. Caso um animal precisasse ficar em isolamento, um brinquedo para roedores era colocado em sua caixa e este era trocado uma vez por semana.

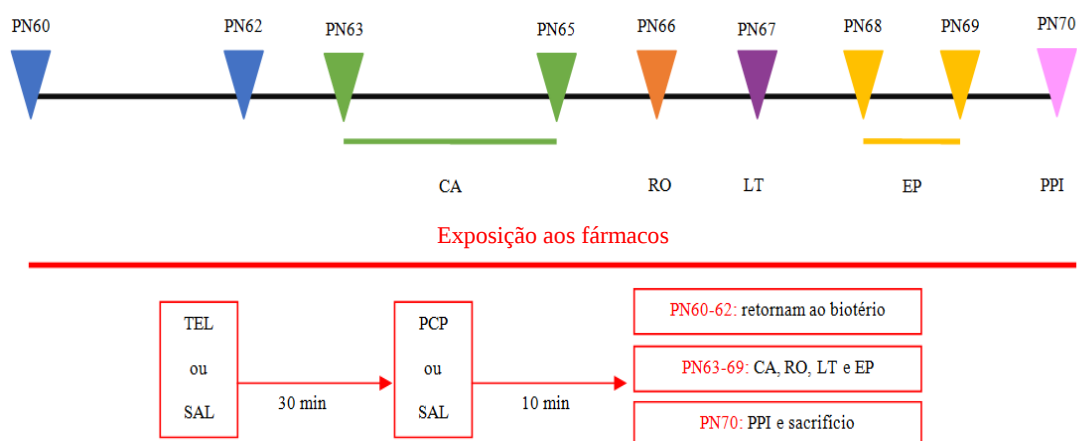
3.1 Período de exposição às drogas

Em PN60 teve início o período de administração subcrônica de PCP como modelo de SCHZ e, paralelamente, ocorreu a exposição a TEL. Todos os animais receberam 2 injeções diárias: 1 intraperitoneal (i.p.) e 1 subcutânea (s.c.). Durante todo o procedimento experimental, os animais receberam injeções i.p. de solução salina (NaCl, 0.9%) (SAL) ou TEL (0,25 mg/kg ou 1mg/kg) e, após intervalo de 30 minutos, receberam injeções s.c. de SAL ou PCP (2,5mg/kg). De PN60 a PN62, os animais receberam as injeções e retornaram ao biotério. De PN63-PN70 o tratamento foi administrado e, dez minutos após a última injeção, os animais foram submetidos aos testes comportamentais (Figura 3). É importante ressaltar que, em PN70, a dose da PCP empregada foi de 10 mg/kg, pois, de acordo com SPIELEWOY & MARKOU, 2004; esta dose gera a maior redução do PPI na menor intensidade de pré-pulso na linhagem de roedores C57BL/6 (Figura 3).

Assim, os seguintes grupos foram formados:

1. Grupo SAL: receberam salina na primeira e na segunda injeção.
2. Grupo PCP: receberam salina na primeira injeção e na segunda injeção PCP.
3. Grupo PCP-Tel0.25: receberam diariamente a menor dose de telmisartana na primeira injeção e, na segunda injeção, PCP.
4. Grupo PCP-Tel1: receberam diariamente a maior dose de telmisartana na primeira injeção e, na segunda injeção, PCP.

Figura 3 - Desenho experimental do presente trabalho



Legenda: Os experimentos foram conduzidos do dia pós-natal (PN) 60 até o 70. De PN60-62, os animais foram apenas expostos aos fármacos. A partir de PN63, foram conduzidos os testes comportamentais. Em 63-65, foi conduzido o Campo Aberto (CA); no PN66 foi realizado o teste de Reconhecimento de Objetos (RO); no PN67, ocorreu o teste de Labirinto em T (LT); em PN68-69, foram conduzidas as sessões de Esquiva Passiva (EP); por fim, no PN70 ocorreu o teste de Inibição pelo Pré-Pulso (PPI) e, ao final do teste, os animais foram eutanasiados. Fonte: a autora, 2022.

3.2 Monitoramento da massa corpórea e da ingesta de líquidos

Tanto em humanos quanto em roedores, o SRA tem influência na pressão arterial, pois é capaz de modular a vasoconstrição bem como controla os eletrólitos do organismo. Além destas funções relacionadas à pressão arterial, também possui ligações com funções metabólicas, como o controle dos níveis de glicose e, consequentemente, o peso corporal (MOGI *et al.*, 2008; MICHAEL *et al.*, 2016; BECKMANN *et al.*, 2021). Considerando estas funções e a possível modulação exercida pela TEL, a massa corporal e ingesta de líquido foram monitorados.

De PN60-PN70, os animais tiveram seu peso, em gramas, medido e anotado. Isto, além de ter como objetivo verificar se a TEL modificaria o peso dos animais, foi uma forma de calcular a dose correta dos fármacos a ser administrada.

De PN61-PN70, foi iniciado o acompanhamento do consumo de água dos animais. Em PN60, pipetas de vidro com 15mL de água filtrada foram colocadas nas caixas dos animais (Figura 4). No dia seguinte, o consumo foi verificado e anotado, bem como os 15mL de água foram repostos. A medida de ingesta hídrica foi utilizada como um indicador de alterações na pressão arterial, o que pode resultar em alterações no consumo de água. Além disso, para quantificar as perdas de água que as pipetas eventualmente poderiam ter devido a oscilações nas prateleiras dos animais, foi colocada junto aos animais experimentais uma caixa com apenas uma pipeta chamada de “*Leak*”.

Figura 4 - Caixa do biotério de um animal com uma pipeta de vidro empregada para verificar o consumo de água do PN61-70



Fonte: a autora, 2022.

3.3 Período de testes comportamentais

3.3.1 Campo aberto (CA)

Um comportamento em modelos animais de SCHZ que pode ser observado e relacionado com os sintomas positivos do transtorno em humanos é a hiperlocomoção. Esta característica pode ser associada a estes sintomas uma vez que há hiperativação das vias dopaminérgicas subcorticais (MCCUTCHEON *et al.*, 2020). Como o CA possibilita investigar a atividade locomotora, é um teste que pode ser usado neste tipo de análise (OCCHIEPPO *et al.*, 2022).

A habituação é uma forma de aprendizagem não-associativa que consiste na progressiva redução de uma resposta comportamental devido à prolongada ou repetida exposição ao fator que é atenuado (POON & YOUNG, 2006). Considerando o contexto do CA, uma medida para avaliar se houve habituação à arena de teste é através da análise da atividade locomotora ao longo do período que o teste foi conduzido. A redução na ambulação dos animais durante este período, indica que houve habituação (ROJAS-CARVAJAL *et al.*, 2018).

Este teste foi conduzido de PN63-PN65. A arena empregada no teste de CA (Figura 5) é uma caixa de acrílico transparente (46 x 46 x 46 cm) posicionada sobre uma base conectada a um computador, o qual utiliza um programa (Monitor de Atividades – Insight, Ribeirão Preto, SP) capaz de registrar a atividade de cada animal durante o teste. Para iniciar o teste, cada animal foi colocado no centro do equipamento e a livre exploração foi permitida por vinte minutos. Quando o teste foi finalizado, a arena foi higienizada com um pano umedecido com álcool à 35% para remover as excretas e minimizar odores que podem interferir no comportamento dos demais animais a serem testados.

A ambulação do animal é registrada através da passagem de cada animal pelos feixes de luz infravermelha geradas pela base conectada, a qual leva estes dados para o programa. A partir destas informações, a análise de atividade locomotora foi realizada e o parâmetro utilizado foi a distância, em centímetros, percorrida pelo animal durante os vinte minutos de livre exploração.

Figura 5 - Arena de teste empregada pelo Laboratório de Neurofisiologia da UERJ para avaliar o CA



Fonte: a autora, 2021.

3.3.2 Reconhecimento de objetos (RO)

O RO permite avaliar a memória declarativa episódica dos roedores por meio da análise da habilidade inata dos animais de discriminarem um objeto novo em comparação ao familiar (IZQUIERDO *et al.*, 2006; EBNER & KAAS, 2015). Pacientes com SCHZ apresentam alterações neurológicas as quais promovem danos cognitivos, sobretudo nas memórias declarativas (QI *et al.*, 2016). Portanto, através do RO, é possível investigar se o modelo animal de SCHZ, empregado no presente trabalho, apresenta prejuízos mnemônicos análogos aos observados em humanos.

O protocolo de RO empregado no presente trabalho consiste em três etapas (Figura 6):

1-Habituação à arena de teste:

Para evitar que os animais interajam mais com um ambiente desconhecido do que com os objetos do RO, foi realizada a ambientação ao aparato de teste. O período de realização do CA (PN63-PN65) serviu para ambientar os animais à arena de testes, já que a mesma arena foi empregada em ambos os testes.

2- Primeira sessão de RO:

Em PN66, logo, um dia após o último dia de ambientação, ocorreu a primeira sessão de RO. Nesta sessão, dois objetos (objeto esquerdo [OE] e objeto direito [OD]) feitos com blocos de montar construídos de formas iguais, são inseridos na arena do CA,

em disposições paralelas e afastados das laterais da arena. Os animais foram colocados no centro da arena, com a cabeça voltada para a parte traseira da caixa, de modo que, em um primeiro momento, não entrassem em contato com os objetos. Em seguida, a livre exploração foi permitida por cinco minutos. O objetivo desta sessão é a familiarização dos animais com os objetos.

3- Segunda sessão de RO:

Por meio da segunda sessão do RO, é possível verificar a memória declarativa dos animais. Nesta etapa, a qual ocorre 1h30min após a primeira sessão, o OE foi substituído por outro, o qual também foi feito com blocos de montar, porém, com organização diferente do objeto anterior. Novamente, os animais foram inseridos na arena e a exploração foi permitida por cinco minutos.

Figura 6 - Representação esquemática do protocolo do RO empregado no presente trabalho



Fonte: a autora, 2021.

Ao final de cada etapa, o equipamento e os objetos foram limpos com um pano umedecido com álcool à 35% para remover as excretas e minimizar odores que podem interferir no comportamento dos demais animais a serem testados. O comportamento dos animais foi filmado em todas as sessões de RO. Por meio das imagens gravadas, o comportamento de cada animal foi quantificado através do software ACC PlusM 102 - Avaliação Computadorizada de Comportamento (desenvolvido no LN/DCF/IBRAG/UERJ).

A análise comportamental envolveu a quantificação do tempo de exploração dos objetos e as interações com os mesmos, representadas pela quantidade de vezes que o animal explorou o objeto direcionando suas vibrissas, cheirando ou tocando o objeto. O ato de subir no objeto

só foi considerado caso o animal direcionasse as narinas ao objeto enquanto estivesse subindo nele (LEGER *et al.*, 2013). Foi empregada como medida de aprendizagem e memória a % Interação com o OE= $((\text{TempoOE} \times 100) / (\text{TempoOE} + \text{TempoOD}))$.

3.3.3 Labirinto em T (LT)

Pacientes com SCHZ apresentam severas disfunções relacionadas à memória de trabalho (LETT *et al.*, 2014). Para avaliar se os animais modelados para SCHZ também apresentam este tipo de disfunção, foi empregado o LT. O LT examina a memória de trabalho através da análise das alternâncias espontâneas que os animais fazem nos braços-alvo deste equipamento (STEWART *et al.*, 2011; TANILA, 2018).

O aparato do LT consiste em três braços de acrílico brancos perpendicularmente dispostos, tendo um inicial (40 cm de comprimento, 10 cm de largura, 15 cm de altura) - onde o animal foi contido no começo do teste; e os braços-alvo (30 cm de comprimento, 10 cm de largura, 15 cm de altura), os quais possibilitam examinar a alternância dos animais, que foi um parâmetro para avaliar aprendizagem e memória. Cada braço do LT apresentava uma porta guilhotinada para que o experimentador tivesse controle do acesso dos animais aos braços.

O teste foi conduzido em PN67 e o protocolo deste trabalho foi de alternância contínua e foi baseado nos empregados por GERLAI, 1998 e WANG *et al.*, 2018. O teste apresentava quinze sessões (Figura 7): uma de escolha forçada e quatorze de escolhas espontâneas.

Sessão de escolha forçada: Os animais foram forçados a explorar um dos braços-alvo, visto que o outro foi bloqueado previamente pelo experimentador de forma aleatória. Inicialmente, cada animal foi mantido por cinco segundos no espaço distal do braço inicial, o qual foi bloqueado. Após este intervalo, o animal pode somente explorar o braço-alvo que estava liberado. Quando o animal retornava ao braço inicial, a porta proximal era vedada e, por mais cinco segundos, o animal era novamente contido.

Sessões de escolhas espontâneas: Nestas quatorze sessões seguintes os camundongos livremente decidiam qual dos braços-alvo explorariam, e, ao entrar no escolhido, o preterido era bloqueado simultaneamente. Após o intervalo de contenção do animal no braço inicial, realizado na sessão de escolha forçada, a vedação deste braço era retirada e o animal decidia qual dos braços-alvo ingressaria. Assim que o animal escolhia um

dos braços, o outro sincronicamente era bloqueado pelo experimentador. Logo que o animal retornava ao braço inicial, sua passagem era vedada, enquanto o braço-alvo obstruído era liberado. Antes de ocorrer a outra sessão, o animal era novamente retido no braço inicial por mais cinco segundos. O mesmo protocolo realizado nesta sessão foi repetido nas demais.

Figura 7 - Protocolo de alternância contínua em LT empregado no presente trabalho



Fonte: a autora, 2022.

Apenas foram consideradas entradas nos braços quando todo o animal, incluindo a cauda, estivesse no braço. Além disso, foi somente considerada alternância espontânea quando o animal entrava em um braço-alvo diferente da tentativa anterior. Por exemplo, caso em uma das sessões o animal escolhesse o braço-alvo direito e na sessão posterior entrasse no braço-alvo esquerdo, era considerada uma alternância espontânea (MIEDEL *et al.*, 2017).

Para minimizar pistas olfativas que poderiam enviesar o teste, o equipamento do LT foi higienizado com um pano umedecido com álcool à 35° ao final das quinze sessões de cada animal. As sessões foram gravadas para as análises comportamentais, as quais consistiram em verificar a latência (LA), representada pelo tempo em segundos que cada animal levou para entrar pela primeira vez no braço-alvo bloqueado durante a primeira sessão (WANG *et al.*, 2006), ou seja, para fazer a primeira alternância espontânea, bem como para avaliar a quantidade de alternâncias espontâneas de cada animal. A porcentagem de alternâncias foi

calculada da seguinte forma: (número de sessões de alternância espontânea/14)*100 (WANG *et al.*, 2018).

3.3.4 Esquiva passiva (EP)

O EP é capaz de acessar a memória de curto e/ou longo prazo, assim como a aprendizagem de camundongos através do condicionamento pelo medo. Em relação a neurobiologia, a EP é capaz de avaliar se existem prejuízos no hipocampo e na amígdala, as quais são as estruturas envolvidas na formação de memórias aversivas (SWEATT, 2010; WEERA *et al.*, 2020).

O protocolo de EP selecionado para o presente trabalho foi de “*step-down*”, o qual é similar ao de ABREU-VILLAÇA *et al.*, 2013. O “*step-down*” foi executado em uma caixa de acrílico cujo assoalho apresenta uma grade que fica conectada a um circuito de corrente elétrica contínua regulada manualmente pelo experimentador. Acima da grade, há uma plataforma que não recebe corrente elétrica onde os animais eram colocados no início do teste.

O teste foi realizado em dois dias e três sessões (Figura 8 e 9):

Primeira sessão de EP: em PN68 os animais foram colocados na plataforma e foi permitido até 5 minutos para que ocorresse a descida. Assim que o animal colocava as quatro patas no assoalho, recebia um leve choque nos pés (0,3 mA/2s). O tempo de latência (LA0) para descer da plataforma foi contabilizado em segundos.

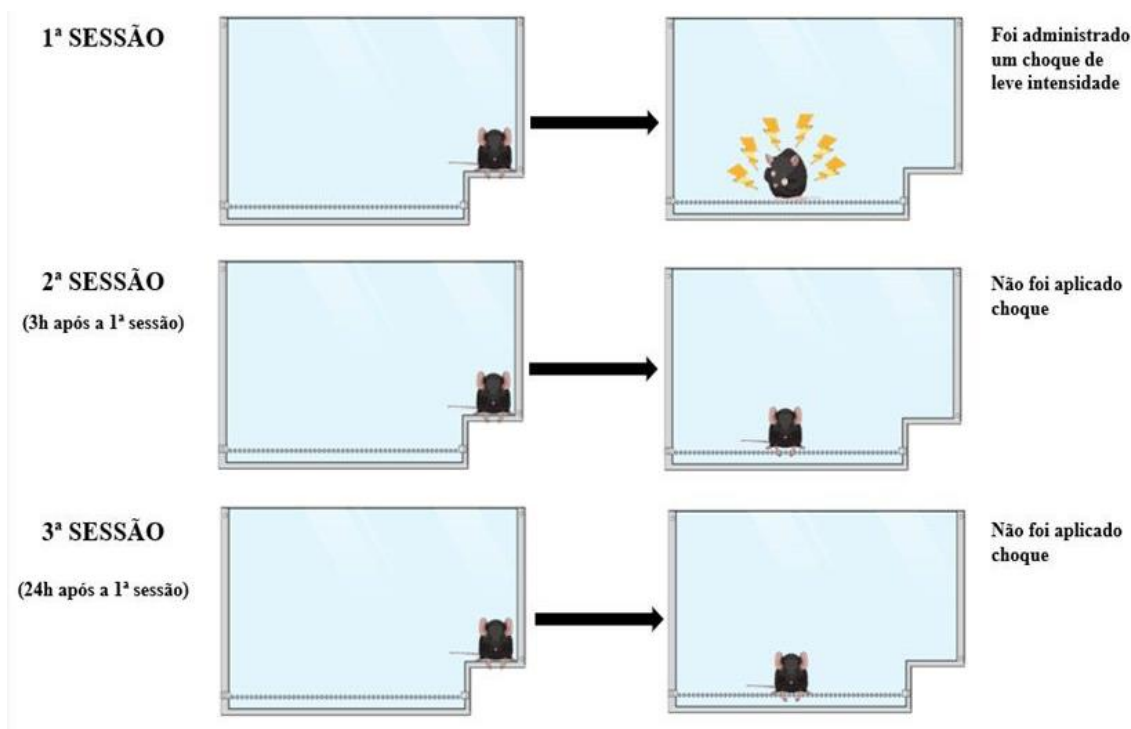
Segunda sessão de EP: três horas após a primeira sessão, cada animal foi colocado novamente na plataforma e o máximo de tempo permitido para a descida foi de 5 minutos. Se o animal descesse da plataforma, não seria administrado o choque, apenas seria quantificado o tempo de latência desta etapa (LA3). O objetivo desta sessão é averiguar a aprendizagem e a memória de curto prazo.

Terceira sessão de EP: em PN69 os animais foram testados novamente e tiveram até 5 minutos para descer da plataforma. Novamente, caso o animal descesse da plataforma, o choque não seria administrado e o tempo de latência seria quantificado (LA24). Por meio desta etapa, é possível acessar a aprendizagem e memória de longo prazo dos animais.

A LA foi contabilizada em segundos, ou seja, o tempo que cada animal leva para descer da plataforma foi o componente empregado para avaliar a memória/aprendizagem dos animais.

Para esta avaliação, foram empregados os seguintes índices: $(LA3 - LA0) / LA0$ e $(LA24 - LA0) / LA0$.

Figura 8 - Representação esquemática das sessões de Esquiva Passiva, de acordo com o protocolo de “step-down”



Fonte: a autora, 2021.

Figura 9 - Fotografias referentes ao equipamento de EP empregado pelo Laboratório de Neurofisiologia da UERJ.



Fonte: a autora, 2021

3.3.5 Inibição pelo pré-pulso (PPI)

A PPI funciona como uma medida da integridade do filtro sensório-motor, o qual tem a função de alocar maior atenção no processamento de informações sensoriais do ambiente consideradas mais relevantes que outras (SATO, 2020). As diferenças neurológicas observadas na SCHZ são capazes de prejudicar a eficácia dessa filtragem de informações. Logo, quando expostos a este tipo de avaliação, pacientes com SCHZ apresentam danos relacionados a esta habilidade em comparação com indivíduos controle (GRILLON et al., 1992; GEYER et al., 2001). No teste do PPI, a exposição a um estímulo sonoro intenso e inesperado (pulso) produz uma resposta de sobressalto. A inibição pelo pré-pulsos e refere à redução de resposta de sobressalto ao pulso quando este é antecedido por um estímulo sonoro menos intenso (pré-pulso) (SATO, 2020).

Como a resposta de sobressalto ocorre em várias espécies, tanto em roedores quanto em humanos, é possível avaliar a integridade do filtro sensório-motor em um modelo animal de SCHZ (SWERDLOW *et al.*, 2001). Em PN70, os animais foram submetidos ao teste do PPI. O mesmo protocolo de injeções que os animais foram submetidos durante toda sequência experimental foi realizado. Todavia, para este teste a dose de PCP empregada foi de 10 mg/kg, pois de acordo com SPIELEWOY & MARKOU, 2004; esta dose gera a maior redução do PPI na menor intensidade de pré-pulso na linhagem de roedores C57BL/6.

O equipamento onde ocorre o teste é uma câmara com isolamento acústico na qual o animal é retido sobre uma plataforma que possui um sensor que avalia a resposta de sobressalto a estímulos sonoros emitidos pelo programa PACKWIN (Harvard Apparatus, EUA) instalado em um computador acoplado (Figura 10). Os estímulos sonoros são gerados durante todo o teste, ou seja, por trinta minutos.

No início do teste, ocorreu a habituação, cuja duração foi de cinco minutos. Neste período o animal foi submetido a um ruído de fundo de 65dB. Após esta etapa, ocorreu o pré-teste, fase na qual o animal foi exposto a dez pulsos sonoros com intensidade de 120 dB(P). Finalizado o pré-teste, foi iniciado o teste, composto por cinquenta eventos sonoros semirandômicos. Estes eventos foram 10 pulsos de 120 dB, 30 pulsos de 120 dB sendo 10 precedidos de pré-pulsos (Pp) de 70 dB (Pp70+P), 10 precedidos de pré-pulsos de 75 dB (Pp75+P) e 10 precedidos de pré-pulsos de 80 dB (Pp80+P) e 10 eventos sem estímulos sonoros além do ruído de fundo. Por último ocorreu o pós-teste, no qual o animal é novamente exposto a 10 pulsos de 120 dB. As respostas de sobressalto dos períodos de pré-teste, teste e pós-teste

são armazenadas no computador. Para a avaliação da integridade do filtro sensório-motor, utilizamos os dados de sobressalto do período de teste e calculamos o percentual de inibição referente a cada par de pré-pulso e pulso (Pp70+P; Pp75+P; Pp80+P) da seguinte forma: $\%PPI = 100 - (\text{média das respostas ao pulso antecedido pelo pré-pulso} \times 100) / \text{média das respostas ao pulso}$. O %PPI foi utilizado como indicador da integridade do filtro sensório-motor. Também foram avaliadas as respostas de sobressalto para as diferentes intensidades de estímulos sonoros apresentadas durante o teste e as respostas de sobressalto aos pulsos no pré e pós-teste, como indicador de habituação.

Figura 10 - Equipamento empregado pelo Laboratório de Neurofisiologia da UERJ para avaliar o PPI.



Fonte: a autora, 2021.

3.4 Análise estatística

Os dados foram apresentados como médias e erros padrão da média. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$, ponto de corte que indica que as hipóteses apresentam mais de 95% de probabilidade de serem confirmadas. Os dados obtidos foram inicialmente avaliados por meio de análises de variância de repetição (rANOVAs) ou univariadas (uANOVAS). A seguir serão detalhados os fatores de repetição para cada análise. Para as uANOVAs foram considerados apenas os fatores GRUPO (CT, PCP, PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1) e SEXO.

Quanto à avaliação da massa corpórea, ingesta de líquido e ingesta de líquido/massa foram realizadas rANOVAs onde o DIA foi utilizado como fator de repetição. Em relação ao teste de CA, o DIA também foi considerado o fator de repetição para as análises de atividade locomotora e habituação. Para o RO, OBJETO foi considerado o fator de repetição na análise da primeira sessão, sendo o tempo de interação a variável analisada. Para a análise da segunda sessão o percentual de interação com o objeto novo foi a variável analisada e SESSÃO foi considerado o fator de repetição. Em relação ao teste de EP avaliamos a latência dos animais para descer da plataforma. A SESSÃO foi considerado o fator de repetição. Já para o PPI, para analisar o %PPI, a INTENSIDADE dos pré-pulsos foi utilizada como fator de repetição (Pp70+P; Pp75+P; Pp80+P). Para a análise da resposta de sobressalto, o fator repetido também foi a INTENSIDADE (P; Pp70+P; Pp75+P; Pp80+P). Na habituação, o objetivo era analisar se houve diminuição na resposta de sobressalto aos pulsos no pós-teste quando comparada à resposta de sobressalto aos pulsos no pré-teste. Sendo assim, foi realizada uma rANOVA de repetição considerando o fator ETAPA (pré-teste e pós-teste). Em seguida as rANOVAs, havendo efeitos ou interação entre os fatores significativos, foram feitas uANOVAs de menor ordem.

Para o LT foram utilizadas uANOVAs para a análise do percentual de alternância e latência para a primeira alternância espontânea.

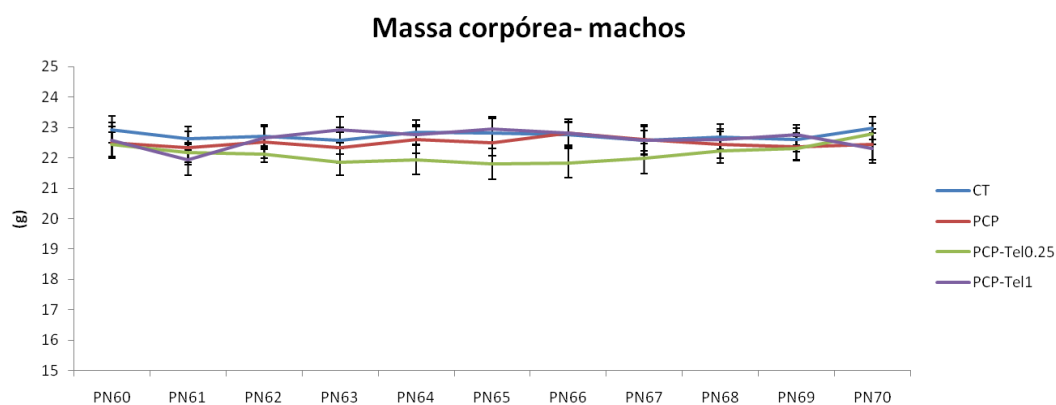
As uANOVAS foram seguidas de testes *posthoc Fisher's Protected Least Significant Difference* (FPLSD) para comparação entre os grupos experimentais. Testes t pareados foram usados *post hoc* quando apropriado.

4 RESULTADOS

4.1 Massa corpórea

Ao longo dos experimentos, foi realizado o monitoramento da massa corporal dos animais. Para essa análise, foi realizada uma rANOVA. Foi identificado efeito do DIA ($F_{10,1170}=10,7$; $p<0,001$), SEXO ($F_{1,117}=395,2$; $p<0,001$), bem como foi verificada interação DIA X SEXO ($F_{10,1170}=4,8$; $p<0,001$) (Figuras 11 e 13). Esta diferença relacionada ao sexo ocorreu uma vez que os machos apresentam maior massa que as fêmeas. A análise em ambos os sexos não mostrou efeitos significativos ou interações com o fator GRUPO, indicando que as exposições a PCP e TEL não produziram efeitos capazes de alterar o ganho de massa corporal dos animais (Figuras 11 e 13).

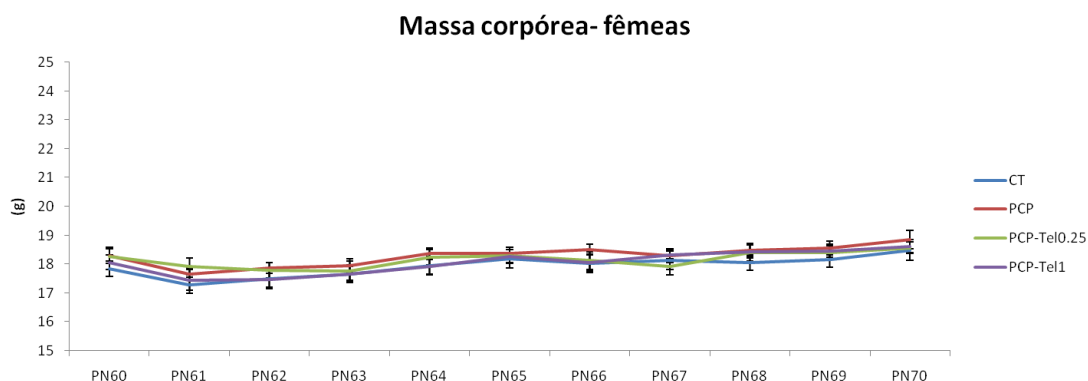
Figura 11 - Massa corpórea dos machos.



Legenda: Grupo CT (n=15), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=13), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=13), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=14), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 1mg/Kg, bem como à fenciclidina.

Fonte: a autora, 2022.

Figura 12 - Massa corpórea das fêmeas.



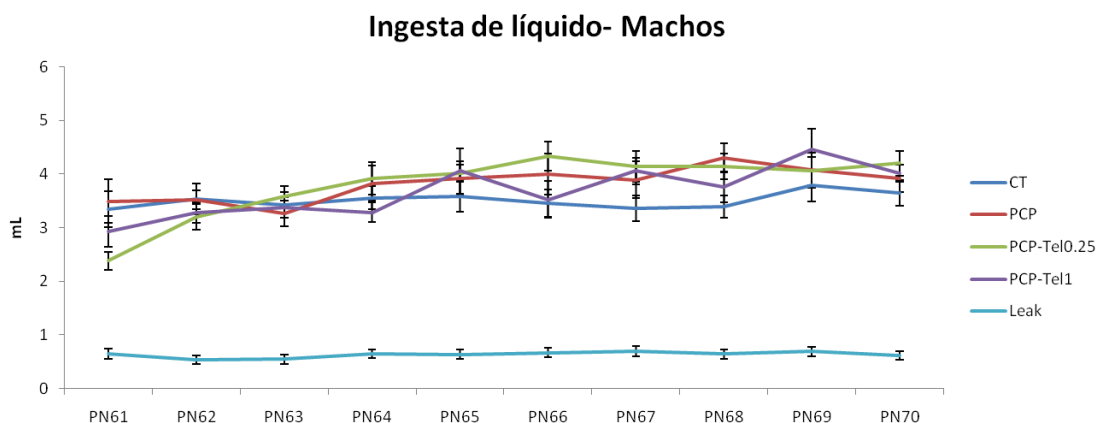
Legenda: Grupo CT (n=20), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=19), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=12), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=19), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 1mg/Kg, bem como à fenciclidina.

Fonte: a autora, 2022.

4.2 Ingesta de líquido

A rANOVA identificou efeito de DIA ($F_{9,1053}=16,8$; $p<0,001$), o qual refletiu pequenas variações na ingesta para todos os grupos experimentais; interações DIAx GRUPO ($F_{27,1053}=1,8$; $p<0,01$) e DIAxSEXO ($F_{9,1053}=3,0$; $p<0,001$). As rANOVAs de menor ordem para cada sexo mostraram que nos machos (Figura 13), houve efeito de DIA ($F_{6,8}$; $459=8,2$; $p<0,001$) e interação DIA X GRUPO ($F_{27,459}=1,7$; $p<0,05$). Por causa desta interação DIA X GRUPO, foram empregadas uANOVAs para verificar se houveram diferenças entre os grupos em cada dia. Todavia, não foram encontradas diferenças significativas (uANOVAs Machos: PN61: grupo: $F_{3,51}=2,44$; $p=0,075$; PN68: grupo: $F_{3,51}=2,6$; $p=0,059$) (Figura 12).

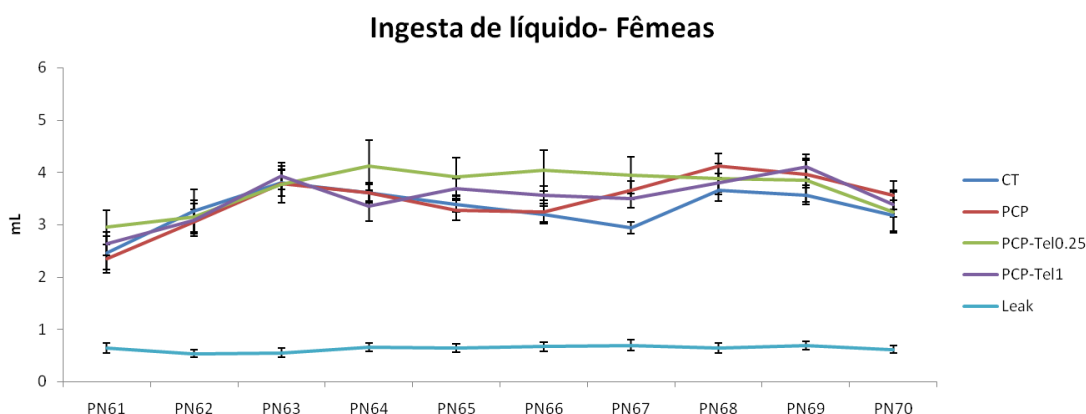
Figura 13 - Ingesta de líquido dos machos.



Legenda: Grupo CT (n=15), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=13), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=13), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=14), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 1mg/Kg, bem como à fenciclidina. “Leak” é uma caixa sem animal, mas com uma pipeta com água utilizada apenas para verificar as eventuais perdas que todas as pipetas possam ter.
Fonte: a autora, 2022.

Nas fêmeas (Figura 14) só foi identificado efeito do DIA ($F_{9,594}=12$; $p<0,001$), sendo este, associado a um ajuste no consumo nos primeiros dias do experimento em todos os grupos experimentais. Esse ajuste pode ter ocorrido pela substituição das mamadeiras convencionais por pipetas para oferta de líquido.

Figura 14 - Ingesta de líquido das fêmeas.

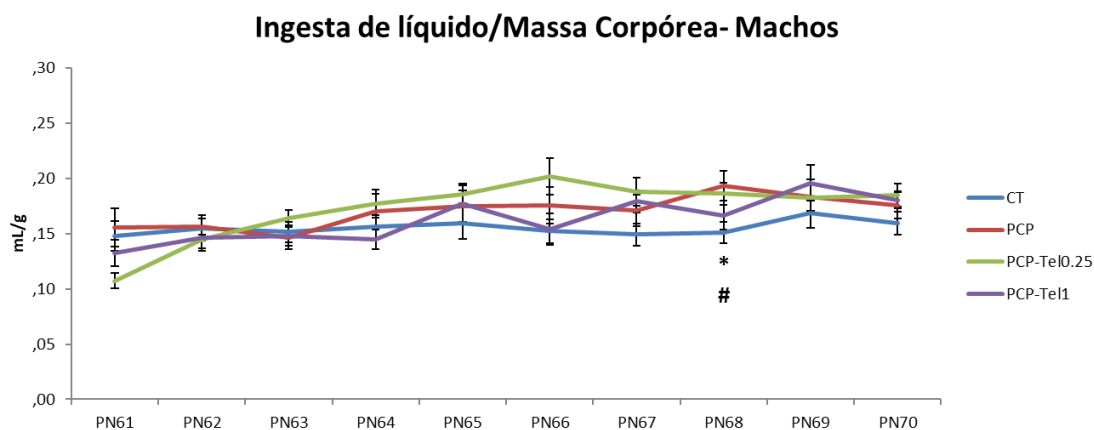


Legenda: Grupo CT (n=20), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=19), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=12), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=19), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 1mg/Kg, bem como à fenciclidina; “Leak” é uma caixa sem animal, mas com uma pipeta com água utilizada apenas para verificar as eventuais perdas que todas as pipetas possam ter.
Fonte: a autora, 2022.

4.3 Ingesta de líquido corrigido pela massa corporal

Por fim, na análise do consumo corrigido pela massa corporal, a rANOVA indicou efeito do DIA ($F_{9,1053}=14$; $p<0,001$), do SEXO ($F_{1,117}=23$; $p<0,001$) e interações DIA X SEXO ($F_{9,1053}=3,8$; $p<0,001$) e DIA X GRUPO ($F_{27,1053}=1,6$; $p<0,05$). Nos machos, além do efeito do DIA ($F_{9,459}=8,1$; $p<0,001$), houve interação DIA X GRUPO ($F_{27,459}=1,8$; $p<0,01$) (Figura 15). Este efeito, identificado na variável ingestão de líquido, foi mantida após a correção pelo peso corporal e pode refletir ajustes no consumo devido à troca das mamadeiras por pipetas para oferta de líquido. As uANOVAS de menor ordem identificaram efeito significativo somente em PN68 houve efeito de GRUPO ($F_{3,51}=2,8$; $p=0,050$). O teste *posthoc* mostrou que os grupos PCP e PCP-Tel0.25 apresentaram maior consumo corrigido do que o grupo CT (FPLSD: CT x PCP – $p<0,05$ e CT x PCP-Tel0.25 – $p<0,05$) (Figura 14). Nas fêmeas (Figura 16) só foi identificado efeito do DIA.

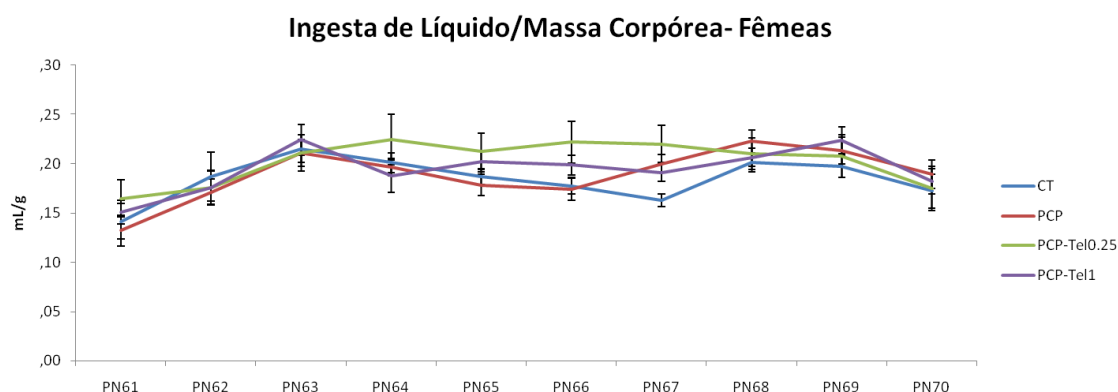
Figura 15 - Ingesta de líquido corrigido pela massa corpórea dos machos



Legenda: Grupo CT (n=15), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=13), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=13), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=14), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 1mg/Kg, bem como à fenciclidina. * $p < 0,05$ PCP, PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1 vs. CT; # $p < 0,05$ CT VS. PCP-Tel0.25.

Fonte: a autora, 2022.

Figura 16 - Ingesta de líquido corrigido pela massa corpórea das fêmeas



Legenda: Grupo CT (n=20), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=19), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=12), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=19), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 1mg/Kg, bem como à fenciclidina.

Fonte: a autora, 2022.

4.4 Testes Comportamentais

4.4.1 CA

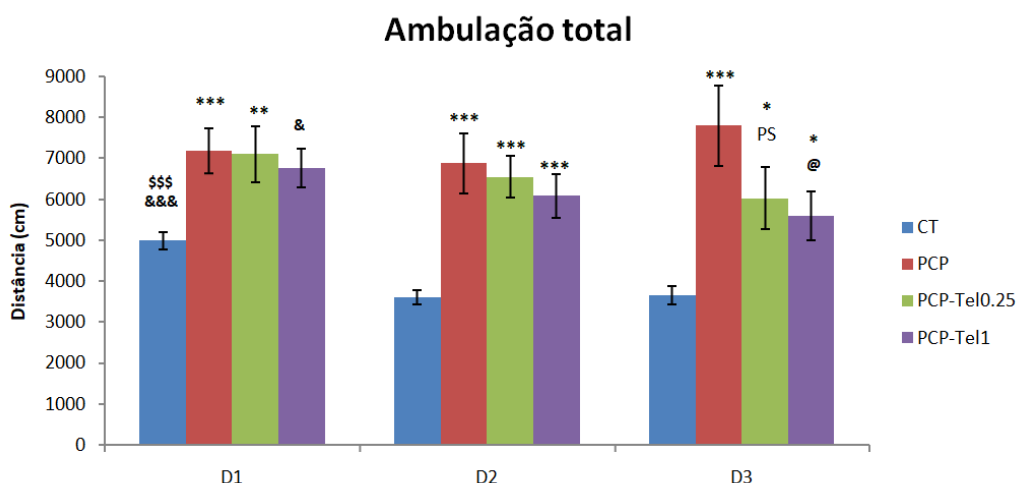
Foi realizada uma ANOVA global de repetição (rANOVA) com todos os fatores envolvidos (GRUPO, SEXO e DIA). Os resultados mostraram que a atividade dos animais variou em função do GRUPO e do DIA (Dia: $F_{2,186}=4$; $p<0,01$; Grupo: $F_{3,93}=7,8$; $p<0,001$). Portanto, foram realizadas uANOVAs para que cada dia fosse analisado separadamente.

No dia 1 (Grupo: $F_{3,93}=4,4$; $p=0,006$) foi observado que os animais expostos à PCP, ou seja, os grupos PCP, PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1, apresentaram maior atividade locomotora em relação ao grupo CT (CTxPCP- $p<0,001$; CTxPCP-Tel0.25- $p<0,01$; CTxPCP-Tel1- $p<0,01$). Assim como no dia 1, no dia 2 ($F_{3,93}=7,3$ $p<0,001$) também foi identificada hiperlocomoção nos grupos que receberam PCP (CTxPCP- $p<0,001$; CTxPCP-Tel0.25- $p<0,001$; CTxPCP-Tel1- $p=0,001$) (Figura 17). Estes resultados indicam que essa droga provocou hiperatividade e que o tratamento com telmisartana não mitigou este efeito.

No dia 3 ($F_{3,93}=5,8$; $p=0,001$) também foi encontrada maior atividade locomotora induzida pela fenciclidina, uma vez que todos os grupos expostos a ela apresentaram hiperatividade em comparação ao grupo controle (CTxPCP- $p<0,001$; CTxPCP-Tel0.25 e CTxPCP-Tel1- $p<0,05$) (Figura 17). Em relação aos animais expostos à TEL, ambos os grupos PCP-Tel 0.25 e PCP-Tel1, apresentaram menor atividade locomotora em relação ao grupo PCP, no entanto, a diferença somente atingiu a significância estatística no grupo tratado com a maior dose de telmisartana (PCPxPCP-Tel1- $p<0,05$; PCP x PCP-Tel0.25- $p=0,088$ PS) (Figura 17). Logo, a TEL mitigou o impacto provocado pela PCP na locomoção dos animais.

Testes T pareados foram realizados para verificar se existiam diferenças na atividade de cada grupo em função dos dias de teste. Foi verificado que os grupos CT e PCP-Tel1 apresentaram redução da atividade locomotora. No grupo CT, esta redução ocorreu marcadamente entre o 1º e o 2º e o 1º e o 3º dias de teste (D1xD2- $p<0,001$; D1xD3 – $p<0,001$), enquanto no grupo PCP-Tel1, a redução foi mais lenta, sendo significativa na comparação entre o 1º e o 3º dia de teste (D1xD2 – $p=0,066$; D1xD3 – $p=0,020$). Distintamente, os grupos PCP e PCP-Tel0.25 (Figura 17) não apresentaram redução na ambulação ao longo dos dias de teste. Estes resultados sugerem que a PCP causou prejuízo na habituação e que a maior dose de TEL foi capaz de reduzir o dano cognitivo.

Figura 17 - Atividade locomotora dos animais submetidos ao CA



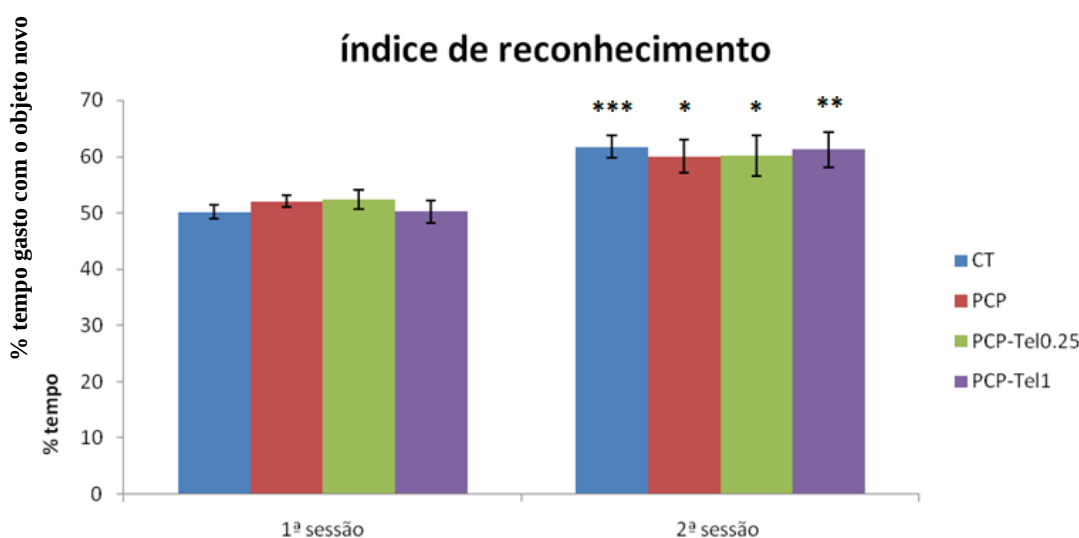
Legenda: Grupo CT (n=29), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=30), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=21), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=31), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ PCP, PCP-Tel0,25 e PCP-Tel1 vs. CT; @ $p<0,05$, PCP-Tel1 vs. PCP; PS ($p=0,088$) PCP-Tel0.25 vs. PCP; \$\$\$ $p\leq 0,001$ D1 vs. D2: CT; & $p\leq 0,05$ D1 vs. D3 PCP-Tel1; &&& $p\leq 0,001$ D1 vs. D3: CT.

Fonte: a autora, 2022.

4.4.2 RO

O % Interação com o OE foi utilizado como medida associada à memória declarativa episódica dos animais. Para a análise desta variável, foi realizada uma rANOVA global com os fatores envolvidos (GRUPO, SEXO e SESSÃO) (Figura 18). Os resultados mostraram que houveram variações na exploração dos objetos em função da SESSÃO (Sessão: $F_{1,71}=37,5$; $p<0,001$), revelando que os animais passaram mais tempo interagindo com o objeto novo na segunda sessão quando comparada com a primeira. Além disso, foi realizada uma uANOVA para que cada sessão fosse analisada separadamente. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos na 1ª e na 2ª sessão. Similarmente testes T pareados mostraram que todos os grupos despenderam mais tempo no objeto novo na 2ª sessão em comparação com a 1ª sessão (testes T: CT $p=0,000$; PCP $p=0,030$; PCP-Tel0.25– $p=0,029$; PCP-Tel1 – $p=0,003$), o que indica que nenhum grupo apresentou prejuízos na memória episódica.

Figura 18 - Percentual de tempo gasto com o objeto novo em cada sessão dos animais no teste do RO



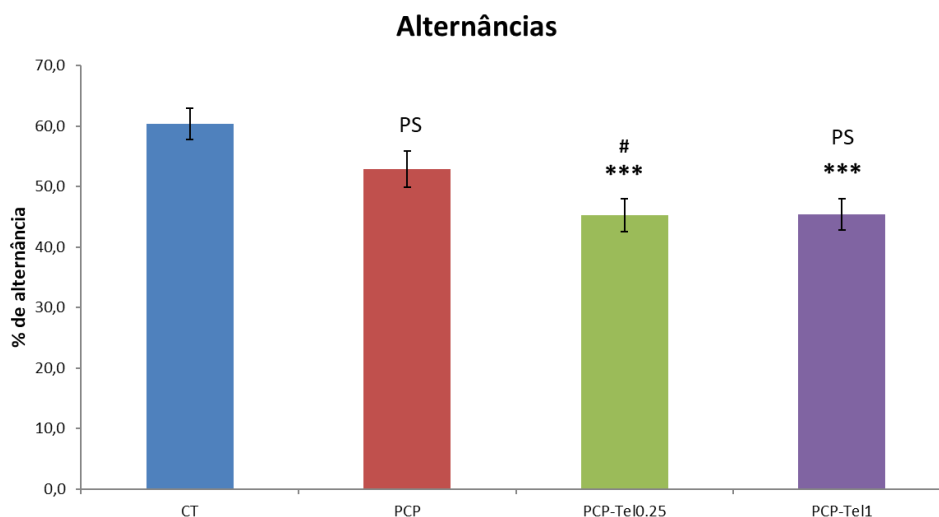
Legenda: Grupo CT (n=31), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=26), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=20), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=27), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina. * $p\leq 0,05$, ** $p\leq 0,01$, *** $p\leq 0,001$.

Fonte: a autora, 2022.

4.4.3 LT

Para verificar se existem diferenças na porcentagem das alternâncias como forma de avaliar prejuízos na memória de trabalho, foi realizada uma uANOVA cujos fatores foram GRUPO e SEXO. A uANOVA detectou que os grupos experimentais apresentaram diferentes porcentagens de alternâncias (Grupo: $F_{3,73}=6,97$, $p<0,001$). Os grupos que receberam a PCP associada à TEL apresentaram redução nas alternâncias quando comparados ao grupo CT (CTxPCP-Tel0.25 e PCP-TEL1, $p<0,001$), enquanto o grupo PCP apresentou redução próxima a significância em relação ao grupo CT (FPLSD: CTxPCP – $p=0,056$). Além disso, quando comparados os grupos que receberam TEL com aquele que recebeu apenas a PCP, foi detectado um menor percentual de alternância (PCP x PCP-Tel0.25, $p\leq 0,05$; PCP x PCP-Tel1, $p=0,056$ PS) (Figura 19). Estes dados demonstram que danos cognitivos subclínicos causados pela exposição à PCP são agravados pela TEL.

Figura 19 - Porcentagem de alternâncias no LT



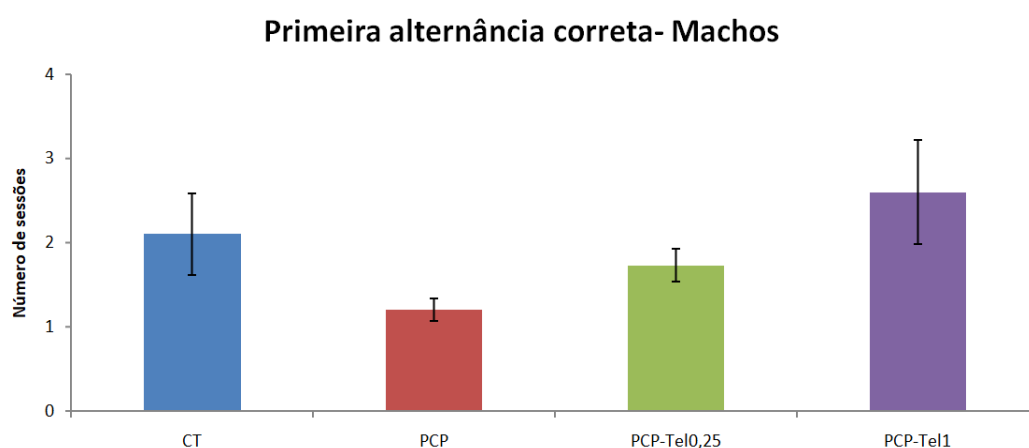
Legenda: Grupo CT (n=24), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=24), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=25), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=24), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina. *** $p<0,001$ PCP, PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1 vs. CT; # $p\leq 0,05$, PCP-Tel0.25 vs. PCP; PS PCP vs. PCP-Tel1 ($p=0,056$ PS); PS CT VS. PCP ($p=0,056$).

Fonte: a autora, 2022.

Além dos dados referentes à porcentagem de alternâncias, foi realizada uma uANOVA para avaliar a latência para realizar a primeira alternância espontânea (Figuras 20 e 21). Como a uANOVA detectou uma interação entre Grupo e Sexo ($F_{3,73}=3,86$, $p=0,013$), as análises das

latências foram divididas por sexo. Em relação aos machos (Figura 20), a uANOVA não detectou nenhuma diferença significativa entre os grupos. Já nas fêmeas (Figura 21), foi verificado que o grupo PCP-Tel0.25 apresentou a maior latência para realizar a primeira alternância correta em relação grupo CT e ao grupo PCP-Tel1 (CT x PCP-Tel 0.25, $p \leq 0,05$; PCP-Tel1 x PCP-Tel0.25, $p \leq 0,01$), o que corrobora o dano cognitivo identificado na variável % de alternâncias.

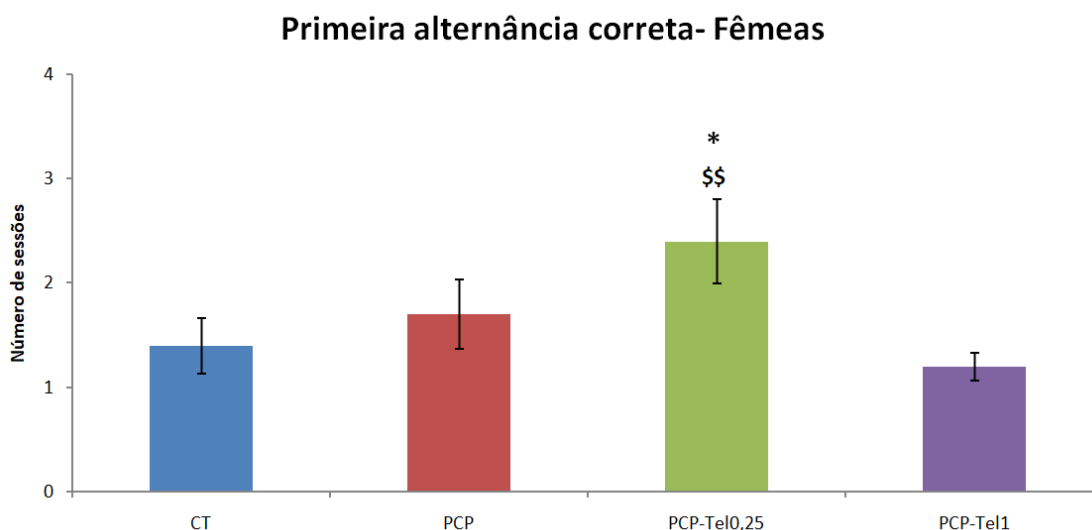
Figura 20 - Primeira alternância correta dos machos



Legenda: Grupo CT (n=12), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=12), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=13), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=12), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina.

Fonte: a autora, 2022.

Figura 21 - Primeira alternância correta das fêmeas



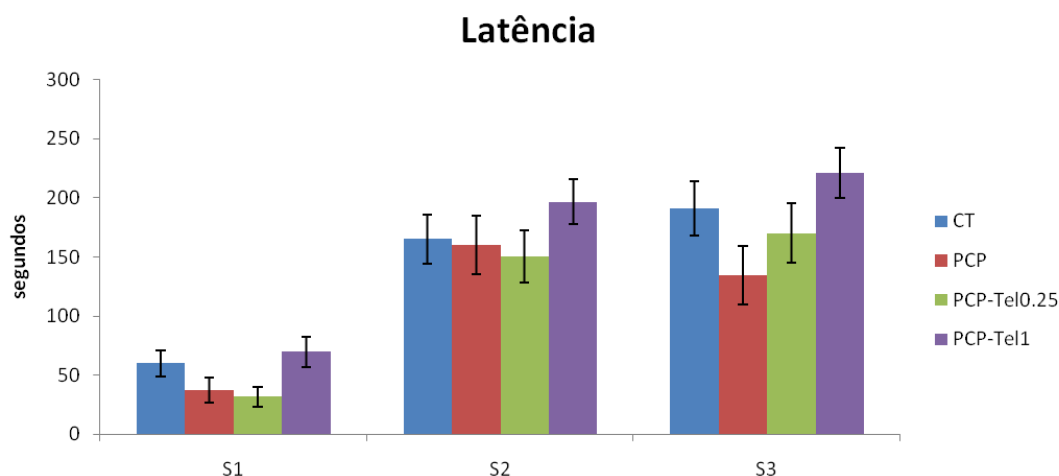
Legenda: Grupo CT (n=12), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=12), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=12), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=12), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina. * $p \leq 0,05$ PCP-Tel0.25 vs. CT; \$\$ $p \leq 0,01$ PCP-Tel0.25 vs. PCP-Tel1.

Fonte: a autora, 2022.

4.4.4 EP

Para analisar a latência para descer da plataforma, variável usada para avaliar memória/aprendizado, primeiramente foi realizada uma rANOVA cujos fatores foram SESSÃO, GRUPO e SEXO (Figura 22). A análise verificou que os animais se comportavam de forma distinta em cada sessão ($F_{2,162}=88,9$; $p < 0,001$), sendo esse efeito devido ao aumento na latência para descer da plataforma nas sessões 2 e 3 quando comparadas à sessão 1. Em relação a esse aumento, uma interação Sessão x Grupo ($F_{6,162}=2,2$; $p \leq 0,05$) e um efeito de Grupo ($F_{3,81}=4,7$; $p \leq 0,05$) sugerem que esse aumento não foi homogêneo entre as sessões e os grupos experimentais. Assim, foram realizadas uANOVAs para cada uma das sessões. Apesar de tendências terem sido identificadas (Grupo: S1 - $F_{3,81}=2,6$; $p=0,055$; S3 - $F_{3,81}=2,3$; $p=0,087$), não houve diferenças significativas. Esses dados indicam que a PCP não foi capaz de causar prejuízos na memória/aprendizado e que a telmisartana, em nenhuma das doses utilizadas aqui, não foi capaz de influenciar esse efeito.

Figura 22 - Latência para descida da plataforma em cada sessão de EP



Legenda: Grupo CT (n=24), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=20), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=20), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=24), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina.

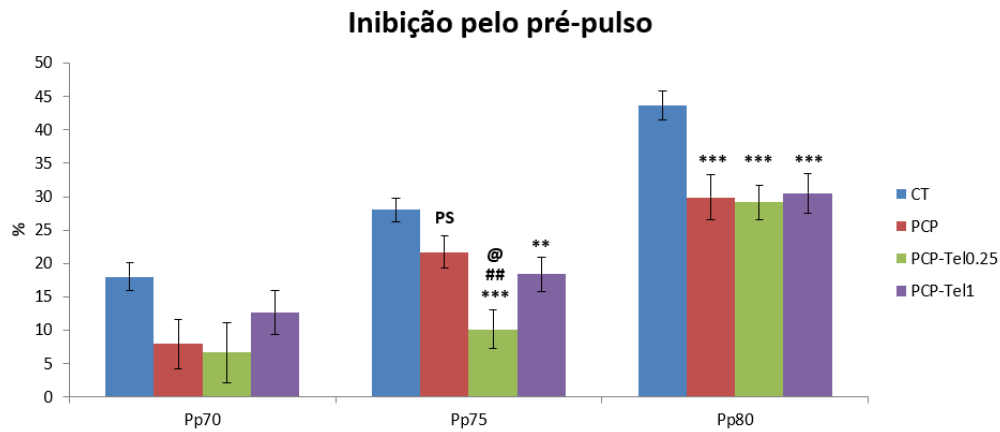
Fonte: a autora, 2022.

4.4.5 PPI

O percentual de inibição da resposta de sobressalto ao pulso por cada intensidade de pré-pulso (%PPI) foi a variável analisada. A rANOVA indicou que o %PPI variou em função do grupo e da intensidade de pré-pulso (Grupo: $F_{3,94}=6,7$; $p<0,001$; Intensidade pré-pulso: $F_{2,188}=118,4$, $p<0,001$; Intensidade pré-pulso x Grupo: $F_{6,188}=2,4$; $p\leq 0,05$) (Figura 23). Assim, inibição da resposta de sobressalto devida a cada intensidade de pré pulso foi analisada. Não houve diferença significativa entre os grupos no %PPI quando associado ao pré-pulso de 70dB. Já no %PPI associado ao pré-pulso de 75dB (Grupo: $F_{3,94}=9,2$; $p<0,001$) todos os grupos apresentaram redução quando comparados ao CT, mas apenas os grupos tratados com a TEL atingiram a significância estatística (CT x PCP, $p=0,055$ PS; CT x TEL0,25-PCP, $p<0,001$; CT x TEL-1-PCP, $p\leq 0,05$). Adicionalmente, o grupo tratado com a menor dose de TEL apresentou %PPI significativamente menor do que os grupos PCP ($p\leq 0,01$) e TEL1-PCP ($p\leq 0,05$), indicando agravamento do déficit cognitivo produzido pela PCP. A análise do %PPI associado ao pré-pulso de 80 dB (Grupo – $F_{3,94}=6,7$; $p<0,001$) revelou que todos os grupos expostos à PCP apresentaram percentual de inibição significativamente menor do que o grupo CT ($p<0,001$ para todas as comparações), de modo que, neste caso, a TEL não interferiu no efeito

da PCP. Assim, além de pontualmente nos animais expostos ao pré-pulso de 75dB termos identificado uma piora associada à menor dose de TEL, de um modo geral, as duas doses de TEL não foram capazes de reverter o prejuízo no filtro sensório-motor induzido pela PCP.

Figura 23 - Percentual da inibição pelo pré-pulso



Legenda: Grupo CT (n=28), animais que receberam injeções de SAL; PCP (n=27), camundongos que foram expostos somente à fenciclidina; PCP-Tel0.25 (n=20), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina; PCP-Tel1 (n=27), animais que foram expostos à telmisartana em uma dose de 0,25mg/Kg, bem como à fenciclidina. ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$ PCP, PCP-Tel0.25 e PCP-Tel1 vs. CT; @ $p \leq 0,05$, PCP-Tel1 vs. PCP; ## $p \leq 0,01$ PCP-Tel0.25 vs. PCP; PS PCP vs. CT; CTxPCP – 0,055 (PS).

Fonte: a autora, 2022.

5 DISCUSSÃO

5.1 Massa corporal

A massa corporal dos animais foi monitorada durante todo o experimento. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na avaliação da massa corporal, mostrando que as exposições à PCP e à TEL não produziram efeitos capazes de alterar o ganho de massa dos animais. Curiosamente, a literatura científica aponta que a administração de TEL promove a redução da massa corpórea em animais (AUBERT *et al.*, 2010; BECKMANN *et al.*, 2021; HE *et al.*, 2010; WINCEWICZ & BRASZCO, 2014). Aparentemente, a ausência de efeitos foi devida ao fato das doses de TEL empregadas no presente trabalho terem sido baixas em comparação aos estudos que demonstraram efeitos redutores da massa corpórea.

Além disso, a análise mostrou que, ao longo da sequência experimental, os machos apresentaram maior massa corpórea em comparação as fêmeas. Este resultado corrobora evidências de que existem diferenças metabólicas entre os sexos. O estradiol, hormônio feminino, além de seus papéis já bem estabelecidos na literatura, também promove a regulação da massa corpórea, além de dificultar o ganho de peso (DING *et al.*, 2017; HONG *et al.*, 2009). Já o sexo masculino, pela ausência majoritária deste hormônio, apresenta maior propensão de acumular massa em relação ao sexo feminino (HONG *et al.*, 2009; BENZ *et al.*, 2012). Portanto, os resultados do presente trabalho estão de acordo com a literatura.

5.2 Ingesta de líquido

Em roedores que apresentam hipotensão é observado um aumento do consumo de água (THUNHORST *et al.*, 2010). Como a TEL apresenta efeitos hipotensivos (WILD *et al.*, 2019), foi analisado o consumo de água para quantificar diariamente, de forma indireta, se as doses administradas aos animais impactariam a pressão arterial dos animais. Fizemos as medições apesar de dados anteriores indicarem que as doses empregadas no presente trabalho não promovem alterações na pressão arterial em roedores (MOGI *et al.*, 2008). Assim como a massa corpórea, o consumo de água dos animais foi quantificado ao longo de todo experimento. Em

ambos os sexos, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos, bem como não houve diferenças em relação a quanto cada grupo consumiu por dia.

Distintamente, ao corrigir a ingesta de líquido pela massa dos animais, em PN68, os machos dos grupos PCP e PCP-Tel0.25 apresentaram maior consumo que o grupo CT. De acordo com BAYORH *et al.*, 1984; a PCP é uma droga capaz de aumentar a pressão arterial portanto, espera-se que um animal hipertenso apresente menor consumo de água. Todavia, isto não foi o observado no presente trabalho. Além disso, animais expostos a TEL 0,25 mg/Kg tiveram aumento no consumo em PN68. Assim como no presente trabalho, AUBERT *et al.*, 2010 observou em camundongos machos adultos que a TEL aumentou a ingesta de líquido. Portanto, os resultados do presente trabalho corroboram o que normalmente é encontrado na literatura, a qual aponta que o bloqueio do receptor AT1 promove aumento no consumo de água (CULMAN *et al.*, 1999; DAVISSON *et al.*, 2000; LAZARTIGUES *et al.*, 2008).

Não é possível afirmar que este resultado dos grupos PCP-Tel0.25, e PCP está relacionado a hipotensão, uma vez que a pressão arterial não foi aferida. Cabe notar ainda que o efeito identificado foi pontual, somente ocorrendo em um dos dias de medição. Contudo MOGI *et al.*, 2008 aponta que apenas doses altas de TEL são capazes de alterar a pressão arterial e já está bem estabelecido na literatura que a PCP causa hipertensão (BAYORH *et al.*, 1984; MALAVE *et al.*, 1982). Assim, apesar do efeito não se repetir ao longo dos dias, as diferenças encontradas sugerem a necessidade de avaliar diretamente a pressão arterial em estudos futuros.

5.3 Testes Comportamentais

5.3.1 CA

O CA é um teste que possibilita a avaliação da atividade locomotora dos animais (OCCHIEPPO *et al.*, 2022). Em modelos animais de SCHZ, os animais quando são submetidos ao CA apresentam hiperlocomção, comportamento o qual pode ser observado e relacionado com os sintomas positivos do transtorno em humanos, uma vez que tanto a hiperatividade quanto a SCHZ têm como característica a hiperativação das vias dopaminérgicas subcorticais (MCCUTCHEON *et al.*, 2020).

No presente trabalho foi observado que a exposição subcrônica à PCP na dose de 2,5 mg/Kg foi capaz de gerar hiperatividade locomotora no CA. Esta alteração é associada a um desequilíbrio na sinalização mesolímbica relacionada aos neurônios dopaminérgicos do VTA e envolvendo os receptores dopaminérgicos do tipo 1 e 2, que resulta em uma maior ativação dos receptores D2 (MCCUTCHEON *et al.*, 2020; KUEPPER *et al.*, 2012). Nossos resultados corroboram dados encontrados por DUTRA-TAVARES *et al.*, 2021; e SPOOREN *et al.*, 2000; os quais observaram que a dose da PCP empregada no presente trabalho é capaz de gerar aumento na atividade locomotora.

Além disso, os resultados de CA do presente trabalho revelaram que a TEL, principalmente na dose de 1 mg/Kg, promoveu a redução progressiva da hiperatividade locomotora causada pela PCP, o que também foi encontrado em outros trabalhos que visaram modular o SRA cerebral empregando IRAs para bloquear o AT1. OCCHIEPPO *et al.*, 2022; usando cetamina, um antagonista dos receptores NMDA e o IRA candesartana, demonstrou em ratos, que o bloqueio de AT1 neste modelo animal de SCHZ foi capaz de reduzir significativamente a hiperlocomação dos animais no teste de CA. XU *et al.*, 2015; observou em machos C57BL/6 que a exposição a TEL em uma dose de 1 mg/Kg reverteu anormalidades na locomoção promovidas pela exposição à lipopolissacarídeo. PAZ *et al.*, 2011; verificou a reversão da hiperatividade locomotora em ratos, induzida pela administração de anfetamina, através da exposição à candesartana. RAGHAVENDRA *et al.*, 1998 investigou se a losartana possui ação nootrópica, bem como efeito na locomoção e também observou redução na atividade locomotora de camundongos que tiveram AT1 inibido por este IRA.

Há evidências de uma maior liberação de dopamina extracelular no estriado por meio da ligação da ANG2 com seu receptor AT1 e que, nesta mesma região do sistema nervoso central, receptores AT1 e D2 formam heterodímeros funcionais. Além disso, foi observado que a ativação de AT1 funciona como uma contra regulação entre a dopamina e ANG2 na região nigroestriatal (BROWN *et al.*, 1996; MARCHESE *et al.*, 2016; MARTINEZ-PINILLA *et al.*, 2015; VILLAR-CHEDA *et al.*, 2010). Portanto, estes resultados de CA, apesar de se restringirem a parte comportamental, sugerem que o bloqueio do AT1 modula a ação das vias dopaminérgicas subcorticais, as quais estão em desequilíbrio na SCHZ e provocam a hiperatividade locomotora. Além disso, estes resultados apontam a necessidade de mais buscas entre a relação das vias nigroestriatal e mesolímbica, SRA cerebral e SCHZ.

5.3.2 RO

Através do RO é possível investigar a memória declarativa episódica em camundongos observando se eles conseguem discriminar um objeto novo em detrimento de um familiar (IZQUIERDO *et al.*, 2006; EBNER & KAAS, 2015). Como indivíduos com SCHZ apresentam prejuízos mnemônicos, por meio do RO é possível investigar se os animais expostos a PCP apresentam prejuízos cognitivos análogos aos observados em humanos (QI *et al.*, 2016).

O presente trabalho não encontrou em nenhum grupo experimental prejuízos mnemônicos no índice de reconhecimento. Em contraste com este resultado, DUTRA-TAVARES *et al.*, 2021 observou danos cognitivos em camundongos machos adolescentes expostos à PCP 2,5 mg/Kg submetidos ao teste de RO. Contudo, adolescentes são mais sensíveis a exposição à PCP uma vez que a droga pode interferir em um período que é importante para o desenvolvimento do sistema nervoso central (MOGHADAM *et al.*, 2021; STURMAN & MOGHADDAM, 2011). Portanto, considerando os resultados obtidos no presente trabalho, é possível afirmar que a administração subcrônica da PCP na dose empregada não foi capaz de gerar danos cognitivos. Vários artigos que encontraram déficits cognitivos no RO empregaram em camundongos adultos a dose de 10 mg/Kg (GIGG *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2018; NODA *et al.*, 2021).

Em relação à TEL, assim como no presente trabalho, WINCEWICZ & BRASZCO, 2014; bloqueou o AT1 por meio da administração de TEL 1mg/Kg em ratos e não observou melhorias cognitivas no RO. Já ABDELKADER *et al.*, 2020; verificou a reversão dos prejuízos mnemônicos em ratos modelados para Alzheimer através da administração de TEL. Por fim, OCCHIEPPO *et al.*, 2022; encontrou melhorias em anormalidades na memória de ratos modelados para SCHZ por meio do bloqueio do AT1 através da exposição à candesartana.

Portanto, para os próximos experimentos, é importante que a dose da PCP seja modificada para a qual promoveu nos modelos animais as diferenças comportamentais observadas em pessoas com SCHZ, bem como para que seja avaliada com maior precisão os efeitos da associação da TEL com a PCP.

5.3.3 LT

Além das disfunções relacionadas à memória declarativa pacientes com SCHZ apresentam severas disfunções relacionadas à memória de trabalho (LETT *et al.*, 2014). Em modelos animais para SCHZ, é possível avaliar a existência deste tipo de prejuízo mnemônico através do LT, o qual examina a memória de trabalho através da análise das alternâncias espontâneas que os animais fazem nos braços-alvo deste equipamento (STEWART *et al.*, 2011; TANILA, 2018).

Embora a dose de PCP utilizada nesse estudo tenha provocado uma redução no % de alternâncias em relação ao grupo CT, esse efeito não alcançou significância. Portanto, a dose foi subeficaz, em provocar danos na variável associada a memória de trabalho. Assim como no presente trabalho, TADMOR *et al.*, 2018 verificou em machos adultos da linhagem ICR que a administração subcrônica da PCP em uma dose de 5 mg/Kg foi ineficaz em gerar danos cognitivos. Distintamente, trabalhos que modelaram a SCHZ em camundongos adultos com PCP e realizaram o LT observaram prejuízos na memória de trabalho. CASTAÑÉ *et al.*, 2015 observou em machos adultos da linhagem C57BL/6 que a exposição à PCP 10 mg/Kg por 10 dias provocou redução significativa das alternâncias espontâneas no LT. ZIMNISKY *et al.*, 2013 observou em machos adultos da linhagem C57BL/6 que a exposição subcrônica a PCP na dose de 1 mg/Kg provocou alterações comportamentais no LT.

Estudos recentes que realizaram o bloqueio do AT1 por meio da TEL em roedores observaram melhorias na memória de trabalho no Labirinto em Y, o qual é um teste para memória de trabalho cujo protocolo é muito similar ao LT (SHARMA & RAKOCZY, 2010). WASHIDA *et al.*, 2010 observou em camundongos machos adultos que a dose de 1 mg/Kg de TEL promove melhorias na memória operacional no teste do Labirinto em Y em um modelo animal de demência. Outros trabalhos modelaram a demência em ratos, empregaram a TEL como tratamento e observaram reversão nos prejuízos da memória operacional (ABO-YOUSSEF *et al.*, 2020; KHALIFA *et al.*, 2020).

Além destes estudos que empregaram a TEL, outros trabalhos observaram no Labirinto em Y resultados similares devido ao bloqueio do AT1. VASCONCELOS *et al.*, 2021; verificou reversão dos déficits mnemônicos de camundongos modelados para SCHZ através da administração subcrônica de candesartana. Em outro estudo envolvendo demência, também foi verificado em ratos melhora cognitiva devido ao bloqueio do AT1 (ALZHRANI *et al.*, 2020). Um estudo avaliou no modelo animal de Alzheimer que o bloqueio do AT1 por meio da

losartana e o bloqueio da ECA pelo captopril ou raptopril são capazes de reverterem às anormalidades na memória de trabalho desses camundongos (ABABEI *et al.*, 2019). Por fim, foi observado em machos adultos da linhagem C57BL/6 modelados para demência que a exposição à TEL em uma dose de 1mg/Kg foi capaz de reverter déficits cognitivos (WASHIDA *et al.*, 2010). Em contraste com estes trabalhos, os resultados do presente estudo demonstram que camundongos expostos à PCP e TEL em ambas as doses, apresentaram déficits mnemônicos. Além disso, os animais expostos a PCP e TEL na dose de 0,25mg/Kg ainda tiveram a maior latência para realizar a primeira alternância. Portanto, são necessários novos estudos para verificar como a PCP influencia na ação da TEL, uma vez que no presente trabalho foi observada uma piora na cognição, enquanto em trabalhos que empregam outras drogas em associação a outros IRA são verificadas melhorias mnemônicas.

5.3.4 EP

O teste de EP proporciona a avaliação de memórias de curto e/ou longo prazo através do condicionamento pelo medo (SWEATT, 2010; WEERA *et al.*, 2020). Os resultados do EP do presente trabalho não apontaram diferenças significativas entre os grupos em relação à latência para descer da plataforma. Em contraste, trabalhos recentes que modelaram a SCHZ através da cetamina observaram danos cognitivos no EP, avaliada através do “*step-down*”, que foi o mesmo método empregado no presente trabalho (FARAHMANDFAR *et al.*, 2016 e YADAV *et al.*, 2018).

Outros estudos que modelaram SCHZ e empregaram a PCP também observaram danos cognitivos no EP, todavia na variação “*step-throught*”. MALIKOWSKA *et al.*, 2017 observou em machos adultos da linhagem CD-1 que as doses da PCP de 1, 3 e 6 mg/Kg administradas de forma aguda 30 min antes do teste, geraram déficits cognitivos no EP. ADEM *et al.*, 2019 utilizou machos adultos da linhagem C57BL/6 e demonstrou que doses baixas da PCP, 0,5, 1, 2 e 3mg/Kg administradas de forma aguda são capazes de promover danos cognitivos em camundongos machos adultos no EP. Como o presente trabalho administrou a PCP de forma subcrônica, bem como realizou o EP na versão “*step-down*”, são necessários mais estudos que utilizaram doses subcrônicas da PCP para uma comparação mais precisa com nossos resultados.

Em relação ao bloqueio do AT1, em contraste com nossos dados, alguns trabalhos observaram no EP melhorias cognitivas. RAGHAVENDRA *et al.*, 1998 observou no EP cuja

versão usada foi a “*step-down*”, que o bloqueio do AT1 por meio da exposição de camundongos à losartana promoveu melhorias cognitivas tanto em condições basais, quanto em associação a escopolamina, droga capaz de gerar déficits na memória e aprendizagem. WINCEWICZ & BRASZCO, 2014 analisaram no EP, na variação “*step-throught*”, que a administração de TEL 1mg/Kg em ratos expostos ao estresse crônico foi capaz de reverter os déficits cognitivos gerados pelo estresse. Estes dados apontam que são necessários mais estudos com a associação da PCP com IRA para verificar de forma precisa a ação destes inibidores sobre os déficits causados pela PCP.

5.3.5 PPI

O PPI é um comportamento observado em mamíferos e se trata de um mecanismo do sistema nervoso central que possui a função de escolher quais estímulos sensório-motores devem receber maior atenção (SATO, 2020). Assim, o PPI funciona como uma medida da integridade do filtro sensório-motor (SATO, 2020). Uma forma de se avaliar o PPI é pela medição de uma resposta de sobressalto causada por um estímulo sonoro forte (pulso) quando este é precedido por um estímulo de menor intensidade (pré-pulso). Espera-se que, quando o filtro está íntegro, ocorra inibição da resposta de sobressalto causada pelo pulso devido a exposição prévia ao pré pulso. As alterações neurológicas observadas na SCHZ são capazes de prejudicar a eficácia do pré-pulso para a redução do reflexo de sobressalto. Logo, quando expostos a este tipo de avaliação, pacientes com SCHZ apresentam danos relacionados a esta habilidade em comparação com indivíduos controle (GRILLON et al., 1992; GEYER et al., 2001). Logo, déficits no PPI são considerados um endofenótipo para a SCHZ (BRAFF et al., 2007).

No presente trabalho foi observado que a administração da PCP na dose de 10 mg/Kg promoveu prejuízos no filtro sensório-motor, principalmente no pré-pulso de 80 dB. DUTRA-TAVARES et al., 2021 também observou este déficit do PPI no pré-pulso de 80 dB ao fazer o teste em camundongos adolescentes empregando PCP 10 mg/Kg, enquanto TSIVION-VISBORD et al., 2021 identificou tais déficits em camundongos adultos modelados para SCHZ empregando PCP 10 mg/Kg, nos pré-pulsos de 69 e 73 dB. Adicionalmente ao que foi visto em animais, estes déficits no PPI também são vistos em humanos com SCHZ (FERNANDEZ-

ESPEJO *et al.*, 2009; TAKAHASHI & KAMIO, 2018), o que valida os resultados do presente trabalho.

Já a exposição a ambas as doses de TEL prejudicou o filtro sensório motor, sendo a dose de 0,25 mg/Kg a promotora de maiores danos. A literatura não apresenta unanimidade quanto à relação do SRA cerebral com o PPI. VAN DEN BUUSE *et al.*, 2005; observou em camundongos que a ECA desempenha papéis significativos para o PPI uma vez que modula o sistema dopaminérgico no núcleo acumbente. Em contraste com o estudo supracitado, MARTIN *et al.*, 2008 demonstrou em camundongos que a inativação da ECA não interfere no PPI, tampouco na modulação do sistema dopaminérgico. Já VASCONCELOS *et al.*, 2021 reverteu os danos no filtro sensório-motor em camundongos modelados para SCHZ por meio do bloqueio do AT1, o que não foi observado no presente trabalho. Portanto, estes dados apontam que ainda são necessários mais estudos para esclarecer quais os efeitos da modulação do SRA cerebral sob os déficits do PPI em um modelo animal de SCHZ.

CONCLUSÃO

- A exposição repetida à TEL em associação com a PCP é capaz de mitigar a hiperlocomoção observada em camundongos adultos modelados para a SCHZ.
- Como indicado pelos resultados de habituação ao OF, o dano na aprendizagem não-associativa causada pelo PCP foi parcialmente revertido pela TEL.
- A exposição à PCP e a TEL não tiveram impacto na memória episódica.
- A associação entre PCP e a TEL, principalmente na menor dose, pode gerar piora nos déficits relacionados à memória de trabalho, bem como na inibição pelo pré-pulso dos animais.
- Assim, nossos resultados indicam que a TEL pode ser um fármaco promissor para o tratamento de sintomas positivos da SCHZ bem como prejuízos cognitivos na aprendizagem não-associativa, no entanto, esta pode agravar déficits na memória de trabalho e no filtro sensorio-motor. Juntos, nossos dados demonstram que mais estudos se fazem necessários para entender a participação do SRA na SCHZ.

REFERÊNCIAS

- ABABEI, Daniela Carmen et al. A comparative study on the memory-enhancing actions of oral renin-angiotensin system altering drugs in scopolamine-treated mice. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®**, v. 34, n. 5, p. 329-336, 2019.
- ABDELKADER, Noha F.; ABD EL-LATIF, Aya M.; KHATTAB, Mahmoud M. Telmisartan/17 β -estradiol mitigated cognitive deficit in an ovariectomized rat model of Alzheimer's disease: modulation of ACE1/ACE2 and AT1/AT2 ratio. **Life sciences**, v. 245, p. 117388, 2020.
- ABIODUN, Oyesiji A.; OLA, Mohammad Shamsul. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: an update. **Saudi journal of biological sciences**, v. 27, n. 3, p. 905-912, 2020.
- ABO-YOUSSEF, Amira M. et al. The anti-Alzheimer effect of telmisartan in a hyperglycemic ovariectomized rat model; role of central angiotensin and estrogen receptors. **Food and Chemical Toxicology**, v. 142, p. 111441, 2020.
- ABREU-VILLAÇA, Yael et al. Combined exposure to tobacco smoke and ethanol in adolescent mice elicits memory and learning deficits both during exposure and withdrawal. **nicotine & tobacco research**, v. 15, n. 7, p. 1211-1221, 2013.
- ADEM, Abdu et al. Atypical but not typical antipsychotic drugs ameliorate phencyclidine-induced emotional memory impairments in mice. **European Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 5, p. 616-628, 2019.
- ALKAM, T.; NABESHIMA, T. Modeling the Positive Symptoms of Schizophrenia. **Handbook of Behavioral Neuroscience**, v.23, p. 39-54, 2016.
- ALLEN, Andrew M. et al. Angiotensin II receptor binding associated with nigrostriatal dopaminergic neurons in human basal ganglia. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 32, n. 3, p. 339-344, 1992.
- ALMULLA, Abbas F.; AL-HAKEIM, Hussein K.; MAES, Michael. Schizophrenia phenomenology revisited: positive and negative symptoms are strongly related reflective manifestations of an underlying single trait indicating overall severity of schizophrenia. **CNS spectrums**, v. 26, n. 4, p. 368-377, 2021.
- ALZHRANI, Yahya M. et al. Possible combined effect of perindopril and Azilsartan in an experimental model of dementia in rats. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 5, p. 574-581, 2020.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 5º Manual diagnóstico e estatístico de transtorno (DSM-5). **Porto Alegre: Artmed**, 2014.

ARAKAWA, Hiroyuki; IGUCHI, Yoshio. Ethological and multi-behavioral analysis of learning and memory performance in laboratory rodent models. **Neuroscience Research**, v. 135, p. 1-12, 2018.

ARONSON, J.K. Phencyclidine. **Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)**, p.670-672,2016.

ASHDOWN H, DUMONT Y, NG M, POOLE S, BOKSA P, LUHESHI GN. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. **Mol Psychiatry**, 11:47-55, 2006.

AUBERT, Gregory et al. Neuroendocrine characterization and anorexigenic effects of telmisartan in diet-and glitazone-induced weight gain. **Metabolism**, v. 59, n. 1, p. 25-32, 2010.

BALTATU, O. C.; CAMPOS, L. A.; BADER, M. Local renin–angiotensin system and the brain—a continuous quest for knowledge. **Peptides**, v. 32, n. 5, p. 1083-1086, 2011.

BASMADJIAN, O. M., OCCHIEPPO, V. B., MARCHESE, N. A., BAIARDI, G., & BREGONZIO, C. Brain Angiotensin II involvement in chronic mental disorders. **Protein and Peptide Letters**, 24(9), 817-826, 2017.

BAYORH, Mohamed A. et al. Effect of phencyclidine (PCP) on blood pressure and catecholamine levels in discrete brain nuclei. **Brain research**, v. 321, n. 2, p. 315-318, 1984.

BECKMANN, Laura et al. Telmisartan induces a specific gut microbiota signature which may mediate its antiobesity effect. **Pharmacological Research**, v. 170, p. 105724, 2021.

BÈGUE, I.; KAISER, S.; KIRSCHNER, M. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia—current developments and implications for treatment. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 116, p. 74-88, 2020.

BEN-AZU, Benneth et al. Morin decreases cortical pyramidal neuron degeneration via inhibition of neuroinflammation in mouse model of schizophrenia. **International Immunopharmacology**, v. 70, p. 338-353, 2019.

BENZ, Verena et al. Sexual dimorphic regulation of body weight dynamics and adipose tissue lipolysis. **PloSone**, v. 7, n. 5, p. e37794, 2012.

BLACKMAN, G.; MACCABE, J. H. Schizophrenia. **Medicine (United Kingdom)**, 48, 11, 704-708, 2020.

BODIGA, V.L., BODIGA, S. Renin angiotensin system in cognitive function and dementia. **Asian J. Neurosci**, 2013.

BRAFF, David L. et al. Female schizophrenia patients have prepulse inhibition deficits. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 7, p. 817-820, 2005.

BROWN DC, STEWARD LJ, GE J, BARNES NM. Ability of angiotensin II to modulate striatal dopamine release via the AT1 receptor in vitro and in vivo. **Br J Pharmacol**. 1996 May;118(2):414-20.

BROWN, A. S. The environment and susceptibility to schizophrenia. **Progress in neurobiology**, v. 93, n. 1, p. 23-58, 2011.

BUONOCORE, M., BOSIA, M., BARALDI, M. A., BECHI, M., SPANGARO, M., COCCHI, F., ... & CAVALLARO, R. Exploring anxiety in schizophrenia: New light on a hidden figure. **Psychiatry research**, v. 268, p. 312-316, 2018.

CANDEIAS, R.D. Influência dos hormônios sexuais no modelo desenvolvimental de esquizofrenia induzido por desafio imune pós-natal. **Universidade Federal do Ceará-Fortaleza**, p.17, 2020.

CANUTI, Marta et al. Reduced maternal levels of common viruses during pregnancy predict offspring psychosis: potential role of enhanced maternal immune activity?. **Schizophrenia Research**, v. 166, n. 1-3, p. 248-254, 2015.

CAPLAN, J.P; CASSEM, N.H; MURRAY, G.B.; PARK, J.M.; STERN, T.A. Delirium. **Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry**, Mosby, p. 217-229, 2008.

CARBON, M.; CORRELL, C. U. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. **CNS spectrums**, v. 19, n. S1, p. 35-53, 2014.

CAREY, R. M.; PADIA, S. H. Physiology and regulation of the renin–angiotensin–aldosterone system. In: **Textbook of nephro-endocrinology**. Academic Press, p. 1-25, 2018.

CARRÀ, Giuseppe et al. Positive and negative symptoms in schizophrenia: A longitudinal analysis using latent variable structural equation modelling. **Schizophrenia research**, v. 204, p. 58-64, 2019.

CASTAÑÉ, Anna; SANTANA, Noemí; ARTIGAS, Francesc. PCP-based mice models of schizophrenia: differential behavioral, neurochemical and cellular effects of acute and subchronic treatments. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 21, p. 4085-4097, 2015.

CHEN, J. et al. Angiotensin II-induced mouse hippocampal neuronal HT22 cell apoptosis was inhibited by propofol: Role of neuronal nitric oxide synthase and metallothionein-3. **Neuroscience**, v. 305, p. 117-0127, 2015.

CHEN, Yun-Jin et al. Angiotensin II down-regulates transferrin receptor 1 and ferroportin 1 expression in Neuro-2a cells via activation of type-1 receptor. **Neuroscience Letters**, v. 716, p. 134684, 2020.

CHRISSOBOLIS, S., LUU, A. N., WALDSCHMIDT, R. A., YOAKUM, M. E., & D'SOUZA, M. S. Targeting the renin angiotensin system for the treatment of anxiety and depression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 199, 173063, 2020.

COYLE, Joseph T.; TSAI, Guochuan; GOFF, Donald. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1003, n. 1, p. 318-327, 2003.

CULMAN, Juraj et al. Effects of systemic treatment with irbesartan and losartan on central responses to angiotensin II in conscious, normotensive rats. **European journal of pharmacology**, v. 367, n. 2-3, p. 255-265, 1999.

DA SILVA, A.T., MAIA, C., FILHO, A.J., MONTE, A.S., DE GÓIS, I.Q.A., CORDEIRO, R.C., et al. Reversal of schizophrenia-like symptoms and immune alterations in mice by immunomodulatory drugs. **Psychiatric Res.** 84, 49–58, 2017.

DAI, Shu-Yan et al. Central infusion of angiotensin II type 2 receptor agonist compound 21 attenuates DOCA/NaCl-induced hypertension in female rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

DAVISSON, Robin L. et al. Divergent functions of angiotensin II receptor isoforms in the brain. **The Journal of clinical investigation**, v. 106, n. 1, p. 103-106, 2000.

DE BARTOLOMEIS, Andrea et al. Linking Inflammation, Aberrant Glutamate-Dopamine Interaction, and Post-synaptic Changes: Translational Relevance for Schizophrenia and Antipsychotic Treatment: a Systematic Review. **Molecular Neurobiology**, p. 1-42, 2022.

DING, Ling-Cui et al. Rcan2 and estradiol independently regulate body weight in female mice. **Oncotarget**, v. 8, n. 29, p. 48098, 2017.

DOLCOS, F., KATSUMI, Y., MOORE, M., BERGGREN, N., DE GELDER, B., DERAKSHAN, N., ... & DOLCOS, S. Neural correlates of emotion-attention interactions: From perception, learning, and memory to social cognition, individual differences, and training interventions. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 108, 559-601, 2020.

DOORDUIN, Janine et al. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1801-1807, 2009.

DUTRA-TAVARES, Ana Carolina et al. Does nicotine exposure during adolescence modify the course of schizophrenia-like symptoms? Behavioral analysis in a phencyclidine-induced mice model. **Plos one**, v. 16, n. 9, p. e0257986, 2021.

EBNER, F. F.; KAAS, J. H. Somatosensory system. In: The rat nervous system. **Academic Press**, p. 675-701, 2015.

EL ASHRY, A. M.; ABD EL DAYEM, S. M.; RAMADAN, F. H. Effect of applying “acceptance and commitment therapy” on auditory hallucinations among patients with schizophrenia. **Archives of psychiatric nursing**, v. 35, n. 2, p. 141-152, 2021.

ELKIS, H., & BUCKLEY, P. F. Treatment-resistant schizophrenia. **The Psychiatric Clinics of North America**, 39(2), 239–265, 2016.

ELLENBROEK, B.; YOUN, J. Animal Modelling in Psychiatry. **Gene-Environment Interactions in Psychiatry**, 47-73, 2016.

EMATHINGER, J. M.; NELSON, J. W.; GURLEY, S. B. Advances in use of mouse models to study the renin-angiotensin system. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 529, p. 111255, 2021.

FAN, X., SONG, X., ZHAO, M., JARSKOG, L. F., NATARAJAN, R., SHUKAIR, N., ... & GOFF, D. C. The effect of adjunctive telmisartan treatment on psychopathology and cognition in patients with schizophrenia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 136(5), 465-472, 2017.

FARAG, E., SESSLER, D. I., EBRAHIM, Z., KURZ, A., MORGAN, J., AHUJA, S., ... & DOYLE, D. J. The renin angiotensin system and the brain: new developments. **Journal of Clinical Neuroscience**, 46, 1-8, 2017.

FARAHMANDFAR, Maryam et al. The influence of the dopaminergic system in medial prefrontal cortex on ketamine-induced amnesia in passive avoidance tasks in mice. **European journal of pharmacology**, v. 781, p. 45-52, 2016.

FERNANDEZ-ESPEJO, Emilio et al. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. **Psychopharmacology**, v. 206, n. 4, p. 531-549, 2009.

FILLMAN, S. G. et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 2, p. 206-214, 2013.

FLORES, G., MORALES-MEDINA, J. C., & DIAZ, A. Neuronal and brain morphological changes in animal models of schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, 301, 190-203, 2016.

FUJIGAKI, H., MOURI, A., YAMAMOTO, Y., NABESHIMA, T., & SAITO, K. Linkin Phencyclidine Intoxication to the tryptophan-kynurenine pathway: therapeutic implications for schizophrenia. **Neurochemistry International**, 125, 1-6, 2019.

GADELHA A, VENDRAMINI AM, YONAMINE CM, NERING M, BERBERIAN A, SUIAMA MA, OLIVEIRA V, LIMA-LANDMAN MT, BREEN G, BRESSAN RA, ABILIO V, HAYASHI MA. Convergent evidences from human and animal studies implicate angiotensin I-converting enzyme activity in cognitive performance in schizophrenia. **Transl Psychiatry**.Dec 8;5:e691, 2015.

GADELHA A, YONAMINE CM, OTA VK, OLIVEIRA V, SATO JR, BELANGERO SI, BRESSAN RA, HAYASHI MA. ACE I/D genotype-related increase in ACE plasma activity is a better predictor for schizophrenia diagnosis than the genotype alone. **Schizophr Res**. May;164(1-3):109-14, 2015.

GALLETLY, C., CASTLE, D., DARK, F., HUMBERSTONE, V., JABLENSKY, A., KILLACKEY, E., KULKARNI, J., MCGORRY, P., NIELSEN, O., & TRAN, N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, 50, 410–472, 2016.

GANTEN, D., BOUCHER, R., GENEST, J. Renin Activity in brain tissue of puppies and adult dogs. **Brain Res.** 33, 557–559, 1971a.

GANTEN, D., MARQUEZ-JULIO, A., GRANGER, P., HAYDUK, K., KARSUNKY, K.P., BOUCHER, R., GENEST, J. Renin in dog brain. **Am. J. Physiol.** 221, 1733–1737, 1971b.

GAO, Na et al. Angiotensin II induces cognitive decline and anxiety-like behavior via disturbing pattern of theta-gamma oscillations. **Brain Research Bulletin**, v. 174, p. 84-91, 2021.

GAO, Qing et al. Activation of autophagy contributes to the angiotensin II-triggered apoptosis in a dopaminergic neuronal cell line. **Molecular neurobiology**, v. 53, n. 5, p. 2911-2919, 2016.

GARGIULO, P. A.; DE GARGIULO, A. I. L. Glutamate And Modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings: 1990–2014. **Pharmacological Reports**, v. 66, n. 3, p. 343-352, 2014.

GERLAI, R. A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice: a strain comparison and lesion study. **Behavioural Brain Research**, v. 95, n. 1, p. 91-101, 1998.

GEYER, M. A., KREBS-THOMSON, K., BRAFF, D. L., AND SWERDLOW, N. R. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. **Psychopharmacology**, 156, 117–154, 2001.

GIGG, John et al. Synaptic biomarker reduction and impaired cognition in the sub-chronic PCP mouse model for schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 115-124, 2020.

GOHLKE, P. et al. AT1 receptor antagonist telmisartan administered peripherally inhibits central responses to angiotensin II in conscious rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n. 1, p. 62-70, 2001.

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1696-1709, 2016.

GOUVEIA, Filipa et al. Targeting Brain Renin-Angiotensin System for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: past, present and future. **Ageing Research Reviews**, p. 101612, 2022.

GRILLON, C., AMELI, R., CHARNEY, D. S., KRYSTAL, J., & BRAFF, D. Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. **Biological psychiatry**, v. 32, n. 10, p. 939-943, 1992.

GROBE, J. L., GROBE, C. L., BELTZ, T. G., WESTPHAL, S. G., MORGAN, D. A., XU, D., ... & SIGMUND, C. D. The brain renin-angiotensin system controls divergent different mechanisms to regulate fluid and energy balance. **Cell Metabolism**, 12(5), 431-442, 2010.

GROBE, J.L., XU, D., SIGMUND, C.D. An Intracellular Renin-angiotensin system in neurons: fact, hypothesis, or fantasy. **Physiology**, 23 (4), 187–193, 2008.

GRÜNDER, G.; CUMMING, P. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Current status. In: **The neurobiology of schizophrenia**. Academic Press, 2016. p. 109-124.

GUERRIN, C. G., DOORDUIN, J., SOMMER, I. E., & DE VRIES, E. F. The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 131, 1150-1168, 2021.

GUIMOND, M.O., GALLO-PAYET, N. The Angiotensin II type receptor in brain functions. **Int. J. Hypertens**, 2012.

HARE, S. M., LAW, A. S., FORD, J. M., MATHALON, D. H., AHMADI, A., DAMARAJU, E., ... & TURNER, J. A. Disrupted network crosstalk, hippocampal dysfunction and hallucinations in schizophrenia. **Schizophrenia research**, 199, 226-234, 2018.

HE, Hongbo et al. Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- δ –dependent pathways. **Hypertension**, v. 55, n. 4, p. 869-879, 2010.

HELLNER, K. et al. Angiotensin-(1–7) enhances LTP in the hippocampus through the G-protein-coupled receptor Mas. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 29, n. 3, p. 427-435, 2005.

HILKER, R., HELENIUS, D., FAGERLUND, B., SKYTTE, A., CHRISTENSEN, K., WERGE, T. M., ... & GLENTHØJ, B. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish Twin Registry. **Biological Psychiatry**, 83(6), 492-498, 2018.

HJORTHØJ, C., STÜRUP, A. E., MCGRATH, J. J., & NORDENTOFT, M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, 4(4), 295-301, 2017.

HONG, Jina et al. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. **Nutrition Journal**, v. 8, n. 1, p. 1-5, 2009.

HOWES, O. D., MCCUTCHEON, R., OWEN, M. J., & MURRAY, R. M. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. **Biological Psychiatry**, 81(1), 9-20, 2017.

HOWES, Oliver D.; KAPUR, Shitij. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. **Schizophrenia bulletin**, v. 35, n. 3, p. 549-562, 2009.

HU, Wei-Syun; LIN, Cheng-Li. Association Between Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and major psychiatric disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 289, p. 16-20, 2021.

HUANG, L. C., LIN, S. H., TSENG, H. H., CHEN, K. C., & YANG, Y. K. The integrated model of glutamate and dopamine hypothesis for schizophrenia: Prediction and personalized

medicine for prevent potential treatment-resistant patients. **Medical Hypotheses**, 143, 110159, 2020.

HYMIE, A.; SHAWN, H.; ALEXANDER, K. Chapter 13-Schizophrenia: The Immune System and Mental Health. **Academic Press**, p. 419-445, 2018.

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

JAARO-PELED, H.; SAWA, A. Neurodevelopmental factors in schizophrenia. **Psychiatric Clinics**, v. 43, n. 2, p. 263-274, 2020.

JAVITT, D. C., ZUKIN, S. R., HERESCO-LEVY, U., & UMBRICHT, D. Has an Angel Shown The Way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, 38(5), 958-966, 2012.

JAVITT, Daniel C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-d-aspartate receptors, and dopamine–glutamate interactions. **International review of neurobiology**, v. 78, p. 69-108, 2007.

JIANG, Teng et al. Suppressing inflammation by inhibiting the NF-κB pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1-7) in rats with permanent cerebral ischaemia. **British journal of pharmacology**, v. 167, n. 7, p. 1520-1532, 2012.

KALACHE, S. M., Mulsant, B. H., DAVIES, S. J., LIU, A. Y., VOINESKOS, A. N., BUTTERS, M. A., ... & RAJJI, T. K. The impact of aging, cognition, and symptoms on functional competence in individuals with schizophrenia across the lifespan. **Schizophrenia bulletin**, 41(2), 374-381, 2015.

KALINKOVICH, Alexander et al. Resolution of chronic inflammation as a new adjunctive approach in schizophrenia treatment. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 867-869, 2020.

KE, Ya; QIAN, Zhong Ming. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. **The Lancet Neurology**, v. 2, n. 4, p. 246-253, 2003.

KEEFE, R. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? **World Psychiatry**, v. 7, n. 1, p. 22, 2008.

KHALIFA, Mona et al. Telmisartan protects against aluminum-induced Alzheimer-like pathological changes in rats. **Neurotoxicity research**, v. 37, n. 2, p. 275-285, 2020.

KHALLAF, Waleed AI et al. Protective effects of telmisartan and tempol on lipopolysaccharide-induced cognitive impairment, neuroinflammation, and amyloidogenesis: possible role of brain-derived neurotrophic factor. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 95, n. 7, p. 850-860, 2017.

KHOROOSHI, Reza et al. Angiotensin AT2 receptor–induced interleukin-10 attenuates neuromyelitis optica spectrum disorder–like pathology. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 10, p. 1187-1196, 2020.

KHOSHGHAMAT, N., JAFARI, N., TOLOUE-POUYA, V., AZAMI, S., MIRNOURBAKHS, S. H., KHAZAEI, M., ... & AVAN, A. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. **Life Sciences**, 270, 119-118, 2021.

KIRSCHNER, M., ALEMAN, A., & KAISER, S. Secondary negative symptoms—a review of mechanisms, assessment and treatment. **Schizophrenia research**, 186, 29-38, 2017.

KITCHEN, H., ROFAIL, D., HERON, L., & SACCO, P. Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia: a review of the humanistic burden. **Advances in therapy**, 29(2), 148-162, 2012.

KLOET, A. D.; KRAUSE, E. G. The Brain Renin–Angiotensin System. **Hormones, Brain and Behavior (Third Edition)**. Academic Press, 417-430, 2017.

KOOB, G. F. Animal models of psychiatric disorders. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 106, 137-166, 2012.

KUEPPER, Rebecca; SKINBJERG, Mette; ABI-DARGHAM, Anissa. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. **Current Antipsychotics**, p. 1-26, 2012.

LAVOIE, J.L., CASSELL, M.D., GROSS, K.W., SIGMUND, C.D. Adjacent Expression of renin and angiotensinogen in the rostral ventrolateral medulla using a dual-reporter transgenic model. **Hypertension** 43 (53), 1116–1119, 2004.

LAZARTIGUES, Eric et al. Enhanced water and salt intake in transgenic mice with brain-restricted overexpression of angiotensin (AT1) receptors. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 295, n. 5, p. R1539-R1545, 2008.

LE, T. H.; CROWLEY, S. D.; GURLEY, S. B; COFFMAN, T. M. The Renin-Angiotensin System. **Seldin and Geibisch 's The Kidney**, v.1, p. 427-450, 2013.

LEGER, M., QUIEDEVILLE, A., BOUET, V., HAELEWYN, B., BOULOUARD, M., SCHUMANN-BARD, P., & FRERET, T. Object Recognition Test in mice. **Nature Protocols**, 8(12), 2531, 2013.

LETT, T. A., VOINESKOS, A. N., KENNEDY, J. L., LEVINE, B., & DASKALAKIS, Z. J. Treating Working Memory Deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. **Biological Psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 361-370, 2014.

LEZA, Juan C. et al. Inflammation in schizophrenia: a question of balance. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 55, p. 612-626, 2015.

LI, Yi-Xuan et al. The effects of donepezil on phencyclidine-induced cognitive deficits in a mouse model of schizophrenia. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 175, p. 69-76, 2018.

LÓPEZ-GONZÁLEZ, Irene et al. Neuroinflammation in the dorsolateral prefrontal cortex in elderly chronic schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 384-396, 2019.

LU, Jie et al. Angiotensin AT2 receptor stimulation inhibits activation of NADPH oxidase and ameliorates oxidative stress in the rotenone model of Parkinson's disease in CATH. a cells. **Neurotoxicology and teratology**, v. 47, p. 16-24, 2015.

MACKENZIE, N. E., KOWALCHUK, C., AGARWAL, S. M., COSTA-DOOKHAN, K. A., CARAVAGGIO, F., GERRETSEN, P., ... & HAHN, M. K. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. **Frontiers in psychiatry**, 9, 622, 2018.

MALAVE, A.; HOLSAPPLE, M. P.; YIM, G. K. W. Reduction by atropine of phencyclidine hypertension and apneusis. **Life Sciences**, v. 30, n. 11, p. 929-934, 1982.

MALIKOWSKA, Natalia; SAŁAT, Kinga; PODKOWA, Adrian. Comparison of pro-amnesic efficacy of scopolamine, biperiden, and phencyclidine by using passive avoidance task in CD-1 mice. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 86, p. 76-80, 2017.

MARCHESE NA, ARTUR DE LAVILLARMOIS E, BASMADJIAN OM, PEREZ MF, BAIARDI G, BREGONZIO C. Brain Angiotensin II AT1 receptors are involved in the acute and long-term amphetamine induced neurocognitive alterations. **Psychopharmacology (Berl)**, Mar;233(5):795-807, 2016.

MARTIN, Sally et al. Does angiotensin interact with dopaminergic mechanisms in the brain to modulate prepulse inhibition in mice?. **Neuropharmacology**, v. 54, n. 2, p. 399-404, 2008.

MARTINEZ-PINILLA E, RODRIGUEZ-PEREZ AI, NAVARRO G, AGUINAGA D, MORENO E, LANCIEGO JL, LABANDEIRA-GARCIA JL, FRANCO R. Dopamine D2 and angiotensin II type 1 receptors form functional heteromers in rat striatum. **Biochem Pharmacol**. Jul 15;96(2):131-42, 2015.

MCCUTCHEON, R. A.; ABI-DARGHAM, A.; HOWES, O. D. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. **Trends in neurosciences**, v. 42, n. 3, p. 205-220, 2019.

MCCUTCHEON, Robert A.; MARQUES, Tiago Reis; HOWES, Oliver D. Schizophrenia—an overview. **JAMA psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 201-210, 2020.

MCFALL, Aisling; NICKLIN, Stuart A.; WORK, Lorraine M. The counter regulatory axis of the renin angiotensin system in the brain and ischaemic stroke: Insight from preclinical stroke studies and therapeutic potential. **Cellular signalling**, v. 76, p. 109809, 2020.

MCGONIGLE, P. Animal models of CNS disorders. **BiochemPharmacol**, 87, 140-149, 2014.

MEYER, U; FELDON, J; YEE, B. K. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia, **Schizophr Bull**, v. 35, n. 5, p. 959-72, 2009.

MEYER, Urs. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 42, p. 20-34, 2013.

MICHEL, Martin C. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonists in animal models of vascular, cardiac, metabolic and renal disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 164, p. 1-81, 2016.

MIEDEL, C. J., PATTON, J. M., MIEDEL, A. N., MIEDEL, E. S., & LEVENSON, J. M. Assessment of spontaneous alternation, novel object recognition and limb clasp in transgenic mouse models of amyloid- β and tau neuropathology. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, (123), e55523, 2017.

MILLER, Brian J. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. **Biological psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 663-671, 2011.

MINERS, J. Scott et al. ACE variants and association with brain A β levels in Alzheimer's disease. **American journal of translational research**, v. 3, n. 1, p. 73, 2011.

MOGHADAM, Alexander A. et al. Pairing of neonatal phencyclidine exposure and acute adolescent stress in male rats as a novel developmental model of schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, v. 409, p. 113308, 2021.

MOGI, Masaki et al. Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR- γ activation. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 375, n. 3, p. 446-449, 2008.

MOGI, Masaki et al. Telmisartan Prevent Cognitive decline partly due to PPAR- γ activation. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, v. 375, n. 3, p. 446-449, 2008.

MOHITE, S., DE CAMPOS-CARLI, S. M., ROCHA, N. P., SHARMA, S., MIRANDA, A. S., BARBOSA, I. G., ... & TEIXEIRA, A. L. Lower circulating levels of angiotensin-converting enzyme (ACE) in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, 202, 50-54, 2018.

MONJI, Akira et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 42, p. 115-121, 2013.

MORIMOTO, S., CASSELL, M.D., BELTZ, T.G., JOHNSON, A.K., DAVISSON, R.L., SIGMUND, C.D. Elevated blood pressure in transgenic mice with brain-specific expression of human angiotensinogen driven by the glia fibrillary acidic protein promoter. **Circ. Res.** 89, 365-372, 2001.

MOURI, Akihiro et al. Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochemistry international*, v. 51, n. 2-4, p. 173-184, 2007.

MÜLLER, Norbert et al. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 42, p. 146-153, 2013.

NODA, Akihiro et al. Brain penetration of telmisartan, a unique centrally acting angiotensin II type 1 receptor blocker, studied by PET in conscious rhesus macaques. **Nuclear medicine and biology**, v. 39, n. 8, p. 1232-1235, 2012.

NODA, Yukihiko et al. Multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes regulate social or cognitive behaviors in mice repeatedly administered phencyclidine. **Behavioural Brain Research**, v. 408, p. 113284, 2021.

OCCHIEPPO, V. B., BASMADJIAN, O. M., MARCHESE, N. A., JAIME, A., PÉREZ, M. F., BAIARDI, G., & BREGONZIO, C. Schizophrenia-like endurable behavioral and neuroadaptive changes induced by ketamine administration involve Angiotensin II AT1 receptor. **Behavioral Brain Research**, 425, 113809, 2022.

OH, S. J., & FAN, X. The possible role of the angiotensin system in the pathophysiology of schizophrenia: implications for pharmacotherapy. **CNS drugs**, 33(6), 539-547, 2019.

PALMER, B. A., PANKRATZ, V. S., & BOSTWICK, J. M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 247-253, 2005.

PANDEY, Ghanshyam N. et al. Abnormal gene and protein expression of inflammatory cytokines in the postmortem brain of schizophrenia patients. **Schizophrenia Research**, v. 192, p. 247-254, 2018.

PARDIÑAS, A. F., HOLMANS, P., POCKLINGTON, A. J., ESCOTT-PRICE, V., RIPKE, S., CARRERA, N., ... & WALTERS, J. T. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. **Nature Genetics**, 50(3), 381-389, 2018.

PAZ OCARANZA, Maria et al. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 116-129, 2020.

PAZ, Maria Constanza et al. The AT1 angiotensin II receptor blockade attenuates the development of amphetamine-induced behavioral sensitization in a two-injection protocol. **Synapse**, v. 65, n. 6, p. 505-512, 2011.

POON, C.S.; YOUNG, D.L. Nonassociative Learning as gated neural integrator and differentiator in stimulus-response pathways. **Behavioral and Brain Functions**, v. 2, n. 1, p. 1-21, 2006.

POTVIN, S., STIP, E., SEPEHRY, A. A., GENDRON, A., BAH, R., & KOUASSI, E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. **Biological Psychiatry**, 63(8), 801-808, 2008.

PRIETO, M.; GONZALEZ, A.; SATOU, R.; KOBORI, H.; NAVAR, L. Renin-Angiotensin System. **Handbook of Biologically Active Peptides**, 1499-1506, 2013.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs anxiety-like behaviors: a review. **European journal of pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3-33, 2003.

QI, Z.; GINA, P. Y.; TRETTER, F.; POGARELL, O.; GRACE, A. A.; VOIT, E. O. A heuristic model for working memory deficit in schizophrenia. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, 1860(11), 2696-2705, 2016.

RAGHAVENDRA, V.; CHOPRA, K.; KULKARNI, S. K. Involvement of cholinergic system in losartan-induced facilitation of spatial and short-term working memory. **Neuropeptides**, v. 32, n. 5, p. 417-421, 1998.

REMLINGTON, G., HAHN, M. K., AGARWAL, S. M., CHINTOH, A., & AGID, O. Schizophrenia: Antipsychotics And Drug Development. **Behavioural Brain Research**, 414, 113507, 2021.

RIBEIRO, B.M.M., DO CARMO, M.R.S., FREIRE, R.S., ROCHA, N.F.M., BORELLA, V.C.M., DE MENEZES A.T., et al. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. **Schizophr. Res.** 151, 12–9, 2013.

RICHARDS, A., HORWOOD, J., BODEN, J., KENNEDY, M., SELLERS, R., RIGLIN, L., ... & HAROLD, G. T. Associations Between Schizophrenia Genetic Risk, anxiety disorders and manic/hypomanic episode in a longitudinal population cohort study. **The British Journal of Psychiatry**, 214(2), 96-102, 2019.

RODRÍGUEZ, Guadalupe et al. Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) administration after neonatal exposure to phencyclidine potentiates schizophrenia-related behavioral phenotypes in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 159, p. 6-11, 2017.

ROJAS-CARVAJAL, M., FORNAGUERA, J., MORA-GALLEGOS, A., & BRENES, J. C. Testing experience and environmental enrichment potentiated open-field habituation and grooming behaviour in rats. **Animal Behaviour**, v. 137, p. 225-235, 2018.

ROSENBERG, J.; CUCCHIARA, B.L. Delirium. **Decision-Making in Adult Neurology**, Elsevier, p. 20-21, 2021.

SAAVEDRA, Juan M.; SÁNCHEZ-LEMUS, Enrique; BENICKY, Julius. Blockade of brain angiotensin II AT1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: therapeutic implications. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 1, p. 1-18, 2011.

SAHA, S., CHANT, D., WELHAM, J., & MCGRATH, J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLoS medicine**, 2(5), e141, 2005.

SAMS-DODD, F. Effects of continuous D-amphetamine and phencyclidine administration on social behaviour, stereotyped behaviour, and locomotor activity in rats. **Neuropsychopharmacology**, 19(1):18-25, 1998.

SARNYAI, Z., JASHAR, C., & OLIVIER, B. Modeling Combined Schizophrenia-related behavioral and metabolic phenotypes in rodents. **Behavioural Brain Research**, 276, 130-142, 2015.

SATO, Kohji. Why is prepulse inhibition disrupted in schizophrenia? **Medical Hypotheses**, v. 143, p. 109901, 2020.

SCHNAIDER, T.B. Ética e pesquisa. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 23, p. 107–111, 2008.

SHARMA, Sunita; RAKOCZY, Sharlene; BROWN-BORG, Holly. Assessment of spatial memory in mice. **Life sciences**, v. 87, n. 17-18, p. 521-536, 2010.

SHEFFIELD, J. M.; KARCHER, N. R.; BARCH, D. M. Cognitive Deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. **Neuropsychology Review**, v. 28, n. 4, p. 509-533, 2018.

SHINOHARA, K., NAKAGAWA, P., GOMEZ, J., MORGAN, D.A., LITTLEJOHN, N.K., FOLCHERT, M.D., WEIDEMANN, B.J., LIU, X., WALSH, S.A., PONTO, L.L., RAHMOUNI, K., GROBE, J.L., SIGMUND, C.D. Selective Deletion of renin-b in the brain alters drinking and metabolism. **Hypertension** 70 (5), 990–997, 2017.

SIMPSON, Eleanor H.; KELLENDONK, Christoph; KANDEL, Eric. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. **Neuron**, v. 65, n. 5, p. 585-596, 2010.

SNYDER, Christen N.; BROWN, Ashlyn R.; BUFFALARI, Deanne. Similar tests of anxiety-like behavior yield different results: comparison of the open field and free exploratory rodent procedures. **Physiology Behavior**, v. 230, p. 113246, 2021.

SPETH, R. C. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. **Reference Module in Biomedical Sciences**, 2021.

SPIELEWOY, C.; MARKOU, A. Strain-specificity in nicotine attenuation of phencyclidine-induced disruption of prepulse inhibition in mice: relevance to smoking in schizophrenia patients. **Behavior Genetics**, v. 34, n. 3, p. 343-354, 2004.

SPOOREN, Will PJM et al. Lack of effect of LY314582 (a group 2 metabotropic glutamate receptor agonist) on phencyclidine-induced locomotor activity in metabotropic glutamate receptor 2 knockout mice. **European Journal Of Pharmacology**, v. 397, n. 1, p. R1-R2, 2000.

STAHL, S. M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. **CNS spectrums**, v. 23, n. 3, p. 187-191, 2018.

STAHL, S. M. Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Application. New York: Cambridge University Press, 2013.

STEWART, S., CACUCCI, F., & LEVER, C. Which Memory Task for my mouse? A systematic review of spatial memory performance in the Tg2576 Alzheimer's mouse model. **Journal of Alzheimer's Disease**, 26(1), 105-126, 2011.

STURMAN, David A.; MOGHADDAM, Bita. The neurobiology of adolescence: changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 8, p. 1704-1712, 2011.

SUSSER, E.; ST CLAIR, D. Pre natal famine and adult mental illness: interpreting concordant and discordant result from the Dutch and Chinese Famines. **Social science & medicine (1982)**, v. 97, p. 325-330, 2013.

SWEATT, J. D. Rodent Behavioral Learning and Memory Models. **Mechanisms of Memory**, 29-60, 2010.

SWERDLOW, N. R.; GEYER, M. A.; BRAFF, D. L. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. **Psychopharmacology**, v. 156, n. 2, p. 194-215, 2001.

TADMOR, Hagar et al. ErbB signaling antagonist ameliorates behavioral deficit induced by phencyclidine (PCP) in mice, without affecting metabolic syndrome markers. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 82, p. 322-331, 2018.

TAKAHASHI, Hidetoshi; KAMIO, Yoko. Acoustic startle response and its modulation in schizophrenia and autism spectrum disorder in Asian subjects. **Schizophrenia Research**, v. 198, p. 16-20, 2018.

TANILA, H. Testing Cognitive Functions in rodents disease models: Present pitfalls and future perspectives. **Behavioural Brain Research**, v. 352, p. 23-27, 2018.

TAO, Meng-Xing et al. Involvement of angiotensin-(1–7) in the neuroprotection of captopril against focal cerebral ischemia. **Neuroscience Letters**, v. 687, p. 16-21, 2018.

THUNHORST, Robert L.; BELTZ, Terry G.; JOHNSON, Alan Kim. Drinking and arterial blood pressure responses to ANG II in young and old rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 299, n. 5, p. R1135-R1141, 2010.

TONG, Q., WU, L., JIANG, T., OU, Z., ZHANG, Y., & ZHU, D. Inhibition of endoplasmic reticulum stress-activated IRE1 α -TRAF2-caspase-12 apoptotic pathways involved in the neuroprotective effects of telmisartan in the rotenone rat model of Parkinson's Disease. **European journal of pharmacology**, 776, 106-115, 2016.

TORIKA, Nofar et al. Intranasal telmisartan ameliorates brain pathology in five familial Alzheimer's disease mice. **Brain, behavior, and immunity**, v. 64, p. 80-90, 2017.

TORIKA, Nofar et al. Telmisartan modulates glial activation: in vitro and in vivo studies. **PLoS One**, v. 11, n. 5, p. e0155823, 2016.

TOTA, S., NATH, C., NAJMI, A.K., SHUKLA, R., HANIF, K. Inhibition of central angiotensin converting enzyme ameliorates scopolamine induced memory impairment in mice: Role of cholinergic neurotransmission, cerebral blood flow and brain energy metabolism. **Behav. Brain Res.**, 232, 66–76, 2012.

TRAN, The-Vinh et al. Blockade of platelet-activating factor receptor attenuates abnormal behaviors induced by phencyclidine in mice through down-regulation of NF- κ B. **Brain Research Bulletin**, v. 137, p. 71-78, 2018.

TRIVENI, R. P.; SADASHIVA S. K. Receptors- Angiotensin Receptors. **Encyclopedia of Biological Chemistry III (Third Edition)**, Elsevier, 110-121, 2021.

TSIVION-VISBORD, Hadas et al. Mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles improve behavioral and biochemical deficits in a phencyclidine model of schizophrenia. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.

UNO, Y.; COYLE, J. T. Glutamate hypothesis in schizophrenia. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 73, n. 5, p. 204-215, 2019.

VADHAN, J. D.; SPETH, R.C. The role of the brain renin-angiotensin system (RAS) in mild traumatic brain injury (TBI). **Pharmacology & Therapeutics**, v. 218, p. 107684, 2021.

VAN BERCKEL, Bart N. et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C] PK11195 positron emission tomography study. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 9, p. 820-822, 2008.

VAN DEN BUUSE, Maarten et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) interacts with dopaminergic mechanisms in the brain to modulate prepulse inhibition in mice. **Neuroscience letters**, v. 380, n. 1-2, p. 6-11, 2005.

VAN THIEL, B.S., GÓES MARTINI, A., TE RIET, L., SEVERS, D., UIJL, E., GARRELD, I.M. Brain renin-angiotensin system, does it exist? **Hypertension**, 69, 1136–1144, 2017.

VARGAS, R. A.; MILLÁN, J. M. V.; BONILLA, E. F. Renin–angiotensin system: Basic and clinical aspects—A general perspective. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)**, v. 69, n. 1, p. 52-62, 2022.

VASCONCELOS, Germana Silva et al. Low-dose candesartan prevents schizophrenia-like behavioral alterations in a neurodevelopmental two-hit model of schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 111, p. 110348, 2021.

VIAN, João et al. The renin–angiotensin system: a possible new target for depression. **BMC medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-13, 2017.

VILLAR-CHEDA, Begoña et al. Nigral and striatal regulation of angiotensin receptor expression by dopamine and angiotensin in rodents: implications for progression of Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 10, p. 1695-1706, 2010.

WANG, C. et al. Long-term behavioral and neurodegenerative effects of perinatal phencyclidine administration: implications for schizophrenia. **Neuroscience**, v. 107, n. 4, p. 535-550, 2001.

WANG, H., ZHANG, L., ABEL, G. M., STORM, D. R., & XIA, Z. Cadmium Exposure Impairs cognition and Olfactory Memory in male C57BL/6 mice. **Toxicological Sciences**, v. 161, n. 1, p. 87-102, 2018.

WANG, J. H., FU, Y., WILSON, F. A. W., & MA, Y. Y. Ketamine affects memory consolidation: differential effects in T-maze and passive avoidance paradigms in mice. **Neuroscience**, v. 140, n. 3, p. 993-1002, 2006.

WASHIDA, Kazuo et al. Non hypotensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due to peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion. **Stroke**, v. 41, n. 8, p. 1798-1806, 2010.

WEERA, Marcus M. et al. The role of central amygdala corticotropin-releasing factor in predator odor stress-induced avoidance behavior and escalated alcohol drinking in rats. **Neuropharmacology**, v. 166, p. 107979, 2020.

WEINSTEIN, J. J., CHOHAN, M. O., SLIFSTEIN, M., KEGELES, L. S., MOORE, H., & ABI-DARGHAM, A. Pathway-specific dopamine abnormalities in schizophrenia. **Biological psychiatry**, 81(1), 31-42, 2017.

WILD, Johannes et al. Telmisartan lowers elevated blood pressure in psoriatic mice without attenuating vascular dysfunction and inflammation. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 17, p. 4261, 2019.

WINCEWICZ, D.; BRASZKO, J. J. Validation of brain angiotensin system blockade as a novel drug target in pharmacological treatment of neuropsychiatric disorders. **Pharmacopsychiatry**, v. 50, n. 06, p. 233-247, 2017.

WINCEWICZ, Dominik; BRASZKO, Jan J. Telmisartan attenuates cognitive impairment caused by chronic stress in rats. **Pharmacological Reports**, v. 66, n. 3, p. 436-441, 2014.

WRIGHT, J. W.; HARDING, J. W. Brain renin-angiotensin—a new look at an old system. **Progress in neurobiology**, v. 95, n. 1, p. 49-67, 2011.

WRIGHT, J.W., HARDING, J.W. The brain renin-angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases. **PflugersArch.** 465, 133–151, 2013.

XU, Yuan et al. Telmisartan prevention of LPS-induced microglia activation involves M2 microglia polarization via CaMKK β -dependent AMPK activation. **Brain, behavior, and immunity**, v. 50, p. 298-313, 2015.

YADAV, Monu et al. Protective effects of Spinaciao leracea seeds extract in an experimental model of schizophrenia: Possible behavior, biochemical, neurochemical and cellular alterations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p. 1015-1025, 2018.

YANG, A. C.; TSAI, S.J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 8, p. 1689, 2017.

YANG, Rui-Fang et al. Angiotensin-(1–7) increases neuronal potassium current via a nitric oxide-dependent mechanism. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 300, n. 1, p. C58-C64, 2011.

ZHAO, Z., XU, G., SHEN, Z., GRUNEBAUM, M., LI, X., SUN, B., ... & XU, D. The Effect of Auditory Verbal Hallucinations on the Relationship between Spontaneous Brain Activity and intraventricular Brain Temperature in Patients with Drug-Naïve Schizophrenia. **Neuroscience Letters**, 729, 134933, 2020.

ZHU, Shenghua et al. Chronic phencyclidine induces inflammatory responses and activates GSK3 β in mice. **Neurochemical research**, v. 39, n. 12, p. 2385-2393, 2014.

ZIMNISKY, Ross et al. Cariprazine, a dopamine D3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 226, n. 1, p. 91-100, 2013.

ZUO, Daiying et al. Effects of N-acetyl aspartyl glutamate (NAAG) peptidase inhibition on release of glutamate and dopamine in prefrontal cortex and nucleus accumbens in phencyclidine model of schizophrenia. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 26, p. 21773-21782, 2012.