

Avaliação do efeito genotóxico do aripiprazol em camundongos

TAÍS MADELON FREITAS¹
FRANCIELE BRANDELLI CELSO²
TATIANA GRASIELA DA SILVA²
PATRÍCIA PEREIRA³
JAQUELINE NASCIMENTO PICADA³

RESUMO

Aripiprazol é um fármaco antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia. Neste trabalho, foi analisado o potencial genotóxico da administração aguda do fármaco em camundongos CF-1. Os animais receberam injeções intra-peritoniais de aripiprazol nas doses de 1, 3, 10 mg/kg. Amostras de sangue periférico foram coletadas 3 e 24 h após a administração das doses e tecido cerebral ao final do experimento (24 h), para a realização do ensaio cometa. Amostras de medula óssea foram coletadas para o teste de micronúcleos. Os resultados mostraram que o fármaco não apresentou efeitos genotóxicos e mutagênicos.

Palavras-chave: aripiprazol, ensaio cometa, genotoxicidade, teste de micronúcleos.

ABSTRACT

Aripiprazole is an antipsychotic drug useful in schizophrenia treatment. This study evaluated its genotoxic effects after acute treatment in CF-1 mice. Animals were given one intraperitoneal injection of aripiprazole (1,

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina/ULBRA – Bolsistas BIC/ FAPERGS

² Acadêmica do Curso de Biomedicina/ULBRA

³ Professora - Orientadora do Curso de Farmácia e Biomedicina e do Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada (jnpicada@cpovo.net)

3 or 10 mg/kg). Peripheral blood samples were collected 3 h and 24 h after the administration and brain tissue at the end of the experimental procedure (24 h) to perform the comet assay. Samples of bone marrow were collected to perform the micronucleus test. The results showed that this drug was not able to induce genotoxic or mutagenic effects.

Keywords: aripiprazole, comet assay, genotoxicity, micronucleus test.

INTRODUÇÃO

Aripiprazol (7-(4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona) (Figura 1) é um fármaco de última geração, aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), em novembro de 2002, para o tratamento da esquizofrenia e outros distúrbios (ABILIFY, 2008). Sendo classificado como antipsicótico atípico, aripiprazol difere dos antipsicóticos convencionais ou típicos, em termos de efeitos sobre os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, sobre a cognição e perfil dos efeitos adversos (MEZA, et al., 2005; NAGAI et al. 2009).

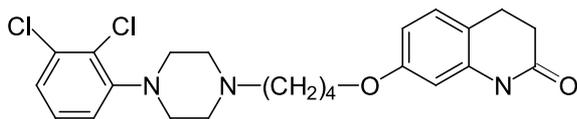


Figura 1 - Estrutura química do aripiprazol (ABILIFY, 2008).

O mecanismo de ação deste fármaco dá-se, principalmente, através de agonismo parcial de receptores D2 de dopamina, regulando sua atividade, proporcionando agonismo em casos de hipoatividade dopaminérgica e antagonismo em situação de hiperatividade da mesma. Em relação ao sistema serotoninérgico, o fármaco atua como antagonista em receptores 5-HT_{2A} e agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A} (MARDER et al., 2003; TRAVIS et al., 2005; KESSLER et al., 2007).

O fármaco é bem absorvido, atingindo o pico de concentração plasmática (t_{max}) em 3 a 5 horas após

administração, por via oral (WINANS, 2003). Os valores de C_{max} , obtidos em estudos de pacientes submetidos a tratamento durante 14 dias, com dose diária crescente de 5 a 30 mg, foram de 77 a 302 $\mu\text{g/L}$, respectivamente (WINANS, 2003). É amplamente distribuído, apresentando um volume de distribuição (Vd) em torno de 4,9 L/kg. Nas concentrações terapêuticas, sua ligação a proteínas séricas é maior que 99%, principalmente em relação à albumina (LIEBERMAN, 2003). Aripiprazol é metabolizado pelo fígado, por três rotas principais de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação, sendo que as duas primeiras ocorrem através dos complexos enzimáticos CYP3A4 e CYP2D6, e a terceira apenas por CYP3A4 (URICHUK et al., 2008; WADE et al., 2009).

Estudos atuais demonstram que aripiprazol é bem tolerado durante o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia. Sua segurança foi comprovada em ensaios-controles demonstrando mínimo potencial de aumento de peso, nenhum efeito sobre o aumento da prolactina, potencial mínimo de sedação, nenhum risco de desenvolver diabetes mellitus, e os efeitos secundários mais frequentes, porém moderadamente transitórios, foram cefaléia, insônia, náuseas, vômitos e acatisia (CARSON et al., 2002; KASPER et al., 2003; PIGOTT et al., 2003; POTKIN et al., 2003; TRAVIS et al., 2005).

Os estudos de genotoxicidade representam um papel importante no desenvolvimento de novos

fármacos, devendo ser realizados nos estágios iniciais desse desenvolvimento a fim de prognosticar uma potencial atividade genotóxica e/ou carcinogênica e para auxiliar na obtenção de novas estruturas químicas menos tóxicas (FRÖHNER, 2003). Os testes de genotoxicidade detectam efeitos de substâncias tóxicas para o genoma. Nas últimas décadas, inúmeros testes vem sendo rotineiramente utilizados para a determinação do espectro genotóxico de compostos químicos e medicamentos (DHAWAN et al., 2009)

O ensaio cometa vem sendo proposto para avaliar genotoxicidade em diversos tecidos e/ou tipos de células. Os danos mais facilmente mensuráveis por este ensaio são quebras no DNA (simples e duplas), danos álcali-lábeis, ligações cruzadas e quebras resultantes de reparo por excisões não concluídas (TICE et al., 2000; HARTMAN et al., 2003).

O teste de micronúcleos é um dos ensaios mais recomendados e aceitos internacionalmente para avaliação de mutagenicidade (GARCÍA et al., 2004). Este teste pode sugerir a presença de fragmentos cromossômicos ou de cromossomos inteiros que não se integraram ao conjunto de cromossomos de uma célula, formando deste modo, um pequeno núcleo em separado chamado de micronúcleo (MN). A observação de MN no interior das células é utilizada para a detecção de agentes clastogênicos (que quebram cromossomos) e agentes aneugênicos (que induzem aneuploidia ou segregação cromossômica anormal). Esses agentes aumentam a frequência de micronúcleos (MN) em eritrócitos policromáticos (EPC) na medula óssea de roedores tratados (HAYASHI et al., 1994; SALAMONE et al., 1994). A citotoxicidade também pode ser avaliada neste teste, através da medida da proporção entre eritrócitos jovens e maduros.

Apesar dos trabalhos já realizados endossarem a questão da eficácia do aripiprazol no tratamento

da esquizofrenia, percebeu-se a necessidade de investigar sua habilidade de induzir mutações e toxicidade ao genoma. Brambilla et al. (2009) compilaram os resultados dos testes de genotoxicidade e carcinogênese de antipsicóticos e antidepressivos. Aripiprazol foi um dos fármacos que apresentou resultado positivo para ambos os testes. O mesmo estudo apresenta resultados negativos para testes de detecção de lesões no DNA (*in vivo* e *in vivo*), sem especificação dos alvos teciduais e o método utilizado para avaliação; e resultados positivos para o teste de micronúcleos realizado em camundongos.

Face ao exposto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos genotóxicos do aripiprazol em tecido cerebral e sangue periférico pelo ensaio cometa, bem como seus possíveis efeitos mutagênicos pelo teste de micronúcleos, após tratamento agudo do fármaco em camundongos.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 27 camundongos CF-1 machos, com 2 meses de idade, peso entre 25 - 30g, provenientes do biotério da ULBRA, mantidos a temperatura constante, ciclo claro/escuro de 12/12h, tratados com água e alimento à vontade.

Grupos experimentais

Aripiprazol foi extraído e purificado de Abilify® (Bristol), suspenso em água contendo 5% tween. Os animais receberam injeções intra-peritoniais de aripiprazol nas doses de 1, 3 ou 10 mg/kg, salina (solução NaCl 0,9%), veículo (tween 5%) ou ciclofosfamida (controle positivo).

Amostras

Foram coletadas amostras de sangue total da cauda dos animais 3h, e ao final do período experimental (24h), através de uma pequena incisão na veia caudal, e colocado em tubos tipo Eppendorf contendo heparina (12 μ L para 50 μ L de sangue total) para avaliação da atividade genotóxica pelo teste cometa, além de amostras de cérebro, que também foram coletadas ao final do período experimental e colocados em 500 μ L de PBS (salina tamponada, pH 7,4). Para análise da frequência de micronúcleos, utilizaram-se amostras de medula óssea dos animais, a partir dos fêmures, ao final do período experimental.

Ensaio Cometa

Para o estudo do potencial genotóxico do aripiprazol em tecido cerebral e sangue periférico de camundongos, foi utilizada a versão alcalina do ensaio cometa, descrito em Tice et al. (2000). O ensaio consiste basicamente em: 1) preparação das lâminas com células em gel agarose; 2) lise das células para a liberação do DNA; 3) exposição por 20 minutos ao tampão alcalino (pH > 13) para obter fitas simples de DNA; 4) eletroforese nas seguintes condições: 300 mA e 25 V (0,90 V/cm) por 15 minutos em pH alcalino; 5) neutralização em tampão pH 7,5; 6) coloração das lâminas com solução de prata; 7) visualização e contagem dos cometas com auxílio de um microscópio óptico (TICE et al.; 2000).

Os resultados foram expressos em índice de danos (ID) e frequência de danos (FD). O ID foi obtido pela avaliação visual das classes de dano (de 0 – 4), extraindo-se um índice que

expressou o dano geral sofrido por uma população de células. Os núcleos intactos apareceram redondos (classe 0 – sem dano), já as células lesadas foram classificadas entre classes um (dano mínimo) a quatro (dano máximo). A FD foi calculada baseada no número de células com cauda versus aquelas sem cauda (RODRIGUES et al., 2009).

Teste de micronúcleos

O teste de micronúcleos em medula óssea de camundongos foi utilizado para a avaliação da atividade mutagênica do fármaco em estudo, no qual foram analisados eritrócitos policromáticos (EPC), procurando avaliar a frequência de micronúcleos (MNEPC). A citotoxicidade do composto testado também foi avaliada através da razão entre o número de EPC e o número de eritrócitos normocromáticos (ENC) em mil eritrócitos por animal (PICADA et al., 1997).

Foi utilizado procedimento padrão, descrito em Mavournin et al (1990). As amostras de medula óssea foram coletadas de ambos os fêmures. A medula óssea foi extraída e misturada a uma gota de soro fetal bovino previamente colocado sobre uma das extremidades de uma lâmina de microscopia identificada, obtendo-se uma suspensão de células. Em seguida, foi realizado esfregaço da suspensão celular sobre a lâmina. A coloração foi feita com o corante de Giemsa (Merck) em tampão fosfato 0,2 M, pH 5,8 (proporção de 1:9). Para contagem dos eritrócitos normocromáticos (ENC), eritrócitos policromáticos (EPC) e micronúcleos nos EPC (MNEPC) foi utilizado microscópio óptico com objetiva de imersão (RODRIGUES et al., 2009).

Análise Estatística

Todos os dados obtidos foram submetidos a cálculos estatísticos comparando o resultado dos animais tratados com as diferentes concentrações do aripiprazol e animais dos grupos veículo e salina (controles negativos).

Aos resultados obtidos foram empregados tratamentos estatísticos ANOVA (*Analysis of Variance*), seguido pelo teste de Tukey, para estudo das diferenças entre doses e comparações entre os grupos. Foram considerados significantes os valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os efeitos das três doses de aripiprazol sobre a migração do DNA em tecido sanguíneo, coletado 3h e 24h, e cerebral, coletado 24h, após a administração do fármaco. No sangue periférico coletado 3 h e 24 h, aripiprazol não aumentou ID nem FD em nenhuma das doses testadas, quando comparado ao grupo controle veículo, sugerindo que não acarretou aumento significativo de danos ao DNA neste tecido. Em relação ao tecido cerebral, apesar dos resultados indicarem aumento do ID e FD em comparação ao controle veículo, os mesmos não foram estatisticamente significativos.

Tabela 1 - Ensaio cometa em amostras de tecidos sanguíneo e cerebral de camundongos machos CF-1 coletadas 3 h (sangue) e 24 h (sangue e cérebro) após a administração pela via intraperitoneal de salina (solução NaCl 0,9%), veículo (tween 5%) ou aripiprazol (1, 3 ou 10 mg/kg). Ciclofosfamida (25 mg/kg) foi utilizada como controle positivo.

Tecido/coleta	Grupo	Índice de danos média±DP	Frequência de danos média±DP
Sangue/3h	Salina	9,6±7,1	3,9±2,4
	Veículo	8,5±5,6	3,8±1,2
	Aripiprazol 1 mg/kg	7,0±2,8	4,3±1,3
	Aripiprazol 3 mg/kg	6,0±5,8	3,1±1,8
	Aripiprazol 10 mg/kg	6,1±1,7	3,8±1,5
Sangue/24 h	Salina	9,3±5,6	3,3±1,9
	Veículo	10,6±9,5	5,0±4,9
	Aripiprazol 1 mg/kg	9,5±9,4	4,6±3,9
	Aripiprazol 3 mg/kg	15,9±9,2	7,9±4,1
	Aripiprazol 10 mg/kg	5,6±4,2	3,5±3,4
	Ciclofosfamida 25 mg/kg	62,0±27,6 ***	37,2±22,4 **
Cérebro/24 h	Salina	49,8±30,9	19,5±11,7
	Veículo	45,5±16,5	25,1±10,4
	Aripiprazol 1 mg/kg	59,7±16,4	30,3±8,4
	Aripiprazol 3 mg/kg	82,8±30,3	35,8±13,8
	Aripiprazol 10 mg/kg	72,8±22,9	33,1±11,3
	Ciclofosfamida 25 mg/kg	105,0±40,6 *	55,3±7,2 **

N= 4-5 animais por grupo

Índice de dano: de zero (sem dano, 100 células X 0) a 400 (com máximo de dano, 100 células X 4).

Frequência de dano: percentual de células com danos.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$: significância estatística em relação ao grupo salina. ANOVA, Teste de Tukey.

Na Tabela 2 são apresentadas as médias de eritrócitos policromáticos micronucleados (MNEPCs) para cada grupo. A tabela mostra também a média da razão entre o número de EPC e ENC em 1000 células analisadas por animal. Aripiprazol não aumentou a frequência de micronúcleos. Ciclofosfamida, utilizada como controle positivo, acarretou um aumento significativo no número médio de células com micronúcleos

($p < 0,001$). A análise da relação entre os EPC e ENC permite avaliar efeito citotóxico que cause a diminuição do número de mitoses das células eritropoéticas (MAVOURNIN et al., 1990). Não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos tratados em relação ao controle veículo, portanto, o fármaco, nas condições testadas, não causou efeito citotóxico para as células da medula óssea dos camundongos.

Tabela 2 - Teste de micronúcleos em medula óssea de camundongos CF-1 machos. Amostras da medula óssea de fêmur foram coletadas 24 h após as administrações pela via intraperitoneal de salina (solução NaCl 0,9%), veículo (tween 5%) ou aripiprazol (1, 3 ou 10 mg/kg). Ciclofosfamida (25 mg/kg) foi utilizada como controle positivo.

Grupo	MNEPC em 2000 EPC média±DP	Razão EPC/ENC média±DP
Salina	1,14±0,38	2,80±0,86
Veículo	1,20±0,45	2,63±0,75
Aripiprazol 1 mg/kg	1,80±1,79	3,24±0,59
Aripiprazol 3 mg/kg	2,25±1,50	2,45±0,40
Aripiprazol 10 mg/kg	1,40±0,89	1,83±0,79
Ciclofosfamida 25 mg/kg	10,0±5,29***	1,77±0,48

N= 4-5 animais por grupo

MNEPC: micronúcleos em eritrócitos policromáticos

EPC: eritrócitos policromáticos

ENC: eritrócitos normocromáticos

*** $P < 0,001$: significância estatística em relação ao grupo salina. ANOVA, Teste de Tukey.

DISCUSSÃO

Os dados da Tabela 1 mostram que aripiprazol não aumentou significativamente os danos ao DNA das células sanguíneas, em relação ao grupo controle negativo, coletadas 3 h e 24 h após o tratamento agudo dos animais. Também não se observou diferença estatisticamente significativa de danos ao DNA, comparando-se as três doses do fármaco testadas.

A versão alcalina do ensaio cometa utilizada neste trabalho é capaz de detectar quebras em uma ou nas duas fitas do DNA, assim como sítios álcali-lábeis, bem como ligações cruzadas entre

DNA-DNA e DNA- proteínas (HARTMANN et al., 2003). O tecido sanguíneo foi analisado em dois intervalos de tempo, com o intuito de avaliar a cinética de danos e o reparo ao DNA, após o tratamento agudo. Porém, não foram observadas diferenças entre os dois tempos de amostragem.

No tecido cerebral dos animais tratados com as três doses de aripiprazol, foi observado um pequeno aumento de ID e FD em comparação ao controle veículo, no entanto, o aumento não foi estatisticamente significativo, sugerindo que o fármaco também não foi genotóxico para o tecido cerebral. As células que sofreram danos pelo tratamento com aripiprazol foram de classes 1 e 2 (baixo e médio

níveis de danos). Conforme estudos recentes, o aumento de danos ao DNA observado no tecido cerebral, induzidos por fármacos que agem no SNC, pode ser interpretado como um efeito neurotóxico (PICADA et al., 2003; PEREIRA et al., 2005; 2006; 2009). Os resultados sugerem, portanto, que aripiprazol não foi neurotóxico.

Prévios estudos mostraram efeitos benéficos de aripiprazol sobre as funções neuronais. Fármacos antipsicóticos como o aripiprazol aumentaram os níveis de N-acetil-aspartato (NAA), como uma resposta terapêutica comum sobre o aumento da viabilidade neuronal (McLOUGHLIN et al., 2009). Aripiprazol inibiu a liberação de glutamato em terminais nervosos corticais de rato, provavelmente pela sua ação sobre os receptores de dopamina D2 e de serotonina 5-HT_{1A}. Essas atividades poderiam contribuir para seus possíveis efeitos neuroprotetores (YANG; WANG, 2008). Em células de neuroblastoma humano SH-SY5Y, aripiprazol também apresentou efeitos sugestivos de neuroproteção (PARK et al, 2009). O fármaco foi capaz de diminuir a peroxidação lipídica em córtex cerebral e plasma de ratos, demonstrando efeito protetor contra o estresse oxidativo (EREN et al., 2007; GAMA et al., 2008; MARTINS et al., 2008).

Em relação a frequência de micronúcleos em EPC, os grupos tratados com aripiprazol não mostraram aumento significativo (Tabela 2), sugerindo que o fármaco não apresentou efeito clastogênico e/ou aneugênico, nas condições testadas, ao contrário de outros estudos que indicam atividade mutagênica de aripiprazol pelo teste de micronúcleos (revisado em BRAMBILLA et al., 2009). A Tabela 2 também mostra que os valores da razão EPC:ENC dos grupos tratados foram estatisticamente semelhantes entre si e ao valor obtido pelo grupo controle negativo, indicando

que aripiprazol não afetou a multiplicação celular dos eritrócitos da medula óssea e, portanto, não se mostrou citotóxico.

CONCLUSÃO

O conjunto dos resultados sugere que o fármaco não foi genotóxico e nem mutagênico, após administração aguda em camundongos. Adicionais experimentos deveriam ser realizados para avaliar estas atividades em tratamentos sub-crônico e crônico, uma vez que aripiprazol é utilizado no tratamento da esquizofrenia por longos períodos podendo apresentar efeitos tóxicos cumulativos.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho teve o apoio financeiro da Universidade Luterana do Brasil – ULBRA, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul – FAPERGS, Brasil.

REFERÊNCIAS

ABILIFY. Monografia –Aripiprazol. Bristol-Mayers Squibb, 2008.

BRAMBILLA, G.; MATTIOLI, F.; MARTELLI, A. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, v. 261, p. 77-88, 2009.

CARSON, W.H. et al. Meta-analysis of prolactin effects with aripiprazole. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 5 (Suppl.), S186, 2002.

DHAWAN, A.; BAJPAYEE, M.; PARMAR, D. Comet assay: a reliable tool for the assessment of DNA damage in different models. **Cell Biology and Toxicology**, v. 25, p. 5-32, 2009.

EREN, I.; NAZIROGLU, M.; DEMIRDAS, A. Protective Effects of Lamotrigine, Aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. **Neurochemical Research**, v. 32, p. 1188-1195, 2007.

FRÖHNER, C.R.A. **Avaliação da citotoxicidade, da genotoxicidade e da potencial atividade antiviral da violaceína, produzida pela Chromobacterium violaceum**. 2003. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

GAMA, C.S. et al. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. **Neuroscience Letters**, v. 433, p. 270-273, 2008.

GARCIA, O. et al. Sensitivity and variability of visual scoring in the comet assay. Results of an inter-laboratory scoring exercise with the use of silver staining. **Mutation Research**, v. 556, p. 25-34, 2004.

HARTMANN, A. et al. Recommendations for conducting the in vivo alkaline Comet assay. **Mutagenesis**, v. 18, p. 45-51, 2003.

HAYASHI, M. et al. In vivo rodent erythrocyte micronucleus assay. **Mutation Research**, v. 312, p. 293-304, 1994.

KASPER, S. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 6, p. 325-337, 2003.

KESSLER, R.M. et al. Aripiprazole: what is the role of dopamine D(2) receptor partial agonism? **The American Journal of Psychiatry**, v. 164, p. 1310-1312, 2007.

LIEBERMAN, J.A. **Aripiprazol e Esquizofrenia**. São Paulo: Science Press Brasil – Latin América, 2003.

MARDER, S.R. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. **Schizophrenia Research**, v. 61, p. 123-136, 2003.

MARTINS, M.R. et al. Antipsychotic-induced oxidative stress in rat brain. **Neurotoxicity Research**, v. 13, p. 63-69, 2008.

MAVOURNIN, K.H. et al. The *in vivo* micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. **Mutation Research**, v. 239, p. 29-80, 1990.

McLOUGHLIN, G.A. et al. Analyzing the effects of psychotropic drugs on metabolite profiles in rat brain using ¹H NMR spectroscopy. **Journal of Proteome Research**, v. 8, p. 1943-1952, 2009.

MEZA, E.L.; CHOW, A.R.; BERMUDEZ, J.R. Aripiprazole in Psychosis Associated With Parkinson's Disease. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 17, p. 421-422, 2005.

NAGAI, T. et al. Aripiprazole ameliorates phenacyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors. **Psychopharmacology**, v. 202, p. 315-328, 2009.

- PARK, S.W. et al. Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells. **European Neuropsychopharmacology**, v. 19, p. 356-362, 2009.
- PEREIRA, P. et al. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid. **Pharmacological Research**, v. 52, p. 199-203, 2005.
- PEREIRA, P. et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. **Pharmacological Research**, v. 59, p. 57-61, 2009.
- PEREIRA, P. et al. Neuropharmacological analysis of caffeic acid in rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 99, p. 374-378, 2006.
- PICADA, J.N. et al. DNA damage in brain cells of mice treated with an oxidized form of apomorphine. **Molecular Brain Research**, v. 114, p. 80-85, 2003.
- PICADA, J.N. et al. Genotoxic effects of structurally related beta-carboline alkaloids **Mutation Research**, v. 379, p. 135-149, 1997.
- PIGOTT, T.A. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilised patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, p. 1048-1056, 2003.
- POTKIN, S.G. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 60, p. 681-690, 2003.
- RODRIGUES, C.R. et al. Mutagenic and genotoxic effects of *Baccharis dracunculifolia* (D.C.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, p. 321-324, 2009.
- SALAMONE, M.F. et al. Bone marrow micronucleus assay: a review of the mouse stocks used and their published mean spontaneous micronucleus frequencies. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 23, p. 239-273, 1994.
- TICE, R.R. et al. Single cell gel/comet assay: guidelines for *in vitro* and *in vivo* genetic toxicology testing. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 35, p. 206-221, 2000.
- TRAVIS, M.J. et al. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. **International Journal of Clinical Practice**, v. 59, p. 485-495, 2005.
- URICHUK, L. et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 9, p. 410-418, 2008.
- YANG, T.T.; WANG, S.J. Aripiprazole and its human metabolite OPC14857 reduce, through a presynaptic mechanism, glutamate release in rat prefrontal cortex: possible relevance to neuroprotective interventions in schizophrenia. **Synapse**, v. 62, p. 804-818, 2008.
- WAADE, R.B. et al. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 31, p. 233-238, 2009.
- WINANS, E. **Aripiprazole**. *American journal of Health-system Pharmacy*, v. 60, p. 2437-2445, 2003.