

O USO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO COMO MODELOS EXPERIMENTAIS PARA O ESTUDO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Luiz Cesar C. Pereira da Silva¹, Lucianne Cardoso Chumbinho², Caroline Corrêa Pizzini², Wanderson Silva Batista², Fabio Souza de Oliveira³, Gabriel Melo de Oliveira²

RESUMO

O transtorno psiquiátrico pode ser considerado como uma alteração no padrão psicológico de um indivíduo e potencialmente refletido em seu comportamento. Estes transtornos, principalmente a depressão e a ansiedade, representam 13% da carga global de doença, caracterizada por morte prematura combinada a anos vividos com incapacidade. As principais dificuldades no uso do modelo animal para o estudo destes transtornos estão relacionadas ao argumento de que não há nenhuma evidência conclusiva de que o que ocorre no cérebro do animal tem equivalência ao que ocorre no cérebro de um ser humano. Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico, descrevendo as diferentes abordagens e modelos experimentais utilizados. Desta maneira, acreditamos ser possível auxiliar ao pesquisador na escolha mais eficiente para o estudo dos transtornos psiquiátricos em animais. Embora os animais apresentem complexos e variados comportamentos sociais e emocionais, devemos estruturar testes e valores padrões para que seja possível comparar com o ser humano. Os testes comportamentais mais utilizados atualmente são: campo aberto, labirinto em cruz elevada, suspensão da cauda, caixa claro e escuro, e interação social. Os modelos animais, principalmente pequenos roedores, como camundongos e ratos, podem ser uma eficiente “ferramenta” para a determinação da etiologia neurológica destes transtornos, acrescentar conhecimento aos mecanismos neurológicos da etiologia destes transtornos e possibilitar a aplicação de novas terapias.

1. Centro de Experimentação Animal - Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ – Rio de Janeiro;
2. Laboratório de Biologia Celular – Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ – Rio de Janeiro.
3. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Biofilmes - Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ – Rio de Janeiro.

Autor para correspondência:

Gabriel Melo de Oliveira

Email: gmoliveira@ioc.fiocruz.br

Recebido para publicação: 30/01/2012

Aceito para publicação: 21/08/2012

Palavras-chave: Modelo animal. Transtornos psiquiátricos. Depressão. Ansiedade.

1 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA VISÃO GERAL

Os transtornos psiquiátricos (ou mentais) são um campo de investigação interdisciplinar que envolve áreas como a psicologia, a filosofia, a psiquiatria e a neurologia. O diagnóstico de um paciente com este tipo de transtorno é realizado através das classificações de referência no serviço de atendimento a saúde pública que são o Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Men-

tais (DSM IV) e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, em sua 130ª sessão em janeiro de 2012 avaliou o impacto global dos transtornos psiquiátricos recomendando uma resposta imediata, e coordenada, pelos setores sociais e de saúde pública de todos os países^{1,2}. Na resolução EB 130.R8 descreve que em sua assembleia geral (65/95) foi reconhecido que os problemas de saúde mental são de grande importância para todas as sociedades,

contribuindo significativamente para a perda da qualidade de vida e de saúde das pessoas. Além disso, apresenta enormes custos econômicos e sociais a todos os países, independente de sua cultura, religião ou grau de desenvolvimento². Esta resolução também reconhece que os transtornos mentais podem levar à deficiência de interação entre as pessoas e impedem a sua participação plena e efetiva na dinâmica social, como refletido na Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência. Outro ponto foi reconhecer os transtornos psiquiátricos em um espectro mais amplo incluindo os distúrbios neurológicos e o uso abusivo de substâncias químicas².

Em 2004, os transtornos mentais representaram 13% da carga global de doença, definida como morte prematura combinada com anos vividos com incapacidade². Estima-se que entre 32% a 65% dos indivíduos em idade adulta sofreram, em algum momento da vida, de algum tipo de transtorno mental^{3,4}. Sendo que os transtornos mais frequentes são as diferentes formas de fobia (9,2 a 24,9%), sobretudo as fobias específicas, a fobia social e a agorafobia; o abuso e a dependência de substâncias químicas (17,7 a 26,6%), sobretudo álcool; e os transtornos afetivos (5,5 a 19,8%), sobretudo a depressão⁵. Outro aspecto importante é que o indivíduo pode passar aproximadamente 25 a 30% do tempo de sua vida em sofrimento com os transtornos psiquiátricos².

Na população infanto-juvenil estes transtornos são relativamente frequentes. Entre 15% e 22% da população nesta faixa etária apresenta alguma forma de distúrbio, sobretudo as fobias, abuso e dependência de substâncias e transtornos afetivos⁶. Os transtornos afetivos, seja devido à ação de substâncias psicoativas ou aos transtornos neuróticos (principalmente ligados aos distúrbios de ansiedade e medo) costumam se manifestar pela primeira vez nas três primeiras décadas de vida⁷. Enquanto a maioria desses transtornos aparece mais frequentemente a partir do fim da puberdade e do início da idade adulta, as fobias específicas tendem a se manifestar pela primeira vez já na infância e na adolescência⁷.

Atualmente um grave problema é o crescimento da população mundial concentrada em megacidades, com o aumento da desigualdade social e a urbanização associada ao quadro de estresse. Um estudo realizado na cidade de São Paulo (Brasil) demonstrou que aproximadamente 30% dos entrevistados relataram algum tipo de sintoma relacionado aos transtornos psiquiátricos em 12 meses; os transtornos de ansiedade foram os mais frequentes (19,9%), seguido de alterações de humor (11%), dificuldade no controle dos impulsos (4,3%), e uso abusivo de substâncias químicas (3,6%)⁸.

2 ANSIEDADE E DEPRESSÃO

O distúrbio mental associado a ansiedade é geralmente descrito como uma alteração psicológica, fisiológica e comportamental induzida por uma ameaça ao bem-estar ou a sobrevivência de seres humanos e animais⁹. Esta ameaça pode ser real ou potencial. Caracteriza-se por um aumento da expectativa emocional, excitação, ativação neuroendócrina e autonômica, além de padrões específicos de comportamento, frequentemente uma transição dos comportamentos usuais para comportamentos tipicamente defensivos^{9,10}. A função destas mudanças é facilitar ao indivíduo lidar com sucesso em situações adversas ou inesperadas. Entretanto, se esta função adaptativa da ansiedade não for efetiva, pode tornar-se um estado patológico, podendo futuramente interferir na habilidade em lidar de forma eficaz com os vários desafios ou eventos estressantes e até afetar a condição corporal.

A ansiedade patológica também pode ser uma consequência de fatores predisponentes (característica do próprio indivíduo) que resultam de numerosas interações gene-ambiente durante o desenvolvimento (particularmente durante o período pré-natal) e experiências vividas (eventos da vida do indivíduo)⁹. Consequentemente alteração nos padrões específicos de comportamento do indivíduo, como a presença de agressividade ou a tentativa de fuga¹⁰. Também, podemos observar, paradoxalmente, a indução de um estado de de-

pressão. De forma geral e resumida, a ansiedade patológica pode ser causada por fatores genéticos (predisposição biológica) e as interações durante o desenvolvimento individual, principalmente durante a fase perinatal¹¹.

O sistema noradrenérgico (NA) do cérebro desempenha uma importante função na capacidade de atenção, as respostas de sono/vigília, aprendizagem, memória e emoção¹². Este sistema pode também estar envolvido em desordens de ansiedade, especialmente em perturbações de pânico e distúrbios de estresse pós-traumático. Observou-se que o uso de clonidina (agonista α -adrenérgicos) foi eficaz no alívio dos sintomas de pacientes com distúrbios de ansiedade, enquanto que o antagonista, ioimbina, exacerbou os sintomas psiquiátricos^{12,13}, sugerindo fortemente que o sistema NA pode estar ligado às respostas emocionais, especialmente aqueles de medo ou ansiedade¹³. Além disso, outro ponto importante é o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA), regulado por um número de entradas neurais e humorais ao hipotálamo, sendo NA implicado como um dos sistemas de regulação importantes para o eixo HPA e o estresse¹⁴. Isto ocorre principalmente através da sua ação sobre a corticotropina (CRF) nos neurônios do núcleo paraventricular¹⁴.

Em relação a depressão, apesar de mais de cinquenta anos de estudo, os mecanismos e os processos moleculares e neurobiológicos específicos que causam esta patologia ainda são poucos esclarecidos¹⁵. Existem vários tratamentos eficazes para pacientes com depressão, como psicoterapia, terapia eletroconvulsiva e farmacoterapia, quase todos desenvolvidos após a observação, na década de 50 do século vinte, da eficácia dos fármacos Imipramina e Iproniazida, utilizados em outras abordagens, como o tratamento da tuberculose^{15,16}. Após intensa investigação foi observado que ambos os fármacos causam a elevação dos níveis extracelulares de Monoamina (Mo), seja pelo bloqueio da enzima oxidase monoamina (MAO), responsável pela degradação de Mo ou por inibir a serotonina neuronal e/ou o transportador de noradrenalina. Desta maneira, foram elaboradas duas hipóteses para as causas da depressão, uma

baseada na deficiência de catecolaminas e a outra na deficiência de Mo^{16,17,18}.

3 MODELOS EXPERIMENTAIS & TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A pesquisa biomédica, um modelo experimental descrito como um sistema ou protocolo, utiliza (ou não) uma espécie animal com objetivo de replicar características fisiológicas, patofisiológicas ou comportamentais do homem. Em outras disciplinas, o termo modelo refere-se a uma construção teórica da qual hipóteses específicas podem ser deduzidas ou testadas experimentalmente. Os modelos animais de desordens psiquiátricas se encaixam em ambas as definições⁹.

As principais dificuldades no uso do modelo animal para o estudo destes transtornos são direcionados para o argumento de que não há nenhuma evidência conclusiva de que o que ocorre no cérebro do animal é equivalente ao que ocorre no cérebro de um ser humano^{9,19}. No entanto, se o modelo animal for capaz de reproduzir, mesmo que em escala reduzida alguns aspectos centrais do transtorno psiquiátrico, torna-se uma ferramenta valiosa na análise da multiplicidade de causas, fatores genéticos, ambientais ou farmacológicos¹⁹. Além disso, se apresentarem sintomas similares aos dos pacientes com transtornos mentais, permitem o estudo dos mecanismos de comportamentos específicos, da sua patofisiologia e auxiliam no desenvolvimento e predição de respostas terapêuticas para os agentes farmacológicos. Embora os animais apresentem complexos comportamentos sociais e emocionais, devemos estruturar testes e valores padrões para que seja possível comparar com o ser humano^{19,20}. Em alguns casos específicos, como das desordens de ansiedade, muitos dos modelos atuais não são capazes de representar uma patologia em si, mas sim formas extremas de ansiedade que estariam dentro da normalidade, em uma faixa adaptativa. Desta forma, muitos modelos não são satisfatórios quando confrontados diretamente com uma síndrome clínica⁹.

4 AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM MODELOS ANIMAIS

Podemos considerar como um bom modelo animal de um distúrbio psiquiátrico ao menos quatro critérios básicos: i) similaridade comportamental, ii) causa comum, iii) fisiopatologia semelhante, e iv) tratamento comum. Um modelo animal cumprindo uma ou alguma combinação destes critérios podem ser utilizados para elucidar os mecanismos do aspecto específico do modelo homólogo ao distúrbio humano^{19,20,21}.

Porém, a pergunta: como avaliar os transtornos psiquiátricos em animais? Gera outras perguntas. Dentre elas podemos destacar: qual espécie deve ser utilizada e quais os métodos e parâmetros devem ser aplicados? Estes resultados são passíveis de serem interpretados e correlacionados com a espécie humana?

Um importante ponto a ser destacado é a definição do modelo animal. A escolha da espécie animal utilizada deve ser realizada a partir da estrutura física disponível de cada instituição. Além disso, a questão ética e a possibilidade da manutenção do bem estar do animal devem ser relevantes para que seja iniciado um ensaio com este modelo animal. Por exemplo, a similaridade entre primatas não humanos e o ser humano, poderia ser um quesito decisivo na escolha do modelo. Porém o uso experimental destes animais são extremamente complexos e de alto custo. Além disso temos que considerar as questões éticas de manipulação e experimentação deste animais. De outro lado temos os modelos murinos como camundongos e ratos, que apesar de serem mais disponíveis em relação aos custos de estrutura e manutenção, são modelos em que há dificuldade na observação e interpretação dos transtornos psiquiátricos^{22,23}. Por exemplo, como definir que um camundongo, naturalmente com alta atividade fisiológica, está em um estado de ansiedade patológica?

Desta maneira, baseados em levantamento bibliográfico, estaremos focando nossa revisão em modelos animais mais comumente utilizados, como camundongos e ratos, expondo e detalhando procedimentos e testes que possuem a capacidade de fornecer dados facilmente interpretáveis pelo pesquisador no estudo dos transtornos psiquiátricos^{24,25}.

Após um minucioso levantamento nas principais bases de dados, observamos que há a descrição de mais de 30 métodos para avaliar depressão e ansiedade em roedores. Dentre suas variações podemos destacar duas categorias principais: i) Testes de resposta não condicionada (não necessitam treinamento, sendo de alta validade eto/ecológica) e ii) Testes de resposta condicionada (necessitam treinamento, muitas vezes intensivos, e podem ter interferência em processos motivacionais)^{20,22,25}.

Muito embora seja possível fazer mensurações com base em um único teste, é sugestiva a utilização da combinação de vários testes comportamentais já que mensuram os transtornos psiquiátricos sob diferentes condições. Os dados obtidos através de diferentes testes podem ser combinados para criar variáveis derivadas que ofereçam uma descrição mais completa do perfil comportamental do indivíduo²⁶.

Além disso, após a escolha do modelo, um importante ponto seria como avaliar a validade dos modelos? Nos anos 80, Willner²⁷ propôs três conjuntos de critérios para avaliar a reprodutibilidade e confiabilidade do uso de modelos animais no estudo das desordens mentais: i) Validade preditiva: a performance dos animais nos testes prediz a condição que está sendo avaliada; ii) Validade aparente: por similaridade de fenômenos; iii) Validade de construto ou de conceito: estruturado pela base lógica teórica e mensura um atributo ou qualidade que não é “operacionalmente definido”^{27,28}.

Fernando & Robbins²⁹ descrevem avanços recentes no entendimento de desordens psiquiátricas que surgiram a partir do uso de modelos animais²⁹. Diversos relatos indicaram que uma diminuição nos níveis de receptores 5 – HT_{1A} representam fator de risco em desordens psiquiátricas. A deficiência destes receptores foi relatada no sistema límbico de pacientes com desordens de depressão e ansiedade^{30,31}; pacientes com depressão grave apresentaram diminuição da densidade cerebral, via PET scan, na área correspondente aos recep-

tores 5 – HT_{1A}^{32,33}; há relatos de déficit destes receptores em casos de desordens de ansiedade e medo^{30,34}; em animais de experimentação foi demonstrado que o estresse crônico resultou em regulação descendente dos receptores 5 – HT_{1A}, na região do hipocampo dos animais³².

Em 1998, três grupos independentes publicaram a geração de uma linhagem de camundongos *Knockout* para receptores 5 – HT_{1A}. Os três grupos realizaram testes comportamentais avaliando: medo, abstenção (ou evitação), conflito e responsividade ao estresse. Testes subsequentes avaliaram aprendizado, respostas autonômicas, *status* do sistema neuroendócrino e efeitos de vários agentes farmacológicos no comportamento dos camundongos desta linhagem. Os estudos iniciais concluíram um aparecimento de comportamento fenotípico de ansiedade nestes animais, havendo consistência inclusive em animais *knockouts* de *backgrounds* genéticos diferentes, em laboratórios vários com condições similares (mas não idênticas)^{35,36,37}.

5 OS PRINCIPAIS MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NOS MODELOS ANIMAIS

Segundo Haller & Mano³⁸, aproximadamente 80% dos estudos empregaram testes tradicionais considerados como “clássicos”. Estes testes são: i) Campo aberto, ii) Labirinto em cruz elevada, iii) Teste da suspensão da cauda, iv) Caixa claro/escuro e v) Interação social³⁸.

5.1 Teste do campo aberto

O teste mais antigo, exploração de campo aberta forçada ou livre. Na exploração forçada, mais utilizada, o animal é colocado no centro de uma câmara vazia, aberta, com tamanho bem maior do que a gaiola do animal e seus comportamentos são observados e quantificados por um período pré-definido, usualmente entre três e 15 minutos³⁹. Já a exploração de campo aberto livre envolve a

colocação do animal em uma caixa interconectada ao campo aberto, dando a opção ao animal de entrar ou não na área aberta. Baseiam-se no comportamento natural dos roedores em evitar áreas centrais e desprotegidas e predileção por concentrar sua deambulação próxima às paredes (*tigmotaxia*)⁴⁰. São quantificados os tempos de permanência na periferia da câmara, próximo às paredes, os cruzamentos pela área central, atividade vertical, “grooming” e defecações. No caso da exploração livre, o principal escore de ansiedade é a frequência de entradas na área aberta, o que o torna muito similar ao teste da caixa claro/escuro³⁹.

5.2 Teste do labirinto em cruz elevada

Consiste em um labirinto em forma de cruz, elevado do solo, contendo dois braços fechados em oposição a dois abertos, interconectados por uma plataforma central^{39,40}. As medidas mais comumente utilizadas para evidenciar ansiedade são o tempo de permanência nos braços abertos e a frequência de entradas nos mesmos, mas também a frequência de defecação, número de entradas e de retornos aos braços fechados e o tempo no centro do labirinto⁴¹. Estes índices experimentais de ansiedade baseiam-se no conflito natural dos roedores em explorar ambientes novos e iluminados. Além de ser considerada uma medida instrumental confiável para comportamentos de depressão e ansiedade em roedores, avalia também o estado emocional de linhagens geneticamente modificadas⁴².

5.3 Teste da suspensão da cauda

O teste da suspensão da cauda é um modelo amplamente utilizado para analisar a atividade tipo-antidepressiva de compostos farmacológicos em camundongos. O teste é baseado no fato que animais que são submetidos a curtos períodos de estresse inescapável pela suspensão de sua cauda tendem a desenvolver uma postura imóvel. O tempo total de duração da imobilidade foi medido de acordo com o método. Os camundongos, acústica e visualmente isolados, foram suspensos

50 cm acima do chão por fita adesiva e a imobilidade foi registrada durante 5 minutos. Os camundongos são considerados imóveis somente quando permanecem completamente parados. Os antidepressivos reduzem o tempo de imobilidade neste teste. Os animais foram analisados por um observador “cego” acerca das drogas utilizadas no tratamento⁴³.

5.4 Teste com a caixa claro/escuro (ou caixa branca/preta)

Consistem em uma caixa experimental, dividida em dois compartimentos interconectados, um escuro e um claro. O primeiro possui cor preta e normalmente 1/3 do tamanho total da caixa, enquanto o segundo, de cor branca, tem 2/3 do tamanho total da caixa^{40,44}. O teste baseia-se tanto na aversão natural de roedores noturnos (como o camundongo) por ambientes claros ou iluminados, bem como na tendência também natural em explorar novos ambientes. Medidas de exploração da área iluminada (tempo de permanência, frequência de entradas e locomoção) são utilizadas como índices experimentais de ansiedade. O modelo foi descrito inicialmente por Crawley e Goodwin⁴⁵, mas vários autores têm utilizados em outras abordagens⁴⁴.

5.5 Teste de interação social

A quantificação da interação social é um modelo amplamente utilizado. Dois (ou mais) camundongos colocados em uma arena ou câmara neutra apresentam comportamentos de farejar uns aos outros, seguir um ao outro, subir um no outro ou ficar embaixo, farejamento focinho-focinho e farejamento anogenital. Os registros das interações sociais são usualmente realizados através de gravações de vídeos de sessões na gaiola dos animais, em gaiolas vazias e novas ou em câmaras de campo aberto. Os comportamentos são definidos e avaliados por frequência e duração⁴⁵. Sistemas automatizado e semi-automatizados que avaliam abordagens sociais e reconhecimento social normalmente calculam o número de aborda-

gens dos animais, tempo total dos animais juntos e componentes da interação específicos de cada indivíduo^{46,47}.

6 QUAL A RELEVÂNCIA DOS MODELOS ANIMAIS NO ESTUDO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS?

Os transtornos psiquiátricos são um grave problema de saúde pública, no Brasil e em todo o mundo. Além do grande número de pessoas acometidas de ansiedade e depressão, estas patologias provocam uma grave perda da capacidade produtiva e intenso comprometimento do bem estar emocional e familiar. Até o presente momento, várias dificuldades estão relacionadas ao tratamento destes transtornos. Inicialmente podemos destacar a complexidade da realização de um diagnóstico preciso e precoce. Além disso, também podemos destacar a relativa eficácia do tratamento medicamentoso destes pacientes, dentre os fatores relacionados exemplificamos o ajuste de dosagem, a sensibilidade e a disciplina do paciente ao tratamento, os efeitos colaterais e os refratários a qualquer tipo de tratamento, entre outros.

Um ponto de extrema importância é a investigação e a definição dos mecanismos neurológicos que induzem os estados patológicos de ansiedade e depressão. As questões éticas e complicações operacionais envolvendo o uso de pacientes em ensaios terapêuticos experimentais nos levam a necessidade de desenvolver e utilizar os animais de laboratório no estudo dos respectivos transtornos psiquiátricos. Porém, conforme descrevemos nesta revisão, vários aspectos devem ser levantados e questionados para a escolha adequada do modelo animal e a validade dos resultados obtidos pelos testes aplicados.

Acreditamos que o modelo animal, principalmente utilizando-se roedores, como camundongos e ratos, podem ser uma eficiente “ferramenta” para a determinação da etiologia neurológica destes transtornos. Devemos estar conscientizados que apesar das grandes diferenças comportamentais

entre os modelos murinos e o ser humano há testes que possibilitam a interpretação confiável dos resultados e possibilitam traçar um paralelo comparativo entre os fenótipos comportamentais destes animais e o ser humano. A partir destes pontos podemos estruturar um modelo experimental que seja interessante o estudo de anti-depressivos e ansiolíticos na triagem de ensaios pré-clínicos.

Os testes comportamentais mais utilizados atualmente são os testes: campo aberto, labirinto em cruz elevada, teste da suspensão da cauda e teste de interação social, em pequenos roedores, camundongos e ratos, como modelo biológico.

USE OF LABORATORY ANIMALS AS EXPERIMENTAL MODELS FOR PSYCHIATRIC DISORDERS STUDY

ABSTRACT

The psychiatric disorder may be considered an alteration in the pattern of an individual psychological and potentially reflected in their behavior. These disorders, especially depression and anxiety accounted for 13% of the overall load of disease, characterized by premature death combined with years lived with disability. The main difficulties in using the animal model for the study of these disorders are related the claim that there is no conclusive evidence that which occurs in the brain of the animal is equivalent to that which occurs in the brain of a human being. However, this review demonstrated that the animal model is able to reproduce even at small scale, some central aspects of psychiatric disorder, this model can become a valuable tool in the analysis of the multiplicity of causes, including genetic, environmental or pharmacological. Although animals have complex and varied social and emotional behaviors and values we should structure testing standards so you can compare with humans. Behavioral tests used today are more open-field test, test elevated plus maze, tail suspension test and test of social interaction. We believe that the model animals, especially small rodents such as mice and rats, can be an efficient "tool" for determining the etiology of these neurological disorders and add to the knowledge of the neurological mechanisms of the etiology of these disorders and the possibilities of application of new therapies.

Keywords: Animal model. Psychiatric disorders. Depression. Anxiety.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization – Mental Health. [citado 2012 30 mar]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/en/.
2. World Health Organization – Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level.

[citado 2012 30 mar]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/mh_draft_resolution_EB130_R8_en.pdf.

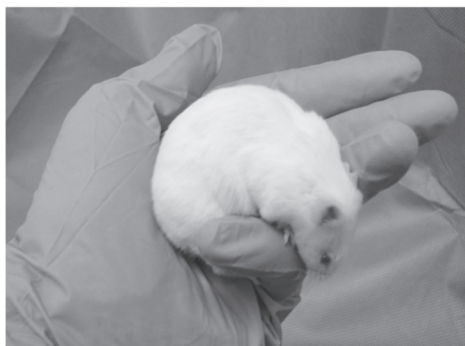
3. Ittchen HU, Robins LN, Cottler LB, Sartorius N, Burke JD, Regier D. Cross-cultural feasibility, reliability and sources of variance of the Composite International Diagnostic

Interview (CIDI). The Multicentre WHO/ADAMHA Field Trials. *Br J Psychiatry*. 1991 Nov;159:645-53.

4. Perkonig A, Lieb R, Wittchen HU. Prevalence of use, abuse and dependence of illicit drugs among adolescents and young adults in a community sample. *Eur Addict Res*. 1998 Mar;4(1-2):58-66.

5. Lieb M. In: Meinrad Perrez, Urs Baumann, editors. *Lehrbuch klinische Psychologie - Psychotherapie*. 3. Munique:Ed. Ufl. Bern. 1993. P. 665-711.
6. Ihle W, Esser G. Epidemiologie psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter: Prävalenz, Verlauf, Komorbidität und Geschlechtsunterschied. *Psychologischer Rundschau*. 2002; 53:159-69.
7. Andrade L, Caraveo-Anduaga J. Cross-sectional comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. *B World Health Organ*. 2000 Jan; 01(78):413-28.
8. Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 2012;7(2):31-8.
9. Casey BJ, Ruberry EJ, Ibbey V, Glatt CE, Hare T, Soliman F, Duhoux S et al. Transitional and translational studies of risk for anxiety. *Depress Anxiety*. 2011 Jan;28(1):18-28.
10. Viaud-Delmon I, Venault P, Chapouthier G. Behavioral models for anxiety and multisensory integration in animals and humans. *Prog Neuro-Psychoph*. 2011 Aug 1;35(6):1391-9.
11. Jacobson LH, Cryan JF. Curr Genetic approaches to modeling anxiety in animals. *Top Behav Neurosci*. 2010;2:161-201.
12. Jtoi K, Sugimoto N. The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. *Neuroendocrinol*. 2010 May;22(5):355-61.
13. Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur J Pharmacol*. 2000 Sep 29;405(1-3):397-406.
14. Blier P, Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):15-20.
15. Schmidt MV, Wang XD, Meijer OC. Early life stress paradigms in rodents: potential animal models of depression? *Psychopharmacology* 2011 Mar;214(1):131-40.
16. Pollak DD, Rey CE, Monje FJ. Rodent models in depression research: classical strategies and new directions. *Ann Med*. 2010 May 6;42(4):252-64.
17. Perona MT, Waters S, Hall FS, Sora I. Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*. 2008 Sep;19(5-6):566-74.
18. Haenisch B, Bönisch H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther*. 2011 Mar;129(3):352-68.
19. Pollak DD, Rey CE, Monje FJ. Rodent models in depression research: classical strategies and new directions. *Ann Med*. 2010 May 6;42(4):252-64.
20. Dalla C, Pitychoutis PM, Kokras N, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in animal models of depression and antidepressant response. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Mar;106(3):226-33.
21. Steimer T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(4): 495-506.
22. Koolhaas JM, Korte SM, De Boer SF, Van Der Vegt BJ, Van Reenen CG, Hopster H et al. Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999 Nov; 23(7):925-35.
23. Øverli Ø, Sørensen C, Pulman KG, Pottinger TG, Korzan W, Summers CH et al. Evolutionary background for stress-coping styles: relationships between physiological, behavioral, and cognitive traits in non-mammalian vertebrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007; 31(3):396-412.
24. Steimer T, Driscoll P. Inter-individual vs line/strain differences in psychogenetically selected Roman High-(RHA) and Low-(RLA) Avoidance rats: neuroendocrine and behavioural aspects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005 Feb;29(1): 99-112.
25. Rodgers RJ. Animal models of 'anxiety': where next? *Behav Pharmacol*. 1997 Nov;8(6-7): 477-96; discussion 497-504.
26. Van Gaalen MM, Steckler T. Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. *Behav Brain Res*. 2000 Oct;115(1):95-106.
27. Willner P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuro-Psychoph*. 1986;10(6):677-90.
28. Willner, P. Methods for assessing the validity of animals models of human psychopathology. In: Boulton AA, Baker GB, Martin-Iverson MT, editors. *Animal models in Psychiatry*. I. Clifton, NJ: Humana Press; 1991. p.1 -23.
29. Fernando, ABP & Robbins, TW. Animal models of Neuropsychiatric Disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:39 -61.
30. Lesch KP, Hough CJ, Aulakh CS, Wolozin BL, Tolliver TJ, Hill JL et al. Fluoxetine modulates G protein alpha s, alpha q, and alpha 12 subunit mRNA expression in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1992 Oct 1;227(2): 233-7.
31. Meltzer HY, Maes M. Effects of ipsapirone on plasma cortisol

- and body temperature in major depression. *Biol Psychiatry*. 1995 Oct 1;38(7):450-7.
32. Drevets WC, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Lopresti B, Holt D et al. PET measures of amphetamine-induced dopamine release in ventral versus dorsal striatum. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Dec;21(6):694-709.
33. Sargent RG, DiGiacchino RF, Miller PM, Sharpe PA, Hussey JR. Expanding the criteria for defining success when evaluating weight loss intervention programs. *Eat Behav*. 2000 Dec;1(2):137-44.
34. Mann JN, Thakore JH. Melancholic depression and abdominal fat distribution: a mini-review. *Stress*. 1999 Aug; 3(1):1-15.
35. Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH et al., Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Dec 8;95(25):15049-54.
36. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Sep 1;95(18): 10734-9.
37. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Nov 24;95(24):144-176.
38. Haller J, Mano A. Current animal models of anxiety, anxiety disorders, and anxiolytic drugs. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;25:59-64.
39. Murison, R. Animal models for psychological disorders. In: Hau J, Hoosier GL, editors. *Handbook of laboratory animal science*. 2nd ed. V II. Animal Models. Boca Raton: CRC Press; 2003. p.123-74.
40. Ramos, A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci*. 2008, 29(10): 78-84.
41. Calatayud, F. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches. *Behav Process*. 2004;67:195-206.
42. Carobrez AP, Bertoglio LJ. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(8):1193-205.
43. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;85(3):367-70.
44. Bourin M, Hascoet M. The mouse light/dark test. *Eur J Pharmacol*. 2003;463:55-65.
45. Crawley JN, Goodwin FK. Preliminary report of a simple animal behaviour for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980; 13:167-70.
46. Kwon CH, Luikart BW, Powell CM, Zhou J, Matheny SA, Zhang W et al. Pten regulates neuronal arborization and social interaction in mice. *Neuron*. 2006;50:377-88.
47. Mcfarlane HG, Kusek GK, Yang M, Phoenix JL, Bolivar VJ, Crawley JN. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+ tf/J mice. *Genes Brain Behav*. 2008 Mar;7(2):152-63



Associe-se à SBCAL/COBEA e participem do desenvolvimento da ciência dos animais de laboratório através do conhecimento, promoção e uso ético dos animais.