

PESQUISA TRANSLACIONAL EM MEDICINA

João Quevedo¹
Amanda V. Steckert²
Camila O. Arent²
Clarissa M. Comim²
Gislaine Z. Réus²
Omar J. Cassol-Jr²
Samira S. Valvassori²

RESUMO

O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) Translacional em Medicina, do qual faz parte o Laboratório de Neurociências (Neurolab) da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc), busca a aplicação de achados de pesquisa básica no contexto clínico. O Neurolab procura entender o funcionamento do cérebro normal para compreender os processos fisiopatológicos e seus tratamentos. Utilizamos modelos animais de transtorno de humor bipolar, depressão e sepse com o objetivo de avaliar o efeito de novos fármacos. Transtorno bipolar é uma importante doença psiquiátrica caracterizada pela presença de episódios recorrentes de mania e depressão, com taxa de suicídio de 19%. Os pacientes passam metade de suas vidas doentes, com a maioria dos dias em depressão. A depressão é um dos mais prevalentes transtornos psiquiátricos, e estima-se que 121 milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente. A característica essencial do episódio depressivo é a presença de humor deprimido e/ou perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades além de altas taxas de morbimortalidade. A sepse, décima causa de morte nas unidades de terapia intensiva, é caracterizada por uma resposta inflamatória à infecção. Com alta morbimortalidade, está associada a um largo espectro de danos e disfunções cerebrais a curto e longo prazo, acometendo principalmente a memória. Nesse contexto, nosso laboratório se alicerça principalmente na tentativa de elucidar os mecanismos fisiopatológicos e na busca de novos alvos terapêuticos para o tratamento do transtorno de humor bipolar, da depressão e da sepse, e suas sequelas.

PALAVRAS-CHAVE: Medicina Translacional. Bipolar. Depressão. Sepse.

¹ Professor Doutor João Quevedo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde; Universidade do Extremo Sul Catarinense – Unesc; E-mail: quevedo@unesc.net

² Laboratório de Neurociências e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense – Unesc.

INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) Translacional em Medicina busca a aplicação de achados de pesquisa básica no contexto clínico, privilegiando a obtenção de patentes e o desenvolvimento de produtos. Por meio da combinação de técnicas de proteômica e transcriptômica, será obtido um perfil de proteínas-alvo que serão estudadas à luz dos possíveis mecanismos de ação por meio de inibidores farmacológicos e/ou mecanismos de inibição ou superexpressão gênica. Dessa forma, a equipe de pesquisa – da qual faz parte o Laboratório de Neurociências (Neurolab) da Universidade Extremo Sul Catarinense (Unesc) – buscará a validação da participação da proteína-alvo no efeito do fármaco estudado.

O Laboratório de Neurociências da Unesc estuda o sistema nervoso central sob uma ótica que integra as ciências básica e clínica. Primeiramente, procura entender o funcionamento do cérebro normal para, então, compreender os processos patológicos e seu tratamento. Dentro dessa grande área da neurociência, as pesquisas deste laboratório estão subdivididas em transtorno de humor bipolar (THB), depressão e sepse.

Com o objetivo de avaliar o efeito de novos fármacos como possíveis candidatos ao arsenal terapêutico para os transtornos de humor e doenças infecciosas, são utilizados modelos animais que mimetizam características fisiopatológicas e comportamentais típicas de cada doença.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Modelos Animais do Transtorno do Humor Bipolar

Transtorno bipolar (TB) é uma das maiores doenças psiquiátricas caracterizadas pela presença de episódios recorrentes de mania e depressão (BELMAKER, 2004). A organização mundial de saúde (OMS) estima que TB seja a quinta maior causa de incapacitação (MURRAY & LOPEZ, 1997). Talvez a mais letal das doenças mentais, com uma taxa de suicídio para casos não tratados de 30 vezes maior do que a encontrada na população geral, o TB apresenta um enorme desafio para pacientes, famílias e médicos. A taxa de suicídio no TB foi estimada em 19%, igualando

(e talvez superando) a de transtorno depressivo maior (GOODWIN & JAMISON, 1990). Pacientes bipolares passam metade de suas vidas doentes, com a maioria dos dias passados com depressão (JUDD et al., 2003).

Pouco se sabe sobre a precisa neurobiologia do TB, o que é essencial para o desenvolvimento de terapias específicas, que são mais efetivas, agem rapidamente e são mais toleráveis que as terapias existentes. Para o desenvolvimento de novos medicamentos para TB é importante: 1) Entender os alvos bioquímicos de medicamentos terapeuticamente relevantes e utilizar esse conhecimento para o desenvolvimento de novos fármacos, que atuem diretamente nesses alvos. Incluindo não somente os alvos bioquímicos diretos, mas também os alvos que são regulados pela administração crônica do fármaco. 2) Entender a fisiopatologia da doença (nos seus primórdios) e usar o que se sabe para o desenvolvimento de fármacos para atenuar ou prevenir o processo patológico (ZARATE et al., 2006).

Recentes estudos têm consistentemente demonstrado um aumento de estresse oxidativo e alterações em enzimas antioxidantes em pacientes com TB (KULOGLU et al., 2002; OZCAN et al., 2004). Além disso, tem sido levantada a hipótese de que o TB está associado a disfunções na mitocôndria (KATO & KATO, 2000), que podem levar a uma queda na produção de energia e degeneração celular (CALABRESE et al., 2001). Em adição, algumas teorias atuais relacionam o possível envolvimento de neurotrofinas, particularmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF da sigla em inglês) e fator de crescimento neural (NGF da sigla em inglês) com a fisiopatologia do TB (SHALTIEL et al., 2007).

Estudos prévios de nosso laboratório caracterizaram bem o modelo animal de mania bipolar induzido pela administração da anfetamina (AMPH), em que os estabilizadores do humor revertem e previnem a hiperatividade induzida por esse psicoestimulante (FREY et al., 2006a).

Nesses mesmos estudos verificamos que o estresse oxidativo induzido pela AMPH é também revertido e prevenido pelos estabilizadores do humor Li e VPA (FREY et al., 2006b). Foi demonstrado também um aumento de BDNF (FREY et al., 2006a), de NGF (FREY et al., 2006c) e de NT-3 (WALZ et al., 2007) em tecido cerebral de ratos Wistar submetidos ao modelo animal de mania induzido pela administração de AMPH, que foram parcialmente revertidos quando tratados com Li e VPA. Esses dados sustentam as evidências de que o estresse oxidativo e fatores neurotróficos podem estar ligados à fisiopatologia de THB.

Além disso, Christo e Mallakh reportaram direta e indiretamente que a atividade da sódio-potássio trifosfatase de adenosina (Na^+/K^+ ATPase ou bomba de Na^+) está envolvida na neurobiologia do THB (1993). Os estudos propõem que os sintomas maníacos são uma manifestação da hiperexcitabilidade neural que resulta de uma diminuição da atividade da Na^+/K^+ ATPase (El-Mallakh, 1983; El-Mallakh, 1993). A Ouabaína (inibidor da Na^+/K^+ ATPase) é um composto que promove alterações na Na^+/K^+ ATPase (El-Mallakh et al., 2006; Lees et al., 1995), cuja administração intracerebroventricular (i.c.v) em ratos é considerada um bom modelo animal de mania (Li et al., 1997; El-Mallakh et al., 2003; Hennion et al., 2003).

Recentemente nosso laboratório demonstrou que a hiperatividade induzida pela administração i.c.v de ouabaína em ratos Wistar está associado à produção de espécies reativas de oxigênio e dano oxidativo em partículas submitocondrial no tecido cerebral (Riegel et al., 2009), sugerindo que a diminuição da atividade da Na^+/K^+ ATPase no cérebro de pacientes bipolares pode estar ligada ao estresse oxidativo também observado nos pacientes bipolares.

O desenvolvimento de modelos animais é importante para investigar sistemas intracelulares que podem estar envolvidos na fisiopatologia do THB. Nossa expectativa é que os resultados destes estudos permitam melhor caracterizar as alterações neuroquímicas e comportamentais para que possamos usar o conhecimento produzido como ferramenta para o entendimento neurobiológico do THB bem como para o desenvolvimento de novos agentes farmacológicos.

BASES BIOLÓGICAS DA DEPRESSÃO: AVANÇOS RECENTES

A depressão é um dos mais prevalentes transtornos psiquiátricos e estima-se que 121 milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente (Sattler & Rothstein, 2007). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, IV edição da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV), os transtornos afetivos do tipo depressivo podem se manifestar através de episódios depressivos. A característica essencial do episódio depressivo é a presença de humor deprimido e/ou perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades, durante um período de pelo menos duas semanas. Pode-se experimentar alteração do apetite e peso, distúrbio do sono, sentimento de culpa, dificuldade de pensar, falta de energia e ideias suicidas. Além disso, pacientes que sofrem de depressão severa apresentam altas taxas de morbidade e

mortalidade, com consequências econômicas e sociais profundas (Nemeroff & Owens, 2002).

O tratamento da depressão se baseia principalmente na teoria monoaminérgica. Essa teoria postula que a depressão é causada por uma deficiência na transmissão de monoaminas (noradrenalina, dopamina e serotonina) no sistema nervoso central (SNC). As evidências que apóiam essa teoria é o fato de que diversos fármacos utilizados no tratamento da depressão agem aumentando a concentração de monoaminas na fenda sináptica (Anderson et al., 2000).

Entretanto, estudos recentes têm sugerido que o sistema monoaminérgico não representa a via final comum na regulação do humor, mas exerce uma influência modulatória. Outros sistemas que estariam regulando a plasticidade neuronal e sináptica teriam importância central na neurobiologia e tratamento desses transtornos (Sanacora et al.; 2008; Zarate & Manji, 2008) e as pesquisas atuais procuram buscar um ponto em comum entre todas essas evidências.

O papel do sistema glutamatérgico na fisiopatologia e tratamento dos transtornos do humor tem sido recentemente investigado e evidências sugerem que a atividade alterada desse sistema provavelmente contribui para o prejuízo na plasticidade neuronal que tem sido observada em pacientes com transtornos de humor (Zarate et al., 2002, Pittenger et al., 2007; Witkin et al., 2007; Sanacora et al., 2008; Zarate & Manji, 2008).

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais abundante no SNC de mamíferos e em condições normais esse neurotransmissor tem um importante papel na plasticidade sináptica, aprendizado e memória, mas em condições patológicas pode causar neurotoxicidade (Pittenger et al., 2007). O glutamato exerce seus efeitos através de dois subtipos de receptores: ionotrópicos e metabotrópicos.

Os receptores metabotrópicos do glutamato (mGluRs) são receptores acoplados à proteína G, que exercem seus efeitos através de sistemas de segundos mensageiros (Pilc et al., 2008; Sanacora et al., 2008). Já os receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs) são canais iônicos que são ativados pela ligação de um agonista. Eles são divididos em três subgrupos: Receptores AMPA (ácido propioníco α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazola), receptores cainato e receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).

Os receptores AMPA medeiam a maioria das sinapses rápidas, e são responsáveis pelas respostas ao glutamato na sinapse. Sua ativação abre os poros da

reserva interna de Na^+ , resultando na despolarização da membrana neuronal (Sanacora et al., 2008; Zarate & Manji, 2008). Os receptores cainato estão associados a canais dependentes de voltagem e medeiam ações modulatórias indiretas e excitatórias diretas (Sanacora et al., 2008). Os receptores NMDA são normalmente bloqueados em condições de repouso pelos efeitos dos íons Mg^{2+} . Uma vez que a membrana é despolarizada, esses receptores podem ser ativados pela ação combinada de duas moléculas de glutamato e duas moléculas de glicina ou D-serina. Assim, a ativação de receptores NMDA funciona como um marcador da convergência excitatória e produz excitação por longos períodos de tempo. Receptores NMDA, localizados no espaço sináptico, ativam proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK) e o fator de transcrição, proteína ligante ao elemento responsivo ao AMPc- Ca^{2+} (CREB); induz expressão do gene que codifica o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF); e promovem a sobrevivência neuronal. Já os receptores NMDA, localizados no espaço extrasináptico, agem de forma oposta, propagando sinais que promovem a morte celular (Sanacora et al., 2008).

Alterações no sistema glutamatérgico têm sido reportadas no plasma, soro, líquido e tecido cerebral de indivíduos afetados com transtornos de humor. Também têm sido encontradas alterações nos receptores NMDA, AMPA e cainato nesses quadros clínicos (Francis et al., 1989; Mauri et al., 1998; Levine et al., 2000; Karolewicz et al., 2005; Frey et al., 2006; Mitani et al., 2006; Schiffer & Heinemann, 2007; Sanacora et al., 2008;). Além disso, tem sido mostrado que diversas classes de antidepressivos alteram a expressão e/ou produtos glutamatérgicos em diversas regiões cerebrais (Nowak et al., 1998; Cotter et al., 2001; Moutsimilli et al., 2005; Barbon et al., 2006; Stoll et al., 2007).

Muitas pesquisas têm mostrado atividade antidepressiva envolvendo o sistema glutamatérgico. As drogas antagonistas do glutamato apresentam efeito antidepressivo em modelos animais de depressão, e em humanos alguns resultados começam a ser promissores.

A cetamina tem sido usada clinicamente como um anestésico dissociativo (Martin & Lodge, 1985) e age como antagonista do receptor NMDA, mas também interage com canais de voltagem sensíveis ao Ca^{2+} , receptores opióides, monoaminérgicos e muscarínicos (Hirota & Lambert, 1996). Recentemente observações clínicas sugerem que doses subanestésicas de cetamina produzem efeitos terapêuticos

em pacientes com depressão. Essas ações antidepressivas foram caracterizadas por uma rápida ação (Berman et al., 2000; Correl & Futter, 2006) ou perduraram por um tempo significativo (uma semana) após uma única dose e foram efetivas em pacientes com depressão maior, resistentes a tratamento (Zarate et al., 2006). Evidências sugerem também que administração aguda e crônica de cetamina exercem efeitos antidepressivos rápidos e prolongados em distintos modelos animais de depressão, tais como o teste do desamparo aprendido e teste do nado forçado (Chatuverdi et al., 2001; Garcia et al., 2008a, 2008b; Maeng et al., 2008; Yalmaz et al., 2002). Mostrou-se também que a cetamina reverteu comportamentos anedônicos e alterações fisiológicas em ratos submetidos ao modelo do estresse crônico moderado (Garcia et al., 2009).

A memantina (1-amino-3,5-dimetiladamantane) é um antagonista não competitivo, voltagem-dependente do receptor NMDA, que bloqueia os efeitos patológicos dos níveis elevados de glutamato e é aprovada para o tratamento da doença de Alzheimer nos Estados Unidos e na Europa e está sob investigação para outras indicações neurológicas (Ferguson et al., 2007). Estudos prévios têm mostrado que a memantina 3-10 mg/kg administrada agudamente exerceu efeitos antidepressivos em ratos submetidos ao teste do nado forçado (Rogóz et al., 2002; Skuza & Rogóz, 2003) e em camundongos (Almeida et al., 2006a; 2006b). Além disso, a co-administração de memantina com imipramina, venlafaxina e flouxetina produziu efeitos antidepressivos sinérgicos no teste do nado forçado (Rogóz et al., 2002). Uma pesquisa realizada por Zarate et al. (2006) em um estudo duplo-cego placebo-controlado com oito semanas de experimento, memantina nas doses de 5-20 mg/kg não foi efetiva em pacientes com transtorno de depressão maior. Já Ferguson et al. (2007), em um estudo de etiqueta-aberta dose flexível, mostraram que memantina na dose de 40 mg/kg exerceu efeito antidepressivo em pacientes com transtorno de depressão maior, os pacientes começaram a melhorar com uma semana de tratamento e a eficácia permaneceu até o fim do estudo. Diferenças nesses achados podem ser devido ao pequeno número de pacientes e nas doses de memantina administrada.

Os avanços mais recentes têm mostrado o envolvimento do sistema glutamatérgico no transtorno depressivo e acredita-se que brevemente drogas com esse perfil farmacológico estarão disponíveis ao arsenal terapêutico da depressão.

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA SEPSE

A Sepsé é caracterizada por uma resposta inflamatória decorrente da reação do sistema imunológico à infecção (Vandijck et al., 2006), com taxa de mortalidade de até 51%, sendo a décima causa principal de morte nas unidades de terapia intensiva (UTI) (Martin et al., 2000). Um papel importante na patogenia da sepsé é realizado pela exacerbada ativação da resposta imune inata, que pode causar danos aos tecidos, conduzindo à falência orgânica. O papel central do sistema imune inato é documentado pelo aumento dos fatores pró-inflamatórios após a infecção (Mastronardi et al., 2000, 2001, 2005). Algumas horas após o início da sepsé, há consequente aumento de citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina (IL)-1 e TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) e citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 no sistema nervoso central (SNC) (Takala et al., 2002).

Os efeitos biológicos causados pela liberação de citocinas refletem no sistema nervoso central como febre (Dinarello, 2004), anorexia (Maier et al., 1998) e ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (Licinio e Wong, 1997). As interações recíprocas entre o SNC e sistema imunológico são considerados como os componentes principais da resposta inflamatória à sepsé, resultando em alterações nos sistemas neuroendócrino, autonômico (Chrousos, 1995), comportamental e nas respostas imunoinflamatórias e hemodinâmicas (Sharshar et al., 2003, 2004). O envolvimento do SNC pode ocorrer em 8-70% dos pacientes sépticos (Sprung et al., 1990; Young et al., 1990), associado a um largo espectro de danos e disfunções cerebrais (Papadopoulos et al., 2000).

Estudos recentes mostraram que sobreviventes de UTIs apresentaram dano cognitivo na alta hospitalar. Porém, os pacientes utilizados para esses estudos apresentaram sepsé e outras comorbidades. Esses estudos mostraram que pacientes sobreviventes apresentaram melhora na função cognitiva total, porém algumas habilidades, tais como a memória, não melhoraram completamente (Angus et al., 2001; Hopkins et al., 2005). Muitos pacientes possuíam incapacidades neurocognitivas crônicas significativas dois meses (Hopkins et al., 2005), seis meses (Weinert et al., Jackson et al., 2004), nove meses (Hopkins et al., 2005), um ano (Hopkins et al., 1999), dois anos (Hopkins et al., 2006) e até seis anos (Suchyta et al., 2004) após a alta hospitalar.

As dificuldades na definição de mecanismos fisiopatológicos em humanos, por razões éticas, e as similaridades entre vias de resposta imune em animais e humanos

justificam o uso do modelo murino de sepse. Modelos experimentais são versáteis e permitem a análise completa de interações moleculares e celulares. Estudos detalhados da progressão da infecção ajudam a esclarecer informações relevantes sobre a sequência de eventos que levam ao dano cognitivo.

Em laboratório, foi demonstrado recentemente que ratos sobreviventes à sepse submetidos ao modelo animal de ligação e perfuração cecal (CLP) apresentaram dano cognitivo 10 e 30 dias após a indução (Barichello et al., 2005a,b, 2007; Tuon et al., 2008a). No entanto, 60 dias após não possuíam quaisquer alterações (Tuon et al., 2008a). Alguns fármacos foram utilizados para tentar reverter o dano cognitivo como Epinefrina, Glicose, Dexametasona, Naloxona (Tuon et al., 2008b), Rivastigmina (Comim et al., 2009a), Anfetamina (Comim et al., 2009b), MK-801 (dados não publicados) e Cannabidiol (dados não publicados). Além do dano cognitivo, foi demonstrado que ratos sobreviventes à sepse apresentaram sintomas relacionados à depressão como aumento do tempo de imobilidade no teste de natação forçada 10 e 30 dias após a indução (Barichello et al., 2007), mas não após 60 dias (Tuon et al., 2008). Esta alteração foi revertida com o uso de Imipramina, um antidepressivo tricíclico clássico (Tuon et al., 2007). Além disso, observamos comportamento anedônico, aumento da glândula adrenal, aumento dos níveis de corticoesterona e do hormônio adredocorticotrófico (ACTH), diminuição do volume hipocampal e dos níveis de BDNF. Essas alterações também foram revertidas com o uso de Imipramina, um antidepressivo tricíclico clássico – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (dados não publicados).

Recentemente, vêm se estudando as alterações neuroquímicas precoces e tardias ocasionadas pela sepse em modelo animal, para justificar o dano cognitivo tardio (Comim et al., 2009c). Nosso laboratório demonstrou que houve dano oxidativo em tecido cerebral nas primeiras horas após a indução bem como diminuição na atividade antioxidante (Barichello et al., 2006). Posteriormente, verificou-se que o tratamento com antioxidantes reverteu o dano cognitivo precoce bem como tardio em tecido cerebral (Barichello et al., 2007). Além disso, foram observadas alterações no metabolismo energético cerebral com comprometimento do complexo I e da atividade da creatina quinase (Comim et al., 2008).

Apesar dos conhecimentos atuais de alguns dos percursos celulares que modulam a lesão neuronal aguda relacionada à inflamação, os mecanismos neurobiológicos que culminam em dano cognitivo precisam ser mais bem esclarecidos,

entre eles o envolvimento neuroquímico tardio. Como consequência, a identificação de novos alvos que podem estar relacionados ao dano cognitivo é extremamente importante para proporcionar o desenvolvimento de novos fármacos.

ABSTRACT

The Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) Translacional em Medicina, with the Laboratório de Neurociências (NeuroLab) from Universidade Extremo Sul Catarinense (Unesc) as a member, seeks the application of basic research into clinical context. NeuroLab looks to understand the normal functioning of the brain to better comprehend the pathiopathologic processes and its treatments. We use animal models of bipolar humor disorder, depression, and sepsis aiming to evaluate the effects of new therapeutic drugs. Bipolar disorder is an important psychiatric disease characterized by the presence of recurrent episodes of mania and depression, with suicide index of 19%. The patients spend half of their lives sick, with most of the days in depression. Depression is one of the most prevailing psychiatric disorders and it is estimated that 121 million people are affected worldwide. The essential characteristic of a depressive episode is the presence of depressed humor and/or loss of interest or pleasure in almost all daily activities, besides its high morbimortality. Sepsis, the 10th cause of death in intensive care units, is characterized by an excessive inflammatory response to infection. With high morbimortality, it is associated to a large spectrum short and long-term damages and brain dysfunctions, affecting primarily memory. In this context, our laboratory is based mainly on the attempt to elucidate the pathiopathologic mechanisms and the search for new therapeutic targets to treat bipolar humor disorder, depression, and sepsis and its sequelae.

ABSTRACT: Translacional Medicine. Bipolar. Depression. Sepsis.

REFERÊNCIAS

Angus, D.C.; Musthafa, A.A.; Clermont, G; Griffin, M.F.; Linde-Zwirble, W.T.; Dremsizov, T.T.; Pinsky, M.R. (2001). **Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome.** Am J Resp Crit Care Med 163, 1389-1394.

Almeida, R.C.; Souza, D.G.; Soletti, R.S.; López, M.G.; Rodrigues, A.N.R.; Gabilan, N.H. (2006a). Involvement of PKA, MAPK/ERK and CaMKII, but not PKC in the acute antidepressant-like effect of memantine in mice. **Neurosc Letters.** 395, 93-97.

Almeida, R.C.; Felisbino, C.S.; López, M.G.; Rodrigues, A.L.; Gabilan, N.H. (2006b). Evidence for the involvement of L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine

monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of memantine in mice. **Behav Brain Res.** 168, 318-22.

American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** American Psychiatric Press, 2004.

American Psychiatry Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** Washington, DC. 4th ed., 1994.

Anderson, I.M. (1996). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a attenuates the effects of antidepressants on the forced swim test in rats. **Brain Res.** 709, 215-220.

Barichello, T; Machado, R.A.; Constantino, L; Valvassori, S.S.; Réus, G.Z.; Martins, M.R.; Petronilho, F; Ritter, C; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2007). Antioxidant treatment prevented late memory impairment in an animal model of sepsis. **Crit Care Med** 35, 2186-90.

Barichello, T; Martins, M.R.; Reinke, A; Constantino, L.S.; Machado, R.A.; Valvassori, S.S.; Moreira, J.C.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F (2007). Behavioral deficits in sepsis-surviving rats induced by cecal ligation and perforation. **Braz J Med Biol Res** 40, 831-7.

Barichello, T.; Fortunato, J.J.; Vitali, A.M.; Feier, G.; Reinke, A.; Moreira, J.C.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2006). Oxidative variables in the rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation. **Crit Care Med** 34, 886-9.

Barichello, T.; Martins, M.R.; Reinke, A.; Feier, G.; Ritter, C.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2005). Long-term cognitive impairment in sepsis survivors. **Crit Care Med** 33, 1671.

Barichello, T.; Martins, M.R.; Reinke, A.; Feier, G.; Ritter, C.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2005). Cognitive impairment in sepsis survivors from cecal ligation and perforation. **Crit Care Med** 33, 221-3;

Barbon, A.; Popoli, M.; Lavia, L.; Morashi, S.; Vallini, I.; Tardito, D.; Tiraboschi, E.; Musazzi, L.; Giambelli, R.; Gennarelli, M.; Racagni, G.; Barlati, S. (2006). Regulation of editing and expression of glutamate α -amino-propionic-acid (AMPA)/kainite receptors by antidepressant drugs. **Biol Psych** 59,713–720. 2006.

Belmaker, R.H. (2004) Bipolar disorder. **N Engl J Med**. 351, 476-486.

Berman, R.M.; Cappiello, A.; Anand, A.; Oren, D.A.; Heninger, G.R.; Charney, D.S.; Krystal, J.H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biol Psych**. 47, 351–354.

Calabrese, V.; Scapagnini, G.; Giurrida-Stella, A.M. (2001) Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. **Neurochem Res**. 26, 739-64.

Chaturvedi, H.K.; Bapna, J.S.; Chandra, D. (2001). Effect of fluvoxamine and N-methyl-Daspartate receptor antagonists on shock-induced depression in mice. **Indian physiol pharmacol**. 45, 199–207.

Christo P.J.; El-Mallakh R.S. (1993) Possible Role of Endogenous Ouabain-like Compounds in the Pathophysiology of Bipolar Illness. **Med Hypoth**. 41, 378-383.

Chrousos G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and immune-mediated inflammation. **N Eng J Med** 332:1351-1362.

Comim, C.M.; Rezin, G.T.; Scaini, G.; Di-Pietro, P.B.; Cardoso, M.R.; Petronilho, F.C.; Ritter, C.; Streck, E.L.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2008). Mitochondrial respiratory chain and creatine kinase activities in rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation. **Mitochondrion** 8, 313-8.

Comim, C.M.; Pereira, J.G.; Steckert, A.; Petronilho, F.; Barichello, T.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2009a). RIVASTIGMINE REVERSES HABITUATION MEMORY IMPAIRMENT OBSERVED IN SEPSIS SURVIVOR RATS. *Shock*. **Artigo Aceito**.

Comim, C.M.; Constantino, L.S.; Petronilho, F.; de Souza, B.; Barichello, T.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2009b). Effects of acute treatment with amphetamine in locomotor activity in sepsis survivor rats. **J. Neuroimmunol.** 25, 145-7.

Comim, C.M.; Constantino, L.C.; Barichello, T.; Streck, E.L.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2009c). Cognitive Impairment in the Septic Brain. *Curr Neurovasc Res.* **Artigo Aceito.**

Correll, G.E.; Futter, G.E. (2006). Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose (subanesthetic) ketamine infusions. **Pain Medic** 7, 92-5.

Cotter, D.; Mackay, D.; Landau, S.; Kerwin, R.; Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. **Arch Gen Psych** 58, 545–553.

Dinarello, C.A. (2004). Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. **Journal of Endotoxin Research** 10:201–222. 2004.

El-Mallakh R.S. (1993) The Na,K-ATPase hypothesis for bipolar disorder: Implications of normal development. **J. Child Adolesc Psychopharmacol.** 145-151.

El-Mallakh R.S. (1983) The Na,K-ATPase hypothesis for manicdepression.I. General considerations. **Med. Hypoth** 12, 253-268.

El-Mallakh, R.S.; Decker, S.; Morris, M.; Li, X-P; O'malley, H.; El-Marsi, A.; Levy, R.S. (2006) Efficacy of olanzapine and haloperidol in an animal model of mania; **Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry.** 30, 1261-1264.

El-Mallakh, R.S.; El-Marsi, M.A.; O'Malley, H.; Li, X-P; Decker, S; Levy, RS. (2003) Intracerebroventricular administration of ouabain as a model of mania in rats. **Bipolar Disord** 5, 362-365.

Ferguson, J.M.; Singleton, R.N. (2007). An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. **Clin Neuropharmacol** 30, 139-144.

Francis, P.T.; Poynton, A.; Lowe, S.L.; Najlerahim, A.; Bridges, P.K.; Bartlett, J.R.; Rocter, A.W.; Bruton, C.J.; Bowen, D.M. (1989). Brain amino acid concentrations and Ca²⁺-dependent release in intractable depression assessed antemortem. **Brain Res.** 494, 315–324.

Frey, M.A.; Tsai, G.E.; Huggins, T.; Coyle, J.T.; Post, R.M. (2006). Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder. **Biol Psych.** 61,162–166.

Frey, B.N.; Andreazza, A.C.; Ceresér, K.M.M., Martins, M.R.; Valvassori, S.S.; Reus, G.Z.; Quevedo, J.; Kapczinski, F.(2006a) Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. **Life Sciences.** 79, 281-286.

Frey B.N.; Valvassori, S.S.; Reus, G.Z.; Martins, M.R.; Petronilho, F.C.; Bardini, K., B.A.; Dal-Pizzol, F.; Kapczinski, F.; Quevedo, J. (2006b) Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania **J. Psychiatr Neurosci.** 31, 326-332.

Frey, B.N.; Andreazza, A.C.; Rosa, A.R.; Martins, M.R.; Valvassori, S.S.; Reus, G.Z.; Hatch, J.P.; Quevedo, J.; Kapczinski, F. (2006c) Lithium increases nerve growth factor levels in the rat hippocampus in an animal model of mania. **Behav Pharmacol.** 17, 311-318.

Garcia, L.S.B.; Comim, C.M.; Valvassori, S.S.; Réus, G.Z.; Stertz, L.; Kapczinski, F.; Gavioli, E.C.; Quevedo, J. (2009). Ketamine treatment reverses behavioral and physiological alterations induced by chronic mild stress in rats. **Progress Neuropsychopharmacol Biol Psych.** 30, 450-455.

Garcia, L.S.; Comim, C.M.; Valvassori, S.S.; Réus, G.Z.; Barbosa, L.M.; Andreazza, A.C.; Stertz, L.; Fries, G.R.; Gavioli, E.C.; Kapczinski, F.; Quevedo, J. (2008a). Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming

test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Progress Neuropsychopharmacol Biol Psych** 32, 104-4.

Garcia, L.S.; Comim, C.M.; Valvassori, S.S.; Réus, G.Z.; Andreazza, A.C.; Stertz, L.; Fries, G.R.; Gavioli, C.G.; Kapczinski, F.; Quevedo, J. (2008b). Chronic Administration of Ketamine Elicits Antidepressant-Like Effects in Rats without Affecting Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 103, 502-506.

Goodwin, F.K.; Jamison, K.R. (1990). **Manic-Depressive Illness**. New York, Oxford University Press.

Henion, J.P.; El-Marsi, M.A.; O'Malley, H.; El-Mallach, R.S. (2003) Evaluation of neuroprotection by lithium and valproic acid against ouabai-induced cell damage. **Bipolar Disord** 4, 201-206.

Hirota, K.; Lambert, D.J. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. **British J. Anaesthesia**. 77, 441–444.

Hopkins, R.O.; Jackson, J.C. (2005). Long-term Neurocognitive Function After Critical Illness. **Chest** 130, 869–878.

Hopkins, R.O.; Weaver, L.K.; Pope, D.; Orme, J.F.; Bigler, E.D.; Larson-Lohr, V (1999). Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. **Am J Respir Crit Care Med** 160, 50–56.

Hopkins, R.O.; Gale, S.D.; Weaver, L.K. (2006). Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. **Brain Inj** 20, 263–271

Jackson, J.C.; Gordon S.M.; Ely E.W.; Burger C.; Hopkins R.O. (2004). Research issues in the evaluation of cognitive impairment in intensive care unit survivors. **Intensive Care Med** 30, 2009-2016.

Judd, L.L.; Akiskal, H.S.; Schettler, P.J.; Coryell, W.; Endicott, J.; Maser, J.D.; Solomon, D.A.; Leon, A.C.; Keller, M.B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. **Arch Gen Psychiatry** 60 261-269.

Karolewicz, B.; Stockmeier, C.A.; Ordway, G.A. (2005). Elevated levels of the NR2C subunit of the NMDA receptor in the locus coeruleus in depression. **Neuropsychopharmacol.** 30, 1557-1567.

Kato, T.; Kato, N. (2002). Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. **Bipolar Disord.** 2, 180-190.

Kuloglu, M.; Ustundag, B.; Atmaca, M. et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Cell Biochem Funct.** (2002) 20, 171-175.

Lees, G.J. e Leong, W. (1995) The sodium-potassium ATPase inhibitor ouabain is neurotoxic in the rat substantia nigra and striatum. **Neurosci Lett.** 10, 113-116.

Levine, J.; Panchalingam, K.; Rapoport, A.; Gershon, S.; McClure, R.J.; Pettegrew, J.W. (2000). Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. **Biol Psych.** 47, 586–593.

Li, R.; El-Mallakh, R.S.; Harrison, L.T.; Changaris, D.G.; Levy, R.S. (1997). Lithium prevents ouabain-induced behavioral changes: towards an animal model for maniac depression. **Mol Chem Neuropathol.** 31, 65–72.

Licinio J.; Wong M. (1997). Interleukin 1 receptor antagonist gene expression in rat pituitary in the systemic inflammatory response syndrome: pathophysiological implications. **Molecular Psychiatry** 2, 99–103.

Maeng, S.; Zarate, C.A. JR. (2007). The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. **Curr Psych Rep.** 9, 467-74.

Maier C.M.; Ahern K.; Cheng M.L.; Lee J.E.; Yenari M.A.; Steinberg G.K. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. **Stroke** 29:2171-80. 1998.

Martin, D.; Lodge, D (1985). Ketamine acts as a non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist on frog spinal cord in vitro. **Neuropharmacol** 24, 999-1003.

Martin, G.S.; Mannino, D.M.; Eaton, S.; Moss, M. (2000). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med** 348, 1546–1554.

Mastronardi, C.A.; Yu, W.H.; Rettori, V.; McCann, S. (2000). Lipopolysaccharide-induced leptin release is not mediated by nitric oxide, but is blocked by dexamethasone. **Neuroimmunomodulation** 8, 91–97.

Mastronardi, C.A.; Yu, W.H.; Srivastava, V.K.; Dees, W.L.; McCann, S.M. (2001). Lipopolysaccharide-induced leptin release is neurally controlled. **Proc Natl Acad Sci U S A** 98:14720–14725. 2001.

Mastronardi, C.A.; Srivastava, V.; Yu, W.H.; Les, Dees, W.; McCann, S.M. (2005). Lipopolysaccharide-induced leptin synthesis and release are differentially controlled by alpha-melanocyte-stimulating hormone. **Neuroimmunomodulation** 12,182–188. 2005.

Mauri, M.C.; Ferrara, A.; Boscat, L.; Bravin, S.; Zamberlan, F.; Alecci, M.; Invernizzi, G. (1998). Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. **Neuropsychobiology.** 37, 124–129.

Mitani, H.; Shirayama, Y.; Yamada, T.; Maeda, K.; Ashby, C.R. JR.; Kawahara, R. (2006). Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. **Progress Neuropsychopharmacol Biol Psych** 30, 1155–1158.

Moutsimilli, L.; Farley, S.; Dumas, S.; El Mestikawy, S.; Giros, B.; Tzavara, E.T. (2005). Selective cortical VGLUT1 increase as a marker for antidepressant activity. **Neuropharmacol.** 49, 890–900.

Murray, C.J.; Lopez, A.D. (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. **Lancet.** 349, 1436-42.

Nemeroff, C.B.; Owens, M.J. (2002). Treatment of mood disorders. **Nature Neurosc.** 5, 1068-1070.

Nowak, G.; Legutko, B.; Skolnick, P.; Popik, P. (1998). Adaptation of cortical NMDA receptors by chronic treatment with specific serotonin reuptake inhibitors. **Euro Pharmacol.** 342, 367–370.

Ozcan, M.E.; Gulec, M.; Ozerol (2004). Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. **Int Clin Psychopharmacol.** 19, 89-95.

Papadopoulos, M.C.; Davies, D.C.; Moss, R.F.; Tighe, D.; Bennett, E. (2000). Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. **Crit Care Med** 28, 3019-3024.

Pilc, A.; Chaki, S.; Nowak, G.; Witkin, J.M. (2008). Mood disorders: Regulation by metabotropic glutamate Receptors. **Biochemical pharmacol.** 75, 997 – 1006.

Pittenger, C.; Duman, R.S. (2008). Stress, depression and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacol.** 33, 88-109.

Riegel, R.E.; Valvassori, S.S.; Elias, G.; Réus, G.Z.; Steckert, A.V.; de Souza, B.; Petronilho, F.; Gavioli, E.C.; Dal-Pizzol, F.; Quevedo, J. (2009). Animal model of

mania induced by ouabain: Evidence of oxidative stress in submitochondrial particles of the rat brain. *Neurochem Int.* **Artigo Aceito.**

Rogóz, Z.; Skuza, G.; Maj, J.; Danysz, W. (2002). Synergistic effect of uncompetitive NMDA receptor antagonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Neuropharmacol* 42, 1024-30.

Sanacora, G.; Zarate, C.A.; Krystal, J.H.; Manji, H.K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature rev.* 7, 426-437.

Sattler, R.; Rothstein, J.D. (2007). Targeting an old mechanism in a new disease – protection of glutamatergic dysfunction in depression. *Biological Psych.* 61, 137-138.

Schiffer, H.H.; Heinemann, S.F. (2007). Association of the human kainate receptor GluR7 gene GRIK3 with recurrent major depressive disorder. *Neuropsychiatric Genetics.* 144, 20–26.

Shaltiel, G.; Guang, C.; Husseini, K.; Manji, H.K. (2007) Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Curr Opin Pharm.* 7, 22–26.

Sharshar, T.; Gray, F.; Lorin de la Grandmaison, G.; Hopkinson, N.S.; Ross, E.; Dorandeu, A.; Orlikowski, D.; Raphael, J-C.; Gajdos, P.; Annane, D. (2003). Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 362, 1799-1805.

Sharshar, T.; Annane, D.; Grandmaison, G. de la; Brouland, J.P.; Hopkinson, N.S.; Gray F. (2004). The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 14, 21-33. 2004

Skuza, G.; Rogóz, Z. (2003). Sigma1 receptor antagonists attenuate antidepressant-like effect induced by co-administration of 1, 3 di-o-tolylguanidine (DTG) and memantine in the forced swimming test in rats. *Polish J. Pharmacol.* 55, 1149 -52.

Sprung, C.L.; Peduzzi, P.N.; Shatney, C.H.; Schein, R.M.; Wilson, M.F.; Sheagren, J.N.; Hinshaw, L.B. (1990). Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. **Crit Care Med** 18:801–806.

Stoll, L.; Seguin, S.; Gentile, L. (2007). Tricyclic antidepressants, but not the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine, bind to the S1S2 domain of AMPA receptors. **Arch Biochem Biophys**. 458, 213–219.

Suchyta, M.R.; Hopkins, R.O.; White, J. (2004). The incidence of cognitive dysfunction after ARDS. **Am J Respir Crit Care Med** 169:A18. 2004

Takala, A.; Nupponen, I.; Kylänpää-Bäck, M.L.; Repo, H. (2002). Markers of inflammation in sepsis. **Ann med** 34:614-23.

Tuon, L.; Comim, C.M.; Antunes, M.M.; Constantino, L.S.; Machado, R.A.; Izquierdo, I.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2007). Imipramine reverses the depressive symptoms in sepsis survivor rats. **Intensive Care Med** 33, 2165-7

Tuon, L.; Comim, C.M.; Petronilho, F.; Barichello, T.; Izquierdo, I.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2008). Time-dependent behavioral recovery after sepsis in rats. **Intensive Care Med** 34,1724-31.

Tuon, L.; Comim, C.M.; Petronilho, F.; Barichello, T.; Izquierdo, I.; Quevedo, J.; Dal-Pizzol, F. (2008). Memory-enhancing treatments reverse the impairment of inhibitory avoidance retention in sepsis-surviving rats. **Crit Care** 12, R133.

Walz, J.C.; Frey, B.N.; Andrezza, A.C.; Cerecer, K.M.; Cacilhas, A.A.; Valvassori, S.S.; Quevedo, J.; Kapczinski, F. (2008) Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. **J Psychiatr Res** 42, 416-421.

Witkin, J.M.; Marek, G.J.; Johnson, B.G.; Schoepp, D.D. (2007). Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. **CNS Neurol Disorders Drug Targets**. 6, 87–100.

Vandijck, D.; Decruyenaere, J.M.; Blot, S.I. (2006). The value of sepsis definitions in daily ICU-practice. **Acta Clin Belg** 5,220-6.

Yilmaz, A.; Schulz, D.; Aksoy, A.; Canbeyli, R. (2002). Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. **Pharmacol biochem behav** 71, 349–52.

Young, G.B.; Bolton, C.F.; Austin, T.W.; Archibald, Y.M.; Gonder, J.; Wells, G.A. (1990). The encephalopathy associated with septic illness. **Clin Invest Med** 13, 297–304.

Zarate, C.A. JR.; Singh, J.B.; Carlson, P.J.; Brutsche, N.E.; Ameli, R.; Luckenbaugh, D.A.; Charney, D.S.; Manji, H.K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. **Arch General Psych**. 63, 856-864.

Zarate, C.A. JR.; Singh, J.; Manji, H.K. (2006) Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. **Biol Psychiatry** 59, 1006-1020.

Zarate, C.A.; Manji, H.K. (2008). The role of AMPA receptor modulation in the treatment of neuropsychiatric diseases. **Clinical experimental neurology**. 211, 7-10.

Zarate, C.A.; Quiroz, J.; Payne, J.; Manji, H.K. (2002). Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. **Psychopharmacol**. 36, 35