

LEONE BÁRBARA DEOLA GONÇALVES DA SILVA

**TRATAMENTO ÚNICO COM DOSE BAIXA DE MIFEPRISTONA NO PERÍODO
NEONATAL INDUZ COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO**

CURITIBA

2013

LEONE BÁRBARA DEOLA GONÇALVES DA SILVA

**TRATAMENTO ÚNICO COM DOSE BAIXA DE MIFEPRISTONA NO PERÍODO
NEONATAL INDUZ COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Andreatini


CURITIBA

2013



1 **ATA DO JULGAMENTO DA 82ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

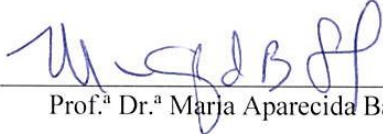
2 Ao vigésimo quarto dia do mês de janeiro do ano de dois mil e treze, às nove horas,
3 no Anfiteatro nº 03 do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná,
4 reuniu-se a Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado de autoria da pós-
5 graduanda em Farmacologia **LEONE DEOLA GONÇALVES DA SILVA**, intitulada:
6 “MIFEPRISTONA NEONATAL COMO MODELO DE MANIA”, sob orientação do
7 Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter e composta pelos professores: Prof. Dr. Paulo Roberto
8 Dalsenter (Presidente - Farmacologia - UFPR); Marcelo Machado Ferro (Farmacologia –
9 UEPG) e Prof.ª Dr.ª Maria Aparecida Barbato Frazão Vital (Farmacologia - UFPR). A
10 Banca Examinadora iniciou os trabalhos. A candidata teve quarenta e cinco minutos para
11 expor oralmente seu trabalho, sendo em seguida arguida durante trinta minutos por cada
12 um dos membros da Banca, e tendo trinta minutos para responder a cada uma das
13 arguições. No final a Comissão Examinadora emitiu o seguinte parecer:
14 APROVADA. De acordo com o Regimento Interno do Programa de Pós-
15 Graduação em Farmacologia, a pós-graduanda foi aprovada. Para a publicação o trabalho
16 deverá sofrer as modificações sugeridas, que serão conferidas pelo seu orientador. Nada
17 mais havendo a tratar, o Presidente deu por encerrada a sessão, da qual foi lavrada a
18 presente ata, que será assinada pelo Presidente e pelos demais Membros da Banca
19 Examinadora, em Curitiba, 24 de janeiro de 2013.



Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter (Presidente - Farmacologia - UFPR)



Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro (Fisiologia – UEPG)



Prof.ª Dr.ª Maria Aparecida Barbato Frazão Vital (Farmacologia - UFPR)




Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia




PARECER

A Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado “MIFEPRISTONA NEONATAL COMO MODELO DE MANIA”, de autoria da pós-graduanda **LEONE DEOLA GONÇALVES DA SILVA**, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter, e composta pelos professores: Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter (Presidente - Farmacologia - UFPR); Marcelo Machado Ferro (Farmacologia – UEPG) e Prof.^a Dr.^a Maria Aparecida Barbato Frazão Vital (Farmacologia - UFPR), reuniu-se e, de acordo com o Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, a pós-graduanda foi APROVADA. Para a devida publicação o trabalho deverá sofrer as modificações sugeridas, que serão conferidas pelo seu orientador. Em Curitiba, 24 de janeiro de 2013.



Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter (Presidente - Farmacologia - UFPR)



Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro (Fisiologia – UEPG)



Prof.^a Dr.^a Maria Aparecida Barbato Frazão Vital (Farmacologia - UFPR)

***Dedico este trabalho a minha mãe, Leoni,
sem a qual, literalmente, eu não existiria, e
cuja determinação e força sempre me
serviram de exemplo. E ao meu pai,
Eurico, que ficaria orgulhoso por me ver
conquistar mais essa vitória.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por seu amor incondicional, por sempre me escutar e abençoar cada dia da minha vida. Hoje, venho agradecer por essa vitória conquistada. Quando pedi para que, se fosse segundo meu mérito, eu conseguisse entrar no mestrado e fazer um bom trabalho. Não sei se consegui fazê-lo, mas agradeço pela oportunidade.

Ao prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter, por ter permitido que eu fizesse parte de seu grupo de pesquisas e aprendesse muito durante o período do mestrado.

Ao prof. Dr. Roberto Andreatini, por me permitir trabalhar com este projeto e aprender sobre este assunto. Obrigada também por me orientar neste trabalho, uma vez que eu não fazia muita ideia de onde estava me metendo.

À minha mãe, por me incentivar sempre a crescer como pessoa e profissional. Por ter lutado tanto para que eu e minha irmã nos tornássemos pessoas boas e guerreiras. Posso não ser sempre a melhor filha, mas com certeza você é sempre a melhor mãe.

À Nina, por ser uma companheira incrível, por aguentar meus surtos de estresse e mau humor. Por sempre me animar e fazer eu acreditar que nunca era o fim do mundo.

Agradeço à prof. Dra. Rosana Nogueira de Moraes e à Katlyn Meyer, pelo auxílio nas dosagens de corticosterona.

À todas as pessoas que não sabem como são importantes para o desenvolvimento de nosso trabalho, como os funcionários do Departamento de Farmacologia e do Biotério do Setor de Ciências Biológicas, que fazem o sistema funcionar.

E, por fim, à CAPES, pelo auxílio financeiro.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1-	GANHO DE MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS DURANTE 168 DIAS DE VIDA.....	29
GRÁFICO 2-	EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO TESTE DE LOCOMOÇÃO EM CAMPO ABERTO REALIZADO AOS 100 DIAS DE VIDA.....	31
GRÁFICO 3-	EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO TESTE DE PREFERÊNCIA POR SACAROSE REALIZADO AOS 100 DIAS DE VIDA E SETE DIAS APÓS.....	32
GRÁFICO 4-	TESTE DE LOCOMOÇÃO EM CAMPO ABERTO NA SEGUNDA ETAPA DOS EXPERIMENTOS.....	34
GRÁFICO 5-	EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO TESTE DE PREFERÊNCIA POR SACAROSE REALIZADO NA SEGUNDA ETAPA DE TESTES.....	35
GRÁFICO 6-	NÍVEIS HORMONAIIS DE CORTICOSTERONA EM PLASMA DE ANIMAIS NO DIA DA MORTE.....	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	EFEITOS DA MIFEPRISTONA NA MASSA ABSOLUTA E	30
	RELATIVA DOS ÓRGÃOS.....	

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	EIXO HPA	14
FIGURA 2-	ESTRUTURA QUÍMICA DA MIFEPRISTONA	17

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Por cento
®	Marca registrada
µl	Microlitro
5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AMPC	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
ANOVA	<i>Analysis of Variancy</i> – análise de variância
ATP	Adenosina trifosfato
AVP	Arginina vasopressina
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CaM	Calmodulina
CaMK	Proteínas quinases dependentes de cálcio/calmodulina
cm	Centímetro
CPF	Córtex Pré-Frontal
CV	Coeficiente de Variação
d0	Dia 0 de prenhez
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
Dex/CRH	Dexametasona combinada ao CRH
DSM-IV	<i>Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
ECT	Eletroconvulsoterapia
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i> - enzima imunoensaio
GABA	Ácido gama aminobutírico
GR	Receptores glicocorticoides
h	horas

HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IP ₃	Inositol-1,4,5-trifosfato
M100	Mifepristona 100µg
M20	Mifepristona 20µg
M200	Mifepristona 200µg
ml	Mililitro
MR	Receptores mineralocorticoides
Nº	Número
n	Número de animais
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
°C	Graus celsius
p	Nível de significância estatística
pg	Picograma
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PIP ₂	Fosfatidilinositol
PKA	Proteína quinase dependente de AMPc
PKC	Proteína quinase C
PLC	Fosfolipase C
pnd1	1º dia pós-natal
pnd21	21º dia pós-natal
SNC	Sistema Nervoso Central
TBH	Transtorno Bipolar de Humor
TPG	Término precoce da gravidez

LISTA DE SIGLAS

FDA *Food and Drug Administration*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	01
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	03
2.1	TRANSTORNO BIPOLAR DE HUMOR.....	03
2.1.1	Tratamento.....	07
2.2	TEORIAS ETIOPATOGÊNICAS.....	08
2.2.1	Eixo HPA.....	14
2.3	MIFEPRISTONA.....	17
3	JUSTIFICATIVA	19
4	OBJETIVOS	20
4.1	OBJETIVO GERAL.....	20
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	20
5	MATERIAIS E MÉTODOS	21
5.1	ANIMAIS.....	21
5.2	ACASALAMENTOS.....	21
5.3	SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS.....	22
5.4	DESENHO EXPERIMENTAL	22
5.5	EXPERIMENTO.....	23
5.5.1	Primeira etapa de testes comportamentais	23
5.5.1.1	Teste de campo aberto.....	23
5.5.1.2	Teste de preferência por sacarose.....	24

5.5.2	Segunda etapa de testes comportamentais adulta.....	24
5.5.2.1	Estresse agudo induzido por imobilização.....	25
5.5.2.2	Teste de preferência por sacarose.....	25
5.5.2.3	Teste de campo aberto.....	25
5.5.2.4	Determinação da massa absoluta e relativa dos órgãos.....	25
5.5.2.5	Dosagem dos níveis hormonais de corticosterona.....	26
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
6	RESULTADOS.....	29
6.1	AVALIAÇÃO DA MASSA CORPORAL.....	29
6.1.1	Massa corporal durante o desenvolvimento.....	29
6.2	MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS.....	30
6.3	PRIMEIRA ETAPA DE TESTES COMPORTAMENTAIS.....	31
6.3.1	Teste de campo aberto.....	31
6.3.2	Teste de preferência por sacarose.....	32
6.4	SEGUNDA ETAPA DE TESTES COMPORTAMENTAIS.....	33
6.4.1	Teste de campo aberto.....	33
6.4.2	Teste de preferência por sacarose.....	35
6.4.3	Dosagem dos níveis hormonais de corticosterona.....	36
7	DISCUSSÃO.....	37
8	CONCLUSÃO.....	41
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

Resumo

Transtorno Bipolar de Humor está entre as seis condições médicas mais incapacitantes no mundo e é considerada a terceira causa de morte entre pessoas de 15 a 24 anos de idade. Contudo, a falta de medicamentos adequados e modelos animais apropriados torna difícil o entendimento da sua etiopatogenia. Portanto, se faz necessário o estudo de modelos que melhor mimetizem episódios maníacos a fim de estudar drogas que são mais eficientes em um grupo maior de pessoas. O presente estudo objetivou avaliar o efeito do tratamento neonatal com uma única dose de Mifepristona (20, 100 ou 200 µg, s.c.) no comportamento adulto. Na primeira etapa (100 dias de idade), foi analisada a locomoção dos animais testados através do teste de campo aberto, e também foi realizado o teste de preferência a sacarose. O grupo 20 µg mostrou diminuição estatisticamente significativa na locomoção quando comparado ao grupo controle. Na segunda etapa (168 dias de idade), ambos os testes foram realizados novamente, após os animais serem expostos ao estresse agudo induzido por imobilização. Quando os resultados da segunda etapa foram comparados ao da primeira etapa, o grupo 20 µg mostrou diminuição estatisticamente significativa na preferência à sacarose. A menor dose utilizada nos experimentos foi capaz de induzir um comportamento tipo-depressivo, e nenhuma das outras doses testadas foi capaz de mimetizar um comportamento tipo-maníaco.

Palavras-Chave: Transtorno Bipolar, Modelo animal, Mifepristona, Mania, Depressão

Abstract

Bipolar Disorder is among the six most disabling medical conditions in the world and is considered the third cause of death for people between 15-24 years old. However, the lack of appropriated medicines and animal models make it difficult to understand its physiopathology. Thus, it is necessary to study models which best mimic manic episodes in order to study drugs that are more efficient for the treatment of this disorder. The present study was designed to evaluate the effects of a single-neonatal treatment of Mifepristone (20, 100 or 200 µg, s.c.), on the behavior in adulthood Wistar rats. In the first stage (100 days old), locomotion was analyzed using the open field test, and was also performed a sucrose preference test. The 20 µg group showed statistically significant decrease in locomotion when compared to the control group. In the second stage (168 days old), both tests were performed again, after acute stress induced by immobilization. When the results of the second stage were compared to the first stage, the 20 µg group showed statistically significant decrease in sucrose preference. The lower dose used in the experiments was able to induce a depressive-like behavior, and none of the other doses tested was able to mimetize a maniac-like behavior.

Keywords: Bipolar disorder, Animal model, Mifepristone, Mania, Depression

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar de Humor (TBH) caracteriza-se pela alternância entre episódios maníacos e depressivos. Os pacientes com transtorno bipolar geralmente apresentam-se inicialmente com depressão, sendo difícil diferenciar entre transtorno bipolar e unipolar quando há ausência de sintomas de mania (EMILIEN *et al.*, 2007).

O TBH é uma das doenças psiquiátricas mais frequentemente diagnosticadas, proporcionando diminuição da qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, além de apresentar alto custo, tanto a nível médico como social (PEELE *et al.*, 2003; NIVOLI *et al.*, 2011).

O uso de medicamentos como lítio, valproato, carbamazepina e lamotrigina no tratamento do TBH já é bem estabelecido. Além desses, podem ser utilizados clorpromazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, entre outros (NIVOLI *et al.*, 2011). No entanto, apesar dos avanços na farmacologia, existe um alto índice de transtornos de humor resistentes a tratamento, e com isso os pacientes acabam apresentando não aderência ao tratamento (MACHADO-VIEIRA e SOARES, 2007). Além disso, os modelos animais para investigar o TBH não esclarecem a fisiopatologia da doença, uma vez que é muito difícil mimetizar a ciclagem entre episódios maníacos e depressivos. Apesar de haver diversos modelos voltados ao estudo da depressão, os modelos voltados ao estudo da mania são bastante escassos. Assim, não há bases suficientes para o estudo de drogas que sejam mais eficientes para o tratamento e manutenção da fase maníaca, bem como do transtorno. Mesmo quando são “adequadamente tratados” uma alta porcentagem de pacientes permanece sintomática (POST *et al.*, 2003; DENNEHY *et al.*, 2005).

Apesar de haver diversas hipóteses a cerca da fisiopatologia do TBH, um estudo publicado por WATSON *et al.* (2004), mostrou que pacientes com transtorno bipolar respondem ao teste de supressão com a dexametasona combinada ao hormônio liberador de corticotropina (Dex/CRH), o que pode significar o envolvimento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) na patofisiologia da doença. LINKOWSKI *et al.* (1994), demonstraram que pacientes com mania apresentavam aumento nos níveis de cortisol durante o período noturno.

Conforme FLORES *et al.* (2005), em um estudo com 30 pacientes com depressão maior psicótica, a utilização de mifepristona, um antagonista de receptores glicocorticoides e progesterona, promoveu melhora no quadro clínico desses pacientes, bem como aumento dos níveis de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A melhora no quadro de depressão também foi observada em outros estudos como o de DEBATTISTA *et al.* (2006), onde foram estudados 221 pacientes, e de BELANOFF *et al.* (2001), onde foram testados 5 pacientes. Além disso, estudos (DABAN *et al.*, 2005) apontam que, em questão de horas, o número de receptores de glicocorticoides está rapidamente aumentado após a administração de mifepristona, o que pode promover a restauração do *feedback* e do funcionamento do eixo HPA.

Assim, a falta de medicamentos mais eficazes, bem como a falta de estudos relacionando a disfunção do eixo HPA no TBH, tornou-se interessante e necessária a investigação desta hipótese a fim de avaliar se haveria alguma outra alteração no comportamento de ratos Wistar adultos ao utilizar mifepristona durante o período neonatal.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TRANSTORNO BIPOLAR DE HUMOR

O TBH está entre as seis condições médicas mais incapacitantes do mundo (FERRARI *et al.*, 2010), sendo 1 a 3% da população acometida por essa patologia (WEISSMAN *et al.*, 1996; EL-MALLAKH, 1997; MÜLLER-OERLINGHAUSEN *et al.*, 2002). Além disso, foi considerado por SHASTRY (2005) a terceira causa de morte na faixa etária dos 15 aos 24 anos.

Esse transtorno tem sido associado com aumento do risco de morbidade, comorbidade psiquiátrica e mortalidade (BALDESSARINI e TONDO, 2003; OSBY *et al.*, 2001), e o risco de suicídio é em torno de 15% quando não tratado, sendo que um terço dos pacientes admite ter realizado, pelo menos, uma tentativa de suicídio (MÜLLER-OERLINGHAUSEN *et al.*, 2002; MCINTYRE *et al.*, 2008).

O TBH é caracterizado por recorrentes mudanças de humor que incluem episódios de mania, depressão, e mistos (MANNING *et al.*, 1997; MACHADO-VEIRA *et al.*, 2004). Estas mudanças de humor vão desde oscilações discretas, como as que ocorrem nos períodos subsindrômicos e eutímicos, até exacerbações dos sintomas, que ocorrem na fase aguda da doença (JUDD *et al.*, 2002). A eutimia é definida por muitos autores como o período de remissão da doença, entretanto, idealmente, seria o período no qual o paciente não estaria apenas sem apresentar sintomas, mas sim reintegrado funcionalmente em suas atividades de rotina (SOUZA, 2005).

A mania e a depressão são vistas como polos opostos, porém alguns pacientes maníacos apresentam também sintomas depressivos proeminentes (GOODWIN e JAMISON, 1990). O diagnóstico baseado no DSM-IV (*Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed.) requer depressão maior completa associada à mania. Assim, a presença simultânea de cinco sintomas depressivos com sintomas maníacos é necessária para o diagnóstico da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

O termo mania, do grego “*loucura*”, e do latim “*loucura, obsessão*”, na neurociência é equivalente à euforia, irritabilidade e aumento de atividade, sendo estes sintomas considerados o núcleo central desse transtorno (CASSIDY *et al.*, 1998).

Além disso, um dos critérios da mania é o humor elevado e irritabilidade. O humor elevado é sintoma apenas da mania e hipomania, porém a irritabilidade também é comumente vista nos episódios depressivos do TBH (UNUTZER, SIMON e PABINIAK, 1998; DECKERSBACH *et al.*, 2004). Apesar da elevação do humor ser enfatizada por vários autores, existem processos motores e cognitivos que também são importantes na patologia (YATHAM e MAJ, 2010).

Para que um episódio seja definido como maníaco deve haver uma elevação persistente do humor (humor eufórico ou irritável), acompanhado por pelo menos 3 dos seguintes sintomas (quatro se humor irritável): taquilalia (aumento na velocidade da fala) ou pressão por falar, euforia, irritabilidade, aumento da autoconfiança ou grandiosidade, diminuição da necessidade do sono, sensação intensa de prazer, imprudência, energia excessiva, pensamento acelerado ou fuga de ideias, distratibilidade, agitação psicomotora, aumento da atividade sexual, por pelo menos um período de uma semana. Além disso, deve haver prejuízo significativo no âmbito familiar, social ou ocupacional; ou necessidade de hospitalização; ou ter presença de sintomas psicóticos (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2004). Pelo menos 5% da população geral já apresentaram mania ou hipomania (MORENO, 2004; ANGST *et al.*, 2003).

Já no período depressivo, geralmente o paciente apresenta alguns dos seguintes sintomas por pelo menos duas semanas: humor depressivo, caracterizado por angústia, tristeza, desesperança e desânimo, dificuldades de concentração e pensamentos de cunho negativo, incapacidade de sentir alegria ou prazer, redução da energia, agitação psicomotora ou, ao contrário, lentificação, podendo ocorrer ideação suicida e/ou sintomas psicóticos, além de alterações de apetite e do sono (DSM-IV).

Em 1901, WEYGANDT sugeriu dividir os episódios maníaco-depressivos em maníacos, depressivos e estados mistos. Essa divisão também foi sugerida mais tarde por KRAEPELIN (1921), que, além disso, postulou pelo menos seis subtipos de mania (depressiva ou ansiosa, depressão animada, mania com pobreza de pensamentos, estupor maníaco, depressão com fuga de ideias, e mania inibida).

No entanto, de forma geral, de acordo com a intensidade dos sintomas, o TBH pode ser dividido em tipo dois subtipos, I e II (Liu *et al*, 2010). O TBH do subtipo I apresenta episódio maníaco, com presença ou não de episódios anteriores de depressão maior, ou seja, geralmente a doença se inicia com um episódio maníaco, podendo apresentar ou não episódios de depressão, porém há pacientes em que o transtorno começa com um misto entre depressão e mania (AKISKAL e PINTO, 1999). O subtipo II é caracterizado pela presença de episódio hipomaníaco, que é similar ao episódio maníaco, porém menos acentuado, com a presença de pelo menos um episódio de depressão maior (BELMAKER, 2004; LIU *et al.*, 2010). Os episódios de hipomania tem duração de pelo menos quatro dias, sem causar prejuízos acentuados (AKISKAL e PINTO, 1999).

Outra diferença básica é que em pacientes bipolares do subtipo I é comum a ocorrência de episódios psicóticos, ausentes na hipomania (BELMAKER, 2004). Muitas vezes esses episódios psicóticos são tão graves que se faz necessária internação, o que originalmente era utilizado para distinguir o TBH subtipo I do TBH subtipo II (FIEVE e DUNNER, 1975). Estes episódios teriam um período de duração entre 4 e 13 meses, sendo que o episódio depressivo é sempre maior que o episódio maníaco/hipomaníaco.

Contudo, não se deve supor que o transtorno bipolar subtipo II seja mais brando que o subtipo I, embora a hipomania por definição seja menos severa que a mania. A qualidade de vida e a função social dos indivíduos com transtorno do subtipo II são semelhantes aos indivíduos com transtorno do subtipo I (KAY *et al.*, 2002).

Existe ainda uma terceira classificação, a ciclotimia, que é caracterizada pela presença de um quadro misto de depressão e hipomania. Porém, ocorre de forma mais branda, não se encaixando no diagnóstico de TBH, fazendo com que os pacientes não procurem cuidados médicos. Deve haver duração mínima de dois anos, e não pode ocorrer período de remissão maior que dois meses por vez (AKISKAL e PINTO, 1999; YATHAM e MAJ, 2010).

É difícil precisar o início da doença, uma vez que os métodos de diagnósticos podem variar, além de muitos pacientes serem diagnosticados erroneamente nas primeiras avaliações, frequentemente de depressão (LIMA *et al.*, 2005). A idade média de início dos quadros bipolares situa-se entre 15 e 30 anos, podendo ter início aos 18

anos no TBH subtipo I, e aos 22 anos no TBH subtipo II, embora alguns casos se iniciem ainda na adolescência e outros possam começar mais tardiamente (KAY *et al.*, 2002; LIMA *et al.*, 2005).

Não há diferença entre a prevalência entre homens e mulheres, bem como não houve diferença entre graus de escolaridade. Porém, pessoas casadas apresentaram prevalência menor da doença quando comparadas às pessoas solteiras ou divorciadas, o que pode refletir as consequências da doença, uma vez que é capaz de afetar a vida social do indivíduo (LIMA *et al.*, 2005). A associação positiva com o TBH também ocorre para condição socioeconômica, como desemprego ou baixa renda (MICHELON e VALLADA, 2005).

Além de as mulheres apresentarem início da doença 3 a 5 anos mais tardio que homens, parecem ter mais recaídas depressivas que maníacas, enquanto os homens apresentam, de maneira mais igual, os dois tipos de recaídas (ROY-BYRNE *et al.*, 1985; LEINBELUFT, 1997; ROBB *et al.*, 1998; KAY *et al.*, 2002). Além disso, no inverno e na primavera, o risco aumentado de depressão e internamentos é prevalente nas mulheres (FAEDDA, 1993; D'MELLO, *et al.*, 1995). Não se sabe ao certo o motivo disto, mas as hipóteses sugeridas variam desde aspectos culturais e psicológicos até os que envolvem os sistemas hormonais, como os esteroides gonadais ou o eixo tireoidiano (LEIBENLUFT, 1996).

As principais comorbidades em pacientes com TBH são o abuso de substâncias, transtornos de ansiedade e alimentares, nessa ordem (KESSLER *et al.*, 1997, ARNOLD, 2003). Também podem ocorrer transtornos de personalidade, de pânico, de ansiedade social, de estresse pós-traumático, bem como presença de outras doenças como o hipotireoidismo e obesidade. Um estudo realizado por MCELROY *et al.* (2001) apresentou que cerca de 30% dos pacientes com TBH apresentam também transtornos de ansiedade; 9%, transtorno de pânico; 13% transtorno de ansiedade social; e 8%, transtorno obsessivo-compulsivo. Embora afete os pacientes com TBH de forma geral, as mulheres apresentam maior prevalência de comorbidades (DIAS *et al.*, 2006), principalmente obesidade e hipotireoidismo (ARNOLD, 2003).

2.1.1 Tratamento

Tradicionalmente, devido a sua cronicidade, alta recorrência e severidade dos sintomas de humor, o tratamento do TBH é classificado como agudo ou de manutenção. Assim, tratam-se os episódios específicos de depressão aguda ou mania aguda, e também ocorre o tratamento contínuo para prevenção de novos episódios (KAY *et al.*, 2002; YATHAM *et al.*, 2005).

Os estados de mania são considerados emergências médicas e seu tratamento deve ser imediato. O uso isolado do lítio, valproato ou carbamazepina, embora efetivo, pode demorar para ter resultados, o que não é adequado para pacientes com mania aguda (BELMAKER, 2004). Portanto, em casos mais graves, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com antipsicóticos com adição dos estabilizadores de humor (BELMAKER, 2004; MORENO *et al.*, 2005)

Quando o paciente responde ao tratamento instituído na fase aguda, o tratamento normalmente se mantém apenas com a utilização de estabilizador de humor (SOUZA, 2005; GEDDES *et al.*, 2004; MACRITCHIE *et al.*, 2001). Deve-se dar preferência aos estabilizadores de humor como o lítio, valproato e carbamazepina, além dos antipsicóticos típicos como clorpromazina e haloperidol, e dos atípicos olanzapina e risperidona; por serem mais novos, há menos estudos com ziprasidona, quetiapina e aripiprazole (GOODWIN, 2003; MORENO, MORENO e RATZKE, 2005).

O tratamento da mania aguda com lítio, valproato, carbamazepina, e antipsicóticos atípicos tem mostrado grande progresso, entretanto muitos pacientes não toleram ou não respondem adequadamente a essas drogas (SOUZA, 2005; EVINS *et al.*, 2006;). Estima-se que cerca de 1/3 dos pacientes que sofrem de TBH retomam, após o início do tratamento farmacológico, completamente as suas funções sociais e ocupacionais (HUXLEY e BALDESSARINI, 2007). Pode-se observar que, embora os medicamentos de última geração possuam um melhor perfil de tolerabilidade e segurança que os medicamentos mais antigos, pouco se adicionou quanto à eficácia em relação aos primeiros medicamentos (CASTRÉN, 2005).

Dessa forma, esses tratamentos ainda necessitam de uso contínuo longo, e não corrigem a fisiopatologia da doença, não revertendo todos seus sinais e sintomas

(LUDTMANN *et al.*, 2001; MORENO *et al.*, 2005). Estima-se que 50% dos pacientes bipolares interrompam o tratamento pelo menos uma vez, enquanto 30% deles o fazem ao menos duas vezes (LINGAM e SCOTT, 2002). Além disso, os índices de recorrência e de resistência aos medicamentos de primeira linha são bastante elevados, e mesmo quando “adequadamente tratados” muitos pacientes ainda permanecem sintomáticos (POST *et al.*, 2003; DUNNEHY *et al.*, 2005).

Outra técnica, a eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser utilizada para tratamento de quadros de mania, bem como quadros mistos. A ECT deve ser considerada para pacientes graves ou resistentes a tratamento ou quando preferida pelo paciente, muito embora estudos adequadamente desenhados para prover suporte a esta prática ainda não estejam disponíveis (GOODWIN, 2003; MACEDO-SOARES *et al.*, 2004). Assim, são necessárias novas abordagens na farmacoterapia do TBH para descobrirem fármacos mais eficientes, porém a falta de modelos neurobiológicos ainda restringe o entendimento da fisiopatologia e patogênese da doença, e assim o desenvolvimento de tratamentos específicos para o TBH (ZARATE *et al.*, 2006; KATO *et al.*, 2007). Outras evidências intracelulares que podem estar envolvidos no TBH tem sido investigados (EINAT *et al.*, 2003; MANJI e CHEN, 2002), porém, desenvolver um modelo animal para o estudo do TBH é um desafio, uma vez que a alternância entre mania, depressão, eutímia e episódios mistos é difícil de se replicar de forma adequada (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2004).

2.2 TEORIAS ETIOPATOGÊNICAS

A complexidade da fisiopatologia do TBH ainda não permitiu o esclarecimento sobre a etiologia da doença. Contudo, há diversos estudos no intuito de se tentar conhecer melhor sua patogênese.

Uma das teorias mais conhecidas em relação a transtornos de humor sugere a presença de alterações na regulação dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e colinérgico. Essas aminas biogênicas estão presentes no sistema límbico, estão envolvidas na modulação de sono-vigília, apetite, funções endócrinas e de estados comportamentais, como irritabilidade e medo, e a alteração na sensibilidade

de seus receptores parece estar relacionado ao TBH (KAPCZINSKI *et al.*, 2004; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2005). Inicialmente, a hipótese estabelecida era de que a depressão e a mania resultariam de uma diminuição no transporte de transmissores no neurônio pré-sináptico e/ou nas vesículas sinápticas. Assim, tanto um déficit, como parece ocorrer na depressão, quanto um superfluxo de neurotransmissores, como parece ocorrer na mania, estaria relacionado às apresentações clínicas desse transtorno, porém modelos focados em um único transmissor ou neuromodulador não conseguem explicar a causa da doença (KAPCZINSKI *et al.*, 2004).

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor com um papel importante na regulação do humor, do sono, da atividade sexual, do apetite, das funções neuroendócrinas e da temperatura corporal, na sensibilidade à dor, na atividade motora, nas funções cognitivas, controle de impulsos, agressividade e tendências suicidas (SHIA e YATHAM, 2000; CUELLAR *et al.*, 2005). Assim, a desregulação destas atividades pode estar associada a algumas anormalidades e distúrbios do sono, achados frequentemente nos transtornos bipolares (ACKENHEIL, 2001). Corroborando com esses achados, avaliações *post-mortem* das zonas de recaptção de 5-HT no córtex pré-frontal revelam uma diminuição significativa nos níveis de 5-HT em doentes com TBH (CUELLAR *et al.*, 2005), bem como nos níveis de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) no córtex frontal e parietal, quando comparado com controles, fornecendo mais uma evidência para essa hipótese (YOUNG *et al.*, 1994; VAWTER *et al.*, 2000).

A dopamina (DA) é um neurotransmissor que atua tanto no Sistema Nervoso Central (SNC) quanto no Periférico. É responsável pelo controle do movimento, liberação de prolactina, estabilização do humor e da cognição por via dos neurônios dopaminérgicos, e está aumentada quando há privação do sono, e quando sua administração é repetida consecutivamente produz diminuição dos sintomas depressivos entre pacientes com TBH (BENEDETTI *et al.*, 2003). O fato de agonistas dopaminérgicos diretos, como a apomorfina, ou indiretos, como a anfetamina, mimetizarem episódios de mania ou hipomania são os achados mais consistentes em relação ao papel da DA na neurobiologia do TBH (SULTZER e CUMMINGS, 1989; PEET e PETERS, 1995; BLAZER, 2000; BRUNELLO e TASCEDDA, 2003).

A noradrenalina (NA) possui uma ação depressora sobre a atividade neuronal do córtex cerebral, e está localizado, essencialmente, no tronco cerebral e no hipotálamo estando envolvido na regulação do humor e na resposta da ansiedade (KAPCZINSKI, 2004). Assim, a gênese da mania estaria relacionada à função serotoninérgica central diminuída associada a uma função noradrenérgica aumentada (SHIAH e YATHAM, 2000). No entanto, a NA também é metabolizada periféricamente pelo sistema simpático, dificultando a caracterização desses achados como sendo provenientes do SNC (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2005).

O ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do SNC, modula a atividade de vários neurotransmissores, incluindo 5-HT, DA e NA, e também parece estar envolvido no TBH através da diminuição dos seus níveis em cérebro, líquido e plasma de pacientes bipolares (PETTY *et al.*, 1993; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2005). Além disso, agonistas do GABA possuem propriedades antidepressivas e antimaniacas (PETTY, 1995).

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC, parece ter sua disponibilidade aumentada em grande parte dos estudos com pacientes bipolares (MANSON *et al.*, 2000; BHAGWAGAR *et al.*, 2007). O ácido valproico, um dos medicamentos utilizados no tratamento do TBH, aumenta as concentrações de glutamato em cérebros de animais e culturas de neurônios, estimula a liberação do neurotransmissor no córtex cerebral de ratos e modula respostas fisiológicas mediadas por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores glutamatérgicos (LI *et al.*, 2002; LENOX e FRAZER, 2002) Quando é realizada a administração de antagonistas destes receptores, ocorrem efeitos antidepressivos, e a diminuição glutamatérgica parece estar relacionada também à mania, uma vez que o lítio, também utilizado no tratamento de TBH, aumenta as concentrações de glutamato na sinapse, seja por aumentar a liberação ou diminuir a recaptação (DIXON e HOKIN, 1998; LI *et al.*, 2002).

Atualmente, acredita-se que o que se apresentam alterados são os sistemas de comunicação entre os circuitos cerebrais reguladores de humor, e que antidepressivos e estabilizadores de humor ativem cascatas de sinalização que regulam a plasticidade e sobrevivência celular, melhorando gradativamente a transmissão da informação nesses circuitos cerebrais (CASTRÉN, 2005; COYLE e DUMAN, 2003). Essa alteração na

comunicação a nível de neurotransmissores está diretamente relacionada a anormalidades em rotas de sinalização intracelular (MANJI e LENOX, 2000; BEZCHLIBNYK e YOUNG, 2002).

Alguns achados em modelos animais sobre a ação regulatória do lítio em diversos subtipos de proteínas G (proteínas ligantes de GTP) fizeram com que surgisse o interesse por seu papel na fisiopatologia do TBH (AVISSAR *et al.*, 1988; MORK e GEISLER, 1989). As proteínas G são moléculas que traduzem o sinal de um receptor transmembrana a ela acoplado para os segundos mensageiros intracelulares. YOUNG *et al.* (1991;1993) demonstraram aumento dos níveis da proteína G estimulatória no córtex frontal, temporal e occipital de pacientes bipolares. Já foi evidenciado também o aumento da atividade da proteína G em leucócitos mononucleados de pacientes em estado maníaco (SCHREIBER *et al.*, 1991), e da atividade da proteína G estimulatória em leucócitos mononucleados de bipolares deprimidos sem medicação (SPLEISS *et al.*, 1998; YOUNG *et al.*, 1994), podendo também estar diminuídos no estado depressivo (AVISSAR *et al.*, 1997). De qualquer forma, esses achados sugerem, mesmo que ainda não esteja bem elucidado, que o funcionamento das proteínas G esteja envolvido na fisiopatologia do TBH.

Além da sinalização intracelular envolvendo a proteína G, existem evidências em estudos *post-mortem* e com células periféricas demonstrando aumento da atividade da adenilato ciclase, adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) e da proteína quinase dependente de AMPC (PKA) em pacientes com TBH (PEREZ *et al.*, 1995; CHANG, *et al.*, 2003), e estudos avaliando córtex frontal e temporal também confirmando o aumento da atividade da PKA em pacientes bipolares (HONG *et al.*, 1997; HASHIMOTO *et al.*, 2002). A adenilato ciclase é uma enzima que catalisa a formação do segundo mensageiro AMPC a partir da adenosina trifosfato (ATP). Por sua vez, o AMPC tem por função ativar outra enzima, a PKA, que regula canais iônicos, elementos do citoesqueleto e fatores de transcrição, além de integrar as alterações rápidas da neurotransmissão em mudanças neurobiológicas de longa duração (GOODMAN e GILMAN, 2010). Já a utilização de lítio, ácido valproico e carbamazepina apresenta ação regulatória nesta via de sinalização, bem como pacientes deprimidos apresentam diminuição da atividade da adenilato ciclase (AVISSAR *et al.*, 1996; 1997; EBSTEIN *et*

al., 1988; LENOX e FRAZER, 2002), o que em conjunto, permite sugerir que existe uma relação entre o aumento da atividade da via do AMPc-PKA e o TBH.

A ativação da proteína G também estimula a proteína efetora fosfolipase C (PLC), que induz a formação de dois importantes segundos-mensageiros: diacilglicerol (DAG) e o inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃). O IP₃ regula a liberação das reservas de cálcio intracelular armazenadas no retículo endoplasmático. O cálcio liberado interage com proteínas celulares, inclusive receptores sensíveis ao cálcio intracelular, denominados calmodulinas (CaM), que por sua vez ativam proteínas quinases dependentes de cálcio/calmodulina (CaMK), ativando canais iônicos, moléculas sinalizadoras, apoptose e fatores de transcrição. Enquanto isso, a DAG ativa a proteína quinase C (PKC), envolvida em processos celulares como secreção, excitose, expressão gênica, modulação da condução iônica, proliferação celular e *down-regulation* de receptores extracelulares (GOODMAN e GILMAN, 2010). Níveis aumentados de fosfatidilinositol (PIP₂) foram observados em plaquetas de pacientes bipolares maníacos e também na fase depressiva (BROWN *et al.*, 1993; SOARES *et al.*, 2001), como também foi observado aumento da atividade da PKC na área do córtex frontal (WANG e FRIEDMAN e WANG, 1996). Já após o tratamento com lítio esses níveis estão diminuídos (SOARES *et al.*, 1999; 2000).

Outras evidências da literatura fortemente sugerem um desregulamento da função mitocondrial e no metabolismo energético nas desordens neuropsiquiátricas, incluindo TBH (KATO e KATO, 2000). Nesse contexto, estudos de ressonância magnética *in vivo* tem demonstrado mudanças nos compostos cerebrais devido à produção de energia, fosforilação oxidativa e metabolismo fosfolipídico em pacientes bipolares (STORK e RENSHAW, 2005). Segundo estudos realizados por MORETTI *et al.* (2011), a administração de D-anfetamina, droga que é usada nos modelos de mania, resultou em uma inibição dos complexos I, II, III e IV da cadeia respiratória mitocondrial no Córtex Pré-Frontal (CPF), hipocampo, estriado e amígdala, confirmando estudos prévios que demonstraram uma disfunção na função mitocondrial durante a mania. Em estudos neurofuncionais com ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi apontado um aumento do metabolismo do CPF durante a fase maníaca, como também a ligação entre 5-HT e receptores 5-HT_{1A} estaria

reduzida em pacientes bipolares (MALHI *et al.*, 2004; STRAKOWSKI *et al.*, 2005; GOLDBETER, 2010).

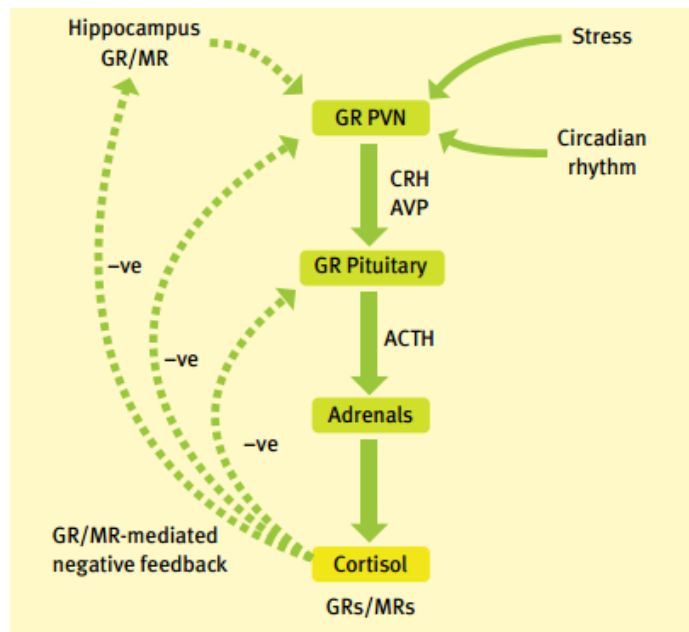
O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) além de estar envolvido na depressão (BERTON e NESTLER, 2006), parece estar também envolvido no TBH. O BDNF é expresso no hipocampo e amígdala, regulando o comportamento cognitivo e emocional, sendo importante para neurogênese, diferenciação e sobrevivência neuronal (STRAKOWSKI *et al.*, 2005). O BDNF parece estar diminuído durante episódios maníacos e depressivos em pacientes com TBH, estando seus níveis negativamente correlacionados com a severidade dos sintomas maníacos e depressivos (CUNHA *et al.*, 2006). Segundo estudo realizado por JORNADA *et al.* (2010), o modelo de mania induzido por ouabaína gerou diminuição dos níveis de BDNF no hipocampo e na amígdala, efeito que foi revertido pela administração de lítio e valproato, sugerindo, então, que estabilizadores de humor podem produzir efeito neurotrófico.

Como a alteração nos neurotransmissores e sinalização intracelular não parecem ser achados isolados no TBH, podendo não ser a causa, mas sim uma das consequências dessa doença, outras abordagens tem sido analisadas. Em um estudo com gêmeos, BERTELSEN *et al.* (1977) demonstrou que quando um dos irmãos possuía TBH a concordância do outro irmão apresentar era de 79% para gêmeos monozigóticos, e de 19% para gêmeos dizigóticos. Além disso, outro estudo também afirmou que a herdabilidade genética é um dos fatores determinantes para o desenvolvimento do transtorno (CRADDOCK e JONES, 1999), podendo ser maior do que a do câncer de mama e do diabetes tipo II (CRADDOCK *et al.*, 2005). O TBH se insere entre as doenças geneticamente complexas e, apesar de haverem diversos estudos com o objetivo de descobrir genes envolvidos no desenvolvimento do TBH, não houve sucesso até o momento (FULLERTON *et al.*, 2010). Associado a isso, o fato de não haver 100% de concordância entre gêmeos monozigóticos mostra que também há fatores não-genéticos envolvidos na sua etiopatogenia (MICHELON e VALLADA, 2005). Dessa forma, estressores ambientais, transtornos somáticos e de personalidade são fortes preditores para o surgimento de TBH em indivíduos geneticamente vulneráveis (GAMMA e ENDRAS, 2003; GUTIÉRREZ-ROJAS *et al.*, 2010).

Além dessas, existem diversas teorias e estudos tentando esclarecer a etiopatogênese do TBH, mesmo que através de eventos isolados. Recentemente, uma das hipóteses que surgiram demonstra relações entre o TBH e alterações no Eixo Hipotálamo – Pituitária – Adrenal (HPA).

2.2.1 Eixo HPA

O eixo HPA é compreendido pelo hipotálamo, pituitária e córtex adrenal, e sua atividade é controlada pela liberação de CRH e a arginina vasopressina (AVP) pelo núcleo ventricular do hipotálamo (**FIGURA 1**).



GR: receptor glicocorticoide; MR: receptor mineralocorticoide; PVN: núcleo paraventricular; AVP: arginina vasopressina; CRH: Hormônio Liberador de Corticotrofina; ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico.

FIGURA 1- EIXO HPA

FONTE: WATSON e MACKIN, 2006

Durante estresse físico ou psicológico, o eixo HPA é ativado e promove a liberação de CRH e AVP. O CRH age na pituitária anterior, estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico, o ACTH, que por sua vez, através da circulação sistêmica, estimula células do córtex adrenal a produzirem e liberarem glicocorticoide.

Em humanos o glicocorticoide liberado é o cortisol, enquanto em roedores é a corticosterona. Os glicocorticoides interagem com seus receptores em diversos tecidos, incluindo o hipotálamo, onde realiza um *feedback* negativo do CRH e AVP, que diminui a liberação de ACTH, e então de glicocorticoides (DABAN *et al.*, 2005; WATSON e MACKIN, 2009). Estes são essenciais para a capacidade de um indivíduo lidar com estresse. Servem para preparar o organismo para desafios fisiológicos ou ambientais, e regular as necessidades energéticas em situações críticas ou ameaçadoras ao organismo. Além disso, a ativação do eixo HPA não só modula as funções periféricas do corpo, como o metabolismo e imunidade, mas também tem profundos efeitos no SNC. Por exemplo, glicocorticoides regulam sobrevivência neuronal, neurogênese, o tamanho das estruturas anatômicas como o hipocampo, a aquisição de novas memórias e as avaliações emocionais de eventos (JOCA *et al.*, 2003; WATSON e MACKIN, 2009).

Os glicocorticoides exercem suas ações sobre o SNC e a periferia via dois tipos de receptores específicos: de alta afinidade, receptores mineralocorticoides ou tipo I (MR), que são amplamente expressos no hipocampo, amígdala e hipófise; de baixa afinidade, receptores glicocorticoides (GR) ou tipo II, distribuídos por todo o SNC (ALHEIRA e BRASIL, 2005; DABAN *et al.*, 2005; WATSON e MACKIN, 2009). A determinação de glicocorticoide é utilizada como indicador de estresse em seres humanos e roedores (BESEDOVSKY e DEL REY, 1996; LUNDENBERG, 2005). Além disso, os níveis de cortisol plasmático têm sido relacionados ao quadro de depressão, estando mais elevados em pacientes com depressão quando comparados a pessoas saudáveis (BOARD *et al.*, 1956) e se mostrando diminuídos durante a remissão de um episódio depressivo (GIBBONS, 1964). Também, esses níveis parecem estar aumentados durante quadros depressivos do que durante quadros maníacos (CARROLL, 1979).

O Teste de Supressão com Dexametasona (TSD) mensura a integridade do mecanismo de *feedback* negativo mediado por receptores GR, e dessa forma, a atividade supressora do glicocorticoide sintético indica o funcionamento aproximado desses receptores (MURPHY, 1991). Embora a relação entre cortisol e mania não seja consistente, uma vez que existem estudos demonstrando supressão normal do cortisol

(SCHLESSER *et al.*, 1980; EVANS e NEMEROFF, 1983) e outros mostraram taxas de supressão semelhantes às encontradas na depressão (GODWIN *et al.*, 1984), há também evidências apontando que em pacientes deprimidos e bipolares não ocorre supressão da liberação de cortisol após o TSD, talvez por haver redução no número de receptores GR (YEHUDA *et al.*, 1993), diminuindo assim sua atividade (YOUNG, *et al.*, 2003), o que sugere anormalidade desses receptores nessas doenças (MURPHY, 1991). Já o teste Dex/CRH leva em conta o papel regulador do CRH, sendo um instrumento mais eficiente na identificação de anormalidades no eixo HPA (HOLSBOER *et al.*, 1994) e através deste teste, WATSON *et al.* (2004) mostrou a supressão com a dexametasona combinado ao CRH é anormal em pacientes com transtorno bipolar.

O uso de antagonistas de receptores glicocorticoides tem obtido sucesso no tratamento de depressão maior e depressão maior psicótica (BELANOFF *et al.*, 2001; DEBAN *et al.*, 2005; FLORES *et al.*, 2005; DEBATTISTA *et al.*, 2006). Essa terapia se baseia na habilidade do antagonista de bloquear qualquer efeito da hipercortisolemia e aumentar a expressão de seus receptores. Estudos em animais sugerem que o número de receptores glicocorticoides são rapidamente aumentados, em questão de horas, após a administração de mifepristona. Isto promove a restauração do *feedback* negativo e, por consequência, retorno do funcionamento normal do eixo HPA (DEBAN *et al.*, 2005). A administração de mifepristona também parece suprimir a atividade de glicocorticoide circulante por até duas semanas (HEIKINHEIMO *et al.*, 2003). Além disso, quando administrada uma dose única nas primeiras 24 horas de vida, mifepristona promoveu aumento na atividade sexual de ratos wistar machos (CSABA e KARABÉLYOS, 2001), que, como é sabido, é um dos sintomas relacionados ao TBH (CASSIDY *et al.*, 1998; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2004; GOODWIN e JAMISON, 2007). Em conjunto, estas seriam evidências de que a desregulação do eixo HPA possa estar envolvida não somente como consequência da doença, mas como causadora da patologia.

2.3 MIFEPRISTONA

Nos anos 1960, foi criada na França pela companhia Roussel-Uclaf a substância RU38486, com o nome genérico de mifepristona (MAHAJAN e LONDON, 1997). Surgiu originalmente no intuito de agir como contraceptivo de emergência, e em diversos países é usada para quatro indicações: término precoce da gravidez (TPG), dilatação cervical para cirurgia de TPG, preparação para TPG induzida por prostaglandinas durante o segundo trimestre de gravidez, e expulsão de feto morto durante o terceiro trimestre (SITRUK-WARE, 2006). Sua fórmula é 17 β -hidroxi-11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 α -(prop-1-ínil)-estra-4,9-dien-3-one (**FIGURA 2**), tem peso molecular de 429,5, e sua meia-vida metabólica é de aproximadamente 20 horas (MAHAJAN e LONDON, 1997).

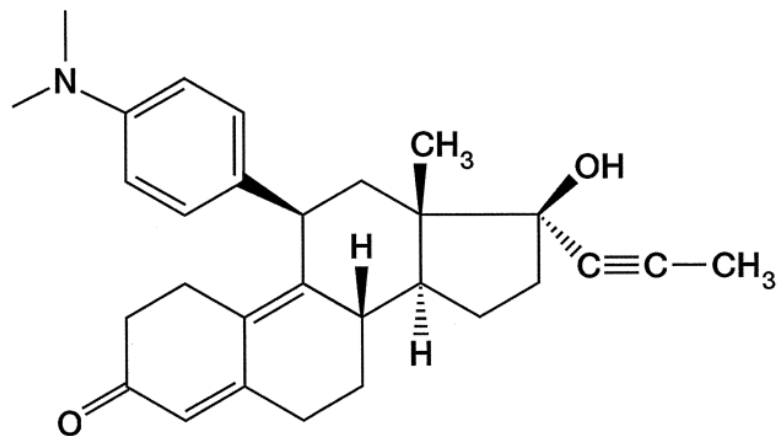


FIGURA 2- ESTRUTURA QUÍMICA DA MIFEPRISTONA

Fonte: SITRUK-WARE e SPITZ, 2003

Mifepristona é insolúvel em água, mas é rapidamente dissolvido em meio gástrico (FDA, 2000). Esse fármaco tem alta afinidade por receptores de progesterona (PR) e receptores de glicocorticoides (GR), e menos por receptores androgênicos (AR) (MAHAJAN e LONDON, 1997; ZHANG *et al.*, 1998), não havendo, porém, afinidade para receptores mineralocorticoides (MR) e de estrogênio (ER) (SITRUK-WARE e SPITZ, 2003). Atua como um potente antagonista de PR e GR (HAPANGAMA, 2003;

SITRUK-WARE e SPITZ, 2003; BAULIEU, 1991), com mínima atividade agonista parcial (SPITZ, 2000).

Quando mifepristona entra na célula-alvo e alcança o receptor, altera a sua conformação. Dessa forma, atua como antagonista, bloqueando a ação dos agonistas, como, por exemplo, progesterona e glicocorticoides, ocupando os receptores nucleares e impedindo a transcrição de genes e síntese de proteínas (SPITZ e BARDIN, 1993). Entre os usos da mifepristona na clínica, estudos têm destacado sua ação antiprogesterônica nas condições de patologias crônicas como em meningioma e câncer de mama, e sua ação antiglicocorticoide na síndrome de Cushing, no tratamento de depressão e transtornos neuropsiquiátricos, e diminuir sintomas de hipertensão (NIEMAN *et al.*, 1985; KLIJN *et al.*, 1989). Seu efeito antiglicocorticoide é dose-dependente (GAILLARD *et al.*, 1984) e se dá na inibição do controle de *feedback* negativo do cortisol sobre sua própria produção e na supressão de vasoconstrição cutânea, ou diminuição na circulação de eosinófilos induzida por glicocorticoides (BERTAGNA *et al.*, 1984; 1988).

Em diversos modelos, a mifepristona é capaz de inibir o efeito da dexametasona, tanto na inibição da secreção de ACTH, como na sua ação timolítica e diurética (MONGUILEWSKY e PHILIBERT, 1985). Estudos ainda evidenciam o aumento do cortisol plasmático e ACTH, mais aparentemente durante o período compreendido entre 2h e 4h da manhã, através da alteração no *feedback* negativo, sem ocorrer alteração no ritmo circadiano (GAILLARD *et al.*, 1984; KETTEL *et al.*, 1991). Além disso, DABAN *et al.* (2005) apontam que, em questão de horas, o número de receptores de glicocorticoides está rapidamente aumentado após a administração de mifepristona. Sendo assim, em conjunto, essas evidências fizeram com que essa substância, mifepristona, se tornasse o fármaco de interesse para o presente trabalho.

3 JUSTIFICATIVA

Em comparação com os modelos animais para pesquisa de drogas antidepressivas, existem poucos modelos propostos para avaliação de drogas antimaníacas e apenas um número ainda mais reduzido de estudos que os utilizam. Entre os modelos propostos, podemos citar a indução de aumento da atividade locomotora (hiperlocomoção) pela administração aguda ou repetida de psicoestimulantes, como a anfetamina, pela administração aguda de ouabaína ou pela privação de sono (BORISON *et al.*, 1978; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2004; EINAT, 2006. Apesar de diversos grupos de pesquisas estarem estudando o TBH, ainda não se tem bem elucidado qual sua etiopatogênese, e uma hipótese que tem surgido é a de que haveria uma relação entre o TBH e alterações no eixo HPA. Como já foi observado, a administração de mifepristona nas primeiras 24 horas de vida acarreta um aumento da atividade sexual na vida adulta de ratos machos (CSABA e KARABÉLYOS, 2001), um comportamento frequentemente observado em episódios maníacos. Portanto, a administração de mifepristona neonatal talvez fosse capaz de promover outras alterações no comportamento adulto de ratos, vindo a ser um possível modelo para o estudo de episódios maníacos. Além disto, este modelo teria a vantagem de exibir um comportamento mais estável, não havendo necessidade da administração de drogas (anfetamina ou ouabaína) ou estresse (privação de sono) próxima à administração da droga antimaníaca.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O estudo teve por objetivo avaliar os efeitos no comportamento de ratos wistar adultos quando administrada uma única dose de mifepristona nas suas primeiras 24 horas de vida, analisando a atividade motora, preferência por sacarose e dosagem de corticosterona.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Observar se a administração única de mifepristona nas primeiras 24 horas de vida foi capaz de induzir alteração no comportamento de atividade motora, como hipolocomoção ou hiperlocomoção, na vida adulta dos ratos tratados;
- Verificar se ocorre alteração na preferência por sacarose nos grupos tratados quando comparados ao grupo controle;
- Avaliar a ocorrência de comportamento tipo-maníaco;
- Dosar níveis de corticosterona no plasma dos ratos, a fim de identificar alterações hormonais entre os grupos tratados.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS

Nos experimentos foram utilizados ratos (*Rattus norvegicus albinus*), variedade Wistar, criados e mantidos no biotério do Setor de Ciências Biológicas do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná. Os animais foram mantidos em salas com temperatura constante ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$), obedecendo a uma fase claro/escuro de 12 horas (período claro das 7:30 h da manhã as 19:30 h da noite) e receberam água e ração à vontade. Todos os estudos foram realizados de acordo com as normas da Universidade Federal do Paraná no que diz respeito à utilização de animais de laboratórios, e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA), através do número de protocolo 380.

5.2 ACASALAMENTOS

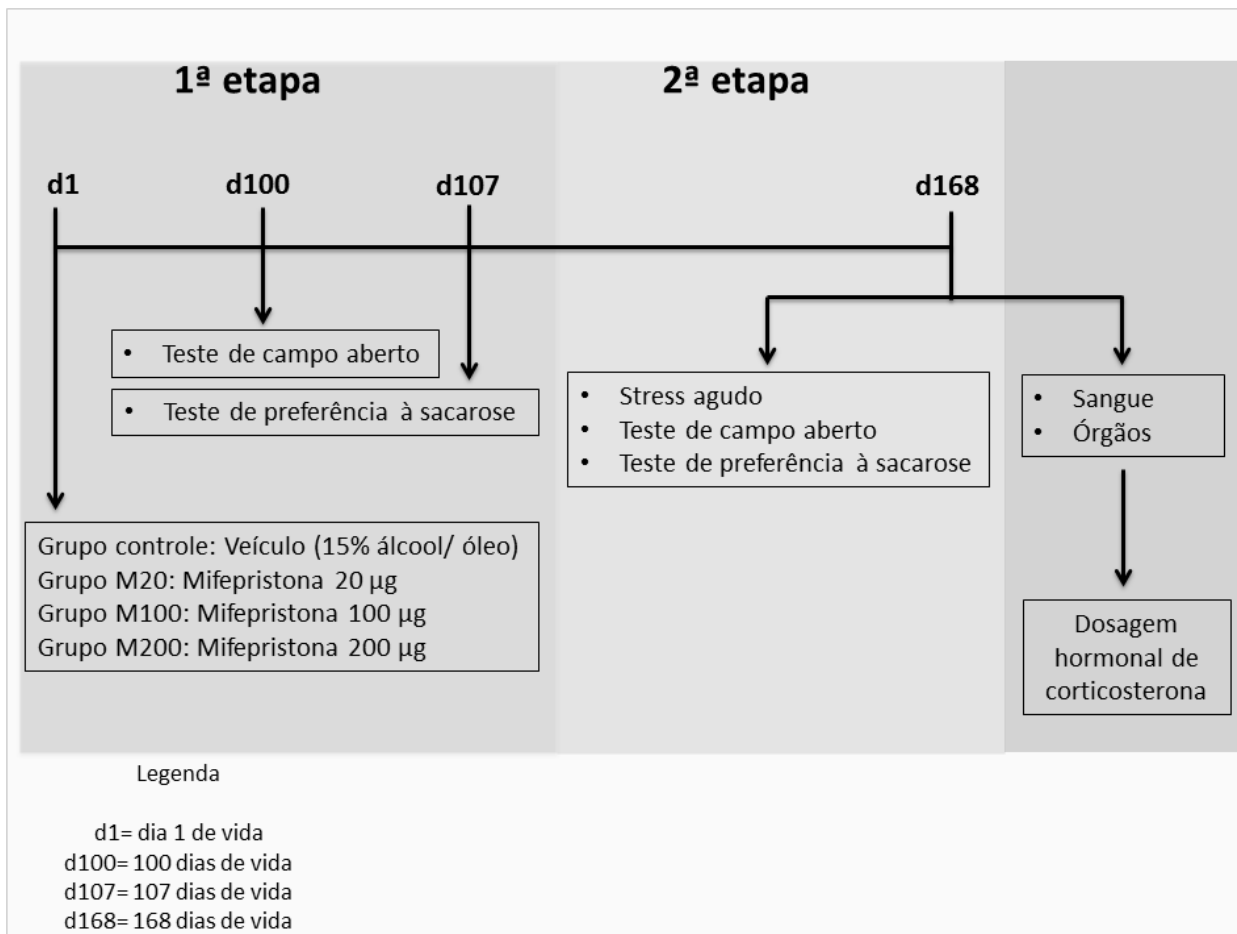
Fêmeas nulíparas foram colocadas em contato com machos adultos na proporção de 3:1, por 3 horas no fim da fase escura do ciclo para o acasalamento. Na fase clara seguinte ao acasalamento, foram realizados lavados vaginais para a verificação da presença de espermatozoides. O lavado foi realizado com auxílio de uma micropipeta através da lavagem vaginal com 50 μL de solução de cloreto de sódio a 0,9% e posterior avaliação, a fresco, em microscopia ótica (aumento 200x). O dia em que foram encontrados espermatozoides no lavado vaginal foi considerado dia 0 de gestação (DG0), e as fêmeas que apresentaram espermatozoides no lavado vaginal inferindo prenhez foram mantidas em número de quatro por caixa até o 18^o dia de gestação (DG18). Após isso, estas fêmeas foram mantidas isoladas em caixas de polipropileno (414 x 344 x 168 mm) até o parto. O dia do parto foi considerado o 1^o dia pós-natal (DP1) e os filhotes foram desmamados no 21^o dia pós-natal (DP21). As progenitoras que não pariram até o considerado 25^o dia de gestação (DG25) foram eutanasiadas por decapitação. Os acasalamentos foram repetidos diariamente até a

obtenção do número suficiente de progenitoras para a realização do experimento (n=30).

5.3 SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS

O fármaco utilizado foi a mifepristona e as doses testadas foram: 20 μ g (M20), 100 μ g (M100) e 200 μ g (M200). Além disso, houve um grupo controle (C), no qual foi administrado apenas o veículo. O veículo foi preparado com 15% de etanol em óleo de canola e a droga teve que ser diluída primeiramente em álcool para posteriormente ser misturada ao óleo. O volume administrado foi de 0,1ml para cada animal, via s.c.

5.4 DESENHO EXPERIMENTAL



5.5 EXPERIMENTO

Os filhotes machos foram divididos aleatoriamente em grupos e tratados com mifepristona, de forma subcutânea, nas primeiras 24 horas de vida. 31 animais foram tratados com veículo (Controle), 29 com mifepristona 20µg (M20), 28 com mifepristona 100µg (M100) e 28 com mifepristona 200µg (M200). Esses ratos foram divididos de forma a não permanecerem ratos da mesma ninhada no mesmo grupo, como também não permanecerem com a sua progenitora. Após o desmame, esses ratos (n=116) foram mantidos em caixas de polipropileno em um número de quatro por caixa, com água e ração à vontade, em ambiente com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas (claro das 7:30 às 19:30). Estas condições foram mantidas durante todos os experimentos. Aos 100 dias de idade, os animais foram avaliados quanto à atividade locomotora, usando-se o teste de campo aberto, e quanto à preferência por sacarose. Aos 168 dias estes testes foram refeitos, após os animais serem induzidos ao estresse agudo por imobilização.

5.5.1 Primeira etapa de testes comportamentais

Foram realizados testes comportamentais para investigar comportamentos de ansiedade, depressão e alteração na locomoção dos animais.

5.5.1.1 Teste de campo aberto

Este modelo permite a avaliação de diversos parâmetros comportamentais (locomoção central e periférica, defecação, micção, tempo de imobilidade, levantar nas patas traseiras, etc.) que permitem uma avaliação da emoção dos animais. O campo aberto que foi utilizado consiste em uma arena circular com 97 cm de diâmetro e 32,5 cm de altura, divididos em três círculos concêntricos, sendo o mais externo (próximo às paredes laterais) considerado periférico e os outros dois centrais. Esses círculos são subdivididos em 19 regiões aproximadamente iguais, e a permanência na região central pode estar relacionada com ansiedade. O número de linhas cruzadas com as 4 patas

foram computadas. Os ratos foram colocados no centro da arena e permaneceram por 5 minutos. Entre um animal e outro foi utilizado álcool 0,5% para limpar a arena, eliminando odores de fezes, urina.

5.5.1.2 Teste de preferência por sacarose

Para avaliar a hedonia foi utilizado o teste de preferência por sacarose (Willner, 1987). O teste consistiu de uma versão modificada do procedimento de escolha de duas garrafas. Os animais foram isolados em caixas para habituação, antes do teste todos os ratos foram submetidos a um período de 24h de exposição forçada a duas garrafas contendo solução de sacarose 0,5%. Após isso, esses animais receberam duas garrafas contendo água da torneira, durante um período de 48h. Em seguida, para cada rato foram oferecidas duas garrafas já pesadas, uma contendo água da torneira e outra contendo solução de sacarose a 0,5%. As garrafas foram pesadas novamente depois de 24h e a diferença de peso de cada garrafa foi considerada a quantidade consumida. A soma do consumo de água e sacarose foi definida como o total consumido e a preferência por sacarose foi mostrada como a porcentagem de consumo de sacarose do total consumido seguindo a fórmula:

$$\% \text{ de preferência por sacarose} = \frac{\text{consumo de sacarose} \times 100}{\text{consumo total}}$$

Esse teste foi chamado de basal e foi repetido sete dias depois.

5.5.2 Segunda etapa de testes comportamentais

Visto que os resultados não apontaram para o esperado (hiperlocomoção e aumento da preferência por sacarose nos grupos tratados com mifepristona quando comparados ao grupo controle), introduziu-se uma segunda etapa de testes.

5.5.2.1 Estresse agudo induzido por imobilização

Aos 160 dias de vida, para promover estresse agudo, os ratos foram removidos de suas caixas e colocados em um tubo de cloreto polivilina (PVC), com diâmetro interno de 10 cm, por um período de 20 minutos. O tubo tinha saídas perfuradas para permitir a ventilação e evitar o superaquecimento. Os tubos mantiveram os animais em posição de pé com leve compressão do corpo (JADAVJI e METZ, 2008). Os animais foram submetidos ao estresse limitado sempre no período vespertino.

5.5.2.2 Teste de preferência por sacarose

Imediatamente após, realizou-se o teste de preferência por sacarose. Como os animais já haviam sido habituados anteriormente ao consumo de sacarose, estes foram submetidos diretamente ao teste. Os animais foram privados de água e comida durante um período de 8h e em seguida foram isolados. Para cada rato foram oferecidas duas garrafas já pesadas, uma contendo água da torneira e outra contendo solução de sacarose a 1%. As garrafas foram pesadas novamente depois de 1h e a diferença de peso de cada garrafa foi considerada a quantidade consumida. A soma do consumo de água e sacarose foi definida como o total consumido e a preferência por sacarose foi expressa como a porcentagem de consumo de sacarose do total consumido seguindo a fórmula:

$$\% \text{ de preferência por sacarose} = \text{consumo de sacarose} \times 100 / \text{consumo total}$$

5.5.2.3 Teste de campo aberto

Imediatamente após, seguiu-se o experimento como exposto no item 4.4.1.1

5.5.2.4 Determinação da massa absoluta e relativa dos órgãos

A determinação das massas relativa e absoluta dos órgãos e, também da massa corporal, pode dar indicações do estado de saúde do animal e da função de cada

órgão. Com o objetivo de observar alterações nestes parâmetros, foi monitorada a mudança de massa corporal dos animais durante o tratamento. Os ratos foram eutanasiados por decapitação e tiveram sua cavidade abdominal aberta para a retirada dos testículos, epidídimos, próstata, vesícula seminal, fígado e rins. Os órgãos retirados foram destituídos de gorduras adjacentes e tiveram suas massas absolutas aferidas em balança analítica. Para órgãos pares foi utilizada média entre o lado esquerdo e direito. A massa relativa desses órgãos foi obtida pela fórmula:

$$\text{massa do órgão} / \text{massa ponderal} \times 100$$

5.5.2.5 Dosagem dos níveis hormonais de corticosterona

Ao se eutanasiar os ratos, o sangue foi coletado sem o uso de nenhum anticoagulante. Após centrifugação, o soro foi guardado em tubos plásticos de 2 ml que foram armazenados em uma temperatura -20°C até o dia da dosagem. A dosagem dos níveis de corticosterona foi feita por meio do método ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*). Primeiramente foi necessário realizar a extração de esteroides séricos em éter. Para isso, pipetou-se 500µl da amostra em tubos para extração e adicionou-se 2ml de éter, tampando imediatamente. Após, esses tubos foram agitados por 15 minutos em agitador Multi-Pulse Vortexer (modelo 099A VB4, 50/60Hz – Glass-Col®) com pulso. Em seguida, a amostra foi centrifugada a 2000 rpm por 5 minutos, a fase aquosa foi congelada com a utilização de gelo seco, e a fase etérea foi recuperada em tubos de ensaio de vidro para evaporação do éter. Após a evaporação do éter, o que permaneceu no vidro era o hormônio a ser dosado.

Antes de iniciar os ensaios, foi necessária a validação do método para corticosterona de ratos, ou seja, verificar a existência de similaridade imunogênica entre o antígeno utilizado como padrão no ensaio e o antígeno a ser dosado na amostra. O anticorpo utilizado nos imunoenaios foi produzido contra a forma plasmática (não metabolizada) do cortisol humano e, portanto, a sua capacidade de detectar as formas metabolizadas do hormônio presentes em extratos deve ser investigada para a espécie em estudo (TOUMA e PALME, 2005).

O método de validação usado foi o ensaio de paralelismo, que verifica a similaridade imunogênica e determina, ao mesmo tempo, qual a diluição mais apropriada das amostras para a dosagem. Para tanto, uma mistura (“pool”) de 106 amostras de plasma de ratos a serem testadas, foram diluídas 1:1 (extrato: solução de diluição de ELISA) de forma seriada, por doze vezes, até se chegar à diluição final de 1:2048. A curva da concentração em relação ao percentual de ligação, assim obtida, é chamada curva de validação da amostra. Se esta curva for paralela à curva padrão do ensaio isto é interpretado como similaridade imunogênica entre os dois antígenos e o método de dosagem pode ser utilizado.

Entretanto, se a curva de validação das amostras não for paralela, não existe similaridade (ou a similaridade é baixa) e o método não pode ser utilizado (BROWN *et al.*, 2004). Para a realização dos ensaios, microplacas (NUNC Immuno TM plates, Maxisorp) foram cobertas com 50µl de anticorpo anti-cortisol (Polyclonal R4866; Coralie Munro – Universidade da Califórnia, Davis, CA, USA) diluído 1:12,000. A curva padrão foi preparada a partir de cortisol na concentração de 20000pg/ml, considerada o padrão mais alto, diluída 1:1 com solução de ensaio de ELISA (NaH₂PO₄; Na₂HPO₄; NaCl; BSA; pH ajustado para 7,00) oito vezes até chegar em uma concentração de 78pg/ml, considerada o padrão mais baixo.

O hormônio conjugado cortisol-HRP (Coralie Munro – Universidade da Califórnia, Davis, CA, USA) foi diluído 1:80,000. A solução do substrato enzimático foi preparada imediatamente antes de sua adição na microplaca e consistia de H₂O₂ a 0,5M; ABTS (Calbiochem, ABTS TM Chromophore, Diammonium Salt) e solução de substrato para ELISA (ácido cítrico; pH ajustado para 4,00). A microplaca, já coberta com anticorpos, foi lavada por cinco vezes com solução de lavagem de ELISA (NaCl; Tween 20) e o excesso de solução foi retirado batendo-se a placa em papel toalha. Após a lavagem, foram pipetados 50µl das soluções dos padrões, em triplicata; 50µl das soluções dos controles e das amostras, em duplicatas e 50µl da solução do marcador enzimático cortisol – HRP em todos os poços, exceto nos poços considerados como branco.

A microplaca foi incubada durante uma hora, em temperatura ambiente, sem agitação. Todo o processo de pipetagem levou, em média, 6 minutos, não ultrapassando 10 minutos. Após a incubação, a microplaca foi lavada novamente e

foram adicionados 100µl da solução do substrato enzimático em cada poço, exceto nos poços considerados como branco. A microplaca foi agitada em agitador Multi-Pulse Vortexer (modelo 099A VB4, 50/60Hz – Glass-Col®), sem pulso e em 300 rpm até que os poços considerados como zeros chegassem em densidade óptica (OD) de 1,0, quando era feita a leitura da absorbância em 405 nm, no leitor de microplaca TECAN.

A sensibilidade dos ensaios foi de 78pg/ml. Para determinar o grau de erro associado aos procedimentos técnicos da dosagem, calculou-se o coeficiente de variação (CV). O CV intra-ensaio, feito individualmente para cada amostra, e o CV inter-ensaios, utilizando-se dos valores médios das duplicatas das amostras controles, obtidos em cada ensaio. Os resultados obtidos foram calculados e corrigidos para o índice de eficiência de extração e expressos em ng/ml de plasma.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

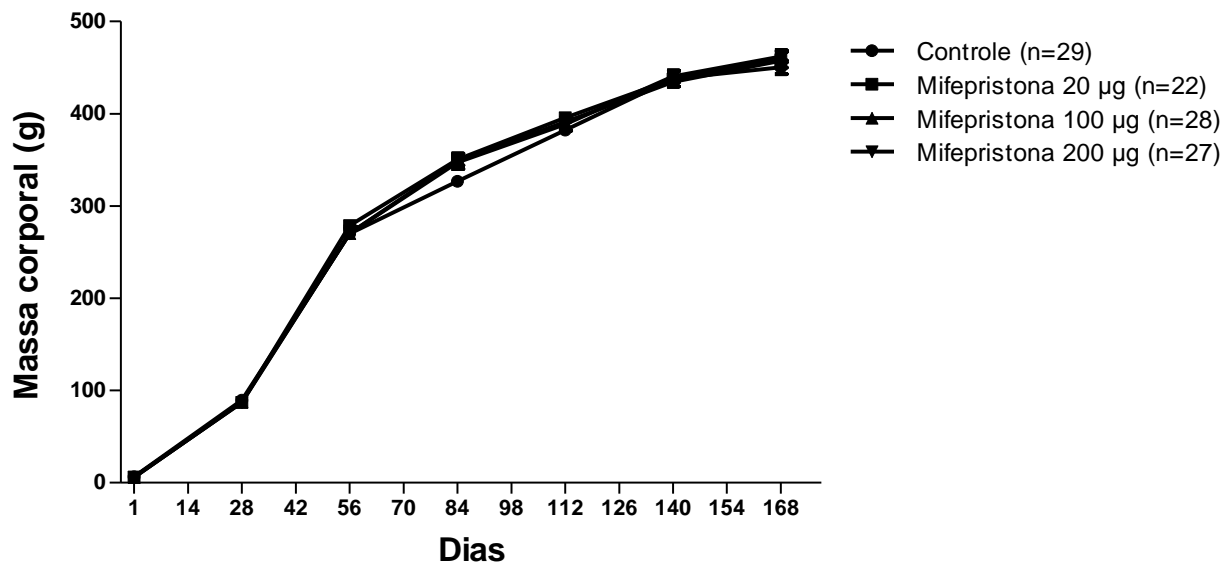
Todos os dados são foram representados como a média \pm erro padrão das médias e o teste utilizado para avaliar os parâmetros de distribuição normal foi o Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre os grupos experimentais, avaliando os parâmetros de comportamento e dosagem de corticosterona, foram determinadas através de análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido pelo teste de Bonferroni. A comparação entre os resultados da primeira etapa e da segunda foi realizada através de análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguido pelo teste de Bonferroni, e a comparação entre os resultados da primeira etapa e da segunda de um mesmo grupo foi realizada através do teste *t* de Student. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$ (nível de significância estatístico de 5%) e as análises foram realizadas usando o Programa para Windows, GraphPad Prism® versão 5.0 (GraphPad Software, San Diego, EUA).

6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO DA MASSA CORPORAL

6.1.1 Massa corporal durante o desenvolvimento

GRÁFICO 1- EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO GANHO DE MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS DURANTE 168 DIAS DE VIDA



Notas: n= número de animais por grupo. Os dados foram representados como a média \pm Erro Padrão da Média. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

A administração única de mifepristona nas primeiras 24 horas de vida não afetou o ganho de massa corporal dos animais em comparação ao grupo controle. Nenhum grupo apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparados entre si (**GRÁFICO 1**). Durante os 168 dias em que esses animais foram pesados, houve perda de dois animais do grupo C, sete animais do grupo M20 e um do grupo M200. Os animais dos grupos Controle e M200 foram mortos por rejeição durante o desmame, bem como dois animais do grupo M20. Os demais, por volta dos 120 dias de vida começaram a perder peso de forma rápida, vindo a morrer. A dissecação desses animais permitiu observar lesões nos pulmões, porém não foi realizada análise histológica do tecido para avaliar a possível causa da morte. No dia da morte (168 dias de vida), não

houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as médias das massas corporais dos animais entre os grupos.

6.2 MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS

TABELA 1- EFEITOS DA MIFEPRISTONA NA MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS

VARIÁVEIS	Controle	Mifepristona		
		20µg	100µg	200µg
Nº de ratos/grupo	29	22	28	27
Massa corporal (g)	440 ± 6,89	443 ± 5,92	431 ± 8,33	436 ± 7,11
MASSA ABSOLUTA				
Fígado (g)	11,0 ± 0,33	11,61 ± 0,31	10,80 ± 0,29	10,43± 0,30
Rins (g)	1,43 ± 0,023	1,42 ± 0,025	1,37± 0,031	1,34± 0,027
Adrenais (mg)	23 ± 0,72 (a)	24 ± 0,81 (b)	25,5± 0,76	26± 0,71 (c)
Testículos (g)	1,92 ± 0,047	1,91 ± 0,056	1,86± 0,051	1,82± 0,049
Epidídimos (g)	0,65 ± 0,0095	0,64 ± 0,0103	0,62 ± 0,0101	0,62 ± 0,0098
Vesícula seminal (g)	0,67 ± 0,045	0,68 ± 0,042	0,66± 0,041	0,65± 0,042
Próstata (g)	0,39 ± 0,023	0,40 ± 0,031	0,38± 0,029	0,37± 0,028
MASSA RELATIVA				
Fígado (%)	2,50 ± 0,042	2,62 ± 0,037	2,50 ± 0,041	2,39± 0,039
Rins (%)	0,32 ± 0,0052	0,32 ± 0,0061	0,32 ± 0,0060	0,30 ± 0,0053
Adrenais (%)	0,0052 ± 0,0003 (a)	0,0054 ± 0,0003 (b)	0,0058 ± 0,0003	0,0059 ± 0,0003 (c)
Testículos (%)	0,43 ± 0,0012	0,43 ± 0,0011	0,43 ± 0,0011	0,41 ± 0,0013
Epidídimos (%)	0,14 ± 0,0028	0,14± 0,0027	0,14± 0,0027	0,14 ± 0,0026
Vesícula seminal (%)	0,15 ± 0,0069	0,15 ± 0,0067	0,15 ± 0,0071	0,15 ± 0,0067
Próstata (%)	0,08 ± 0,0048	0,09 ± 0,0051	0,08 ± 0,0048	0,08 ± 0,0050

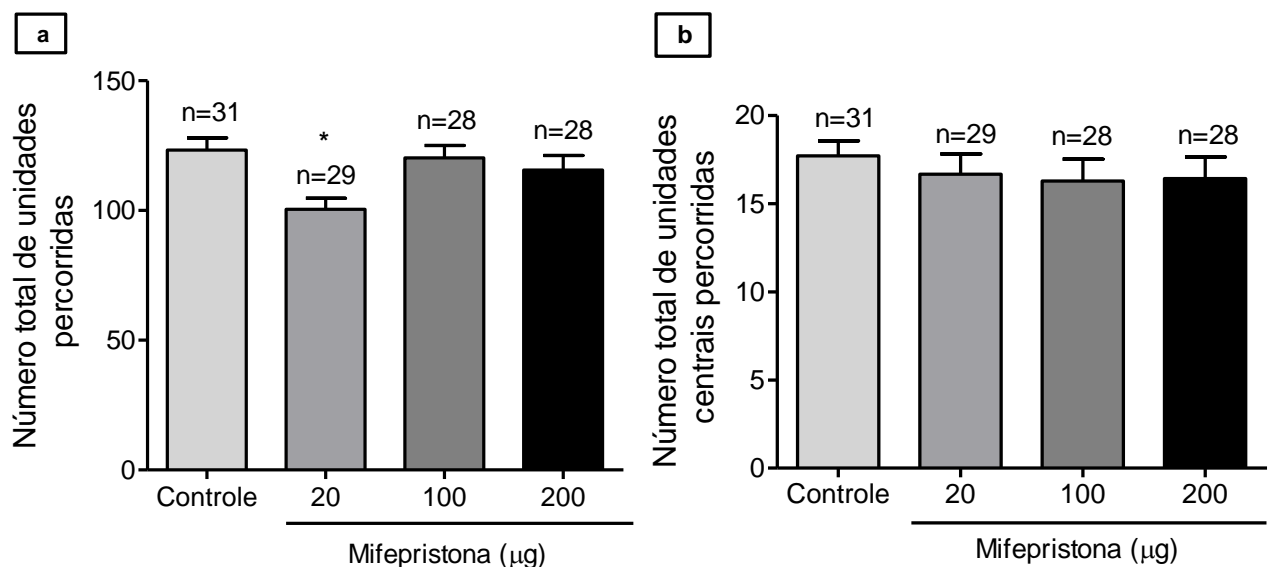
Notas: (a) número de animais por grupo igual a 28. (b) número de animais por grupo igual a 22. (c) número de animais por grupo igual a 26. Os resultados foram representados como a média ± Erro Padrão da Média.

A administração de uma dose única de mifepristona nas primeiras 24 horas de vida não afetou as massas absoluta e relativa dos órgãos: fígado, rins, adrenais, testículos, epidídimos e vesícula seminal, em nenhuma das doses tratadas com mifepristona quando comparadas ao grupo controle (**TABELA 1**).

6.3 PRIMEIRA ETAPA DE TESTES COMPORTAMENTAIS

6.3.1 Teste de campo aberto

GRÁFICO 2- EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO TESTE DE LOCOMOÇÃO EM CAMPO ABERTO REALIZADO AOS 100 DIAS DE VIDA



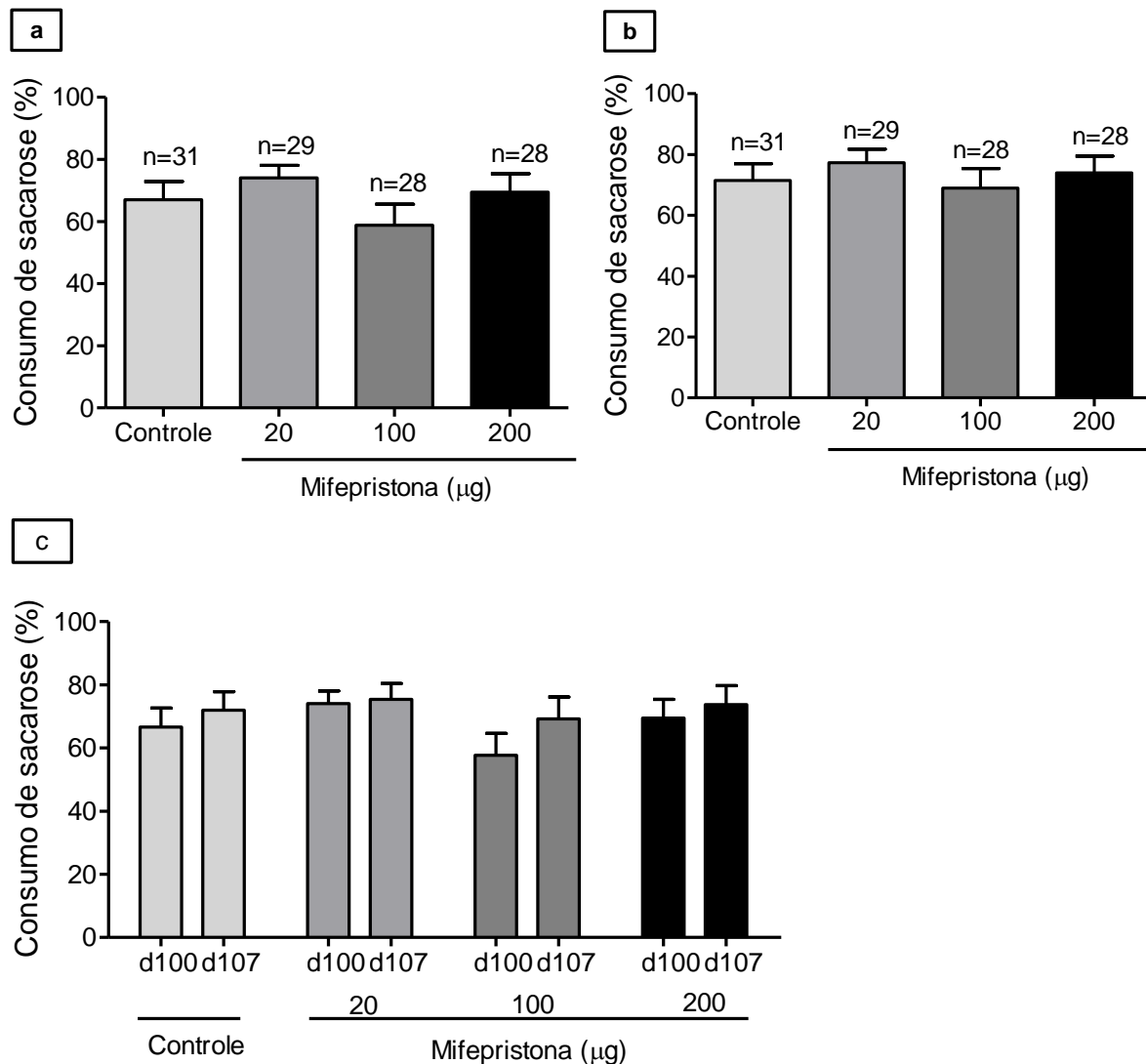
Notas: a) Número total de unidades percorridas no teste de campo aberto aos 100 dias de vida durante um período de cinco minutos. b) Número total de unidades centrais percorridas no teste de campo aberto aos 100 dias de vida durante um período de cinco minutos. n= número de animais por grupo. * $p < 0,05$. Os dados foram representados como a média \pm Erro Padrão da Média. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

A análise do teste de campo aberto realizado na primeira etapa do experimento demonstrou haver redução estatisticamente significativa na locomoção quando comparado o grupo M20 ao grupo controle (**GRÁFICO 2a**). Nenhum dos grupos

apresentou diferença estatisticamente significativa quanto à locomoção na área central da arena (**GRÁFICO 2b**).

6.3.2 Teste de preferência por sacarose

GRÁFICO 3- EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO TESTE DE PREFERÊNCIA POR SACAROSE REALIZADO AOS 100 DIAS DE VIDA E SETE DIAS APÓS



Notas: a) Porcentagem do consumo de sacarose aos 100 dias de vida (teste basal). b) Porcentagem do consumo de sacarose após sete dias (107 dias de vida). ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni. c) Comparação entre o consumo de sacarose aos 100 dias de vida e sete dias depois. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. n: número de animais por grupo; d100: porcentagem do consumo de sacarose aos 100 dias de vida; d107: porcentagem do consumo de sacarose sete dias depois. Os dados foram representados como a média \pm Erro Padrão da Média.

No teste basal, não houve diferença estatisticamente significativa no teste de preferência por sacarose quando os grupos foram comparados entre si ou ao grupo controle (**GRÁFICO 3a**). O teste foi refeito após sete dias e também não apresentou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados (**GRÁFICO 3b**). Ao comparar os dados do teste basal de Preferência a Sacarose com os dados obtidos sete dias após, foi possível observar que não houve diferença entre o primeiro dia de teste e o segundo quando avaliado o mesmo grupo (**GRÁFICO 3c**).

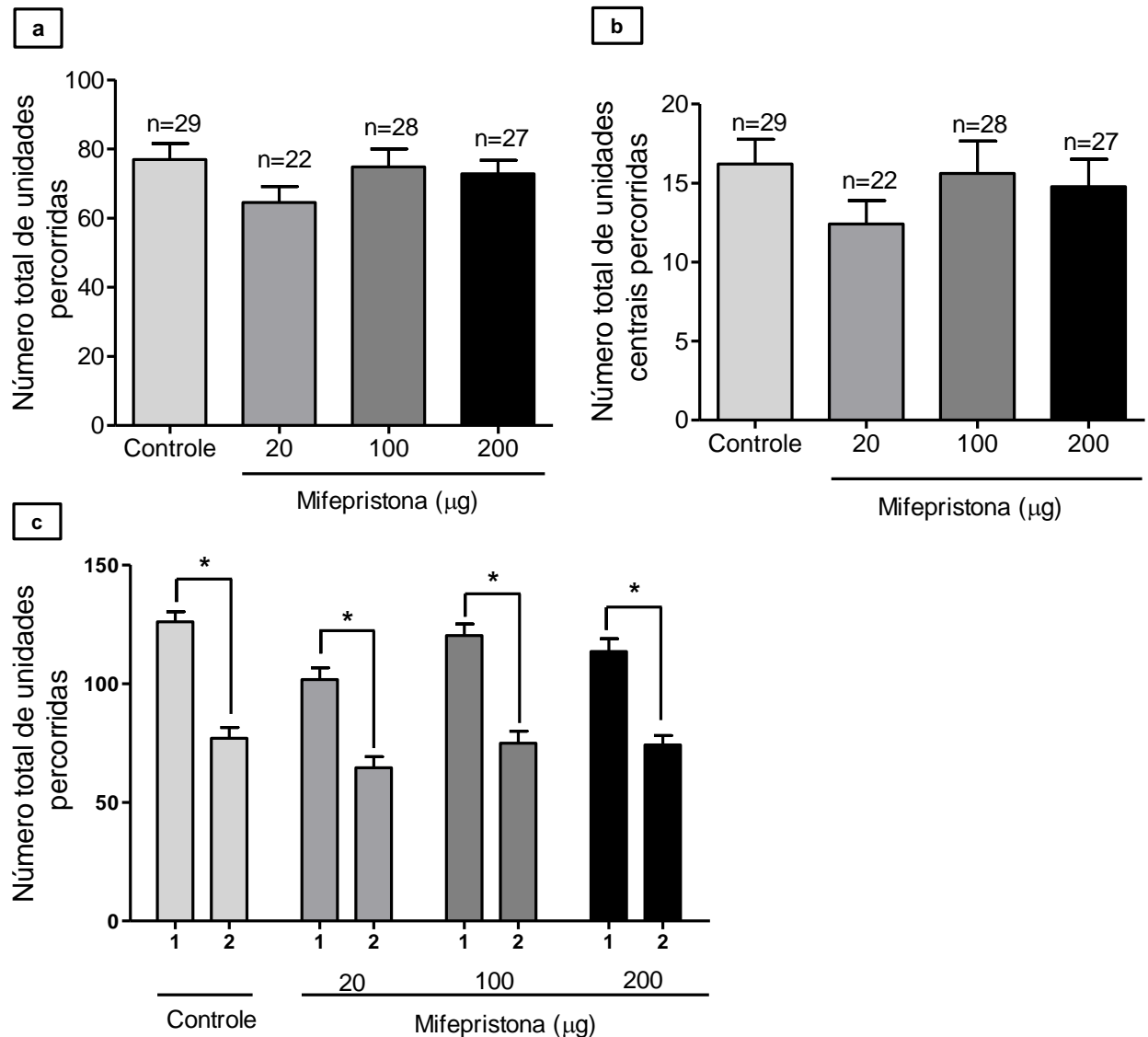
6.4 SEGUNDA ETAPA DE TESTES COMPORTAMENTAIS

Nessa segunda etapa de testes, os ratos foram induzidos a um estresse agudo por imobilização e, após, submetidos ao teste de preferência a sacarose e campo aberto. Estes experimentos foram realizados aos 168 dias de vida, pouco antes dos animais testados serem eutanasiados.

6.4.1 Teste de campo aberto

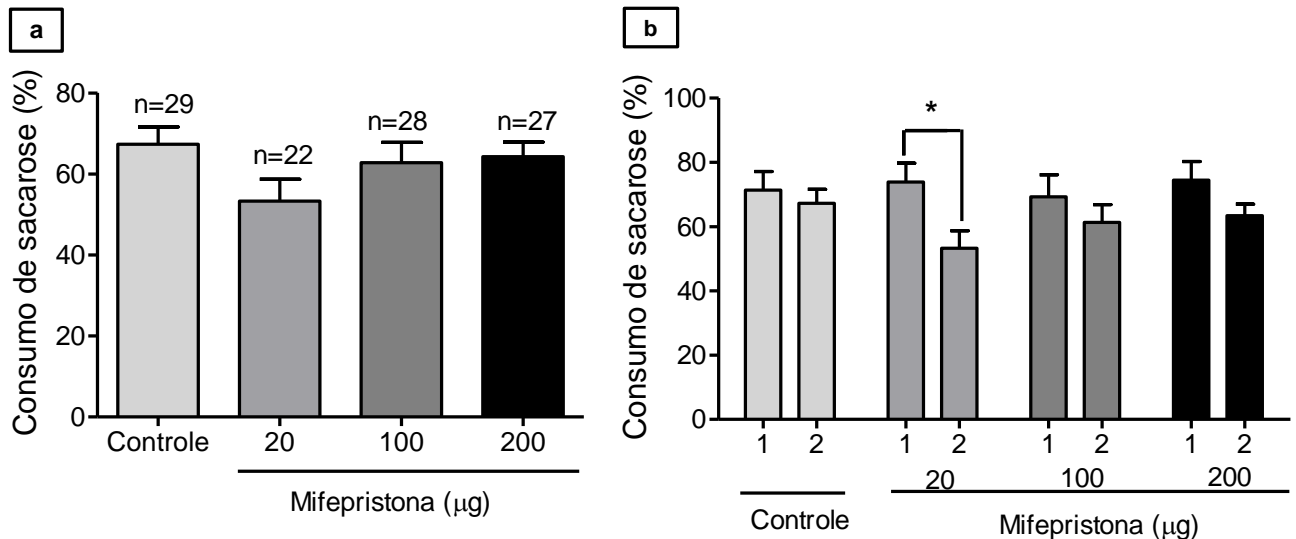
Nesta etapa, nenhum grupo apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparados entre si ou ao grupo controle (**GRÁFICO 4a**). Também não houve diferença estatisticamente significativa quando a locomoção na área central foi analisada (**GRÁFICO 4b**). Porém, após o estresse agudo por imobilização, houve diminuição estatisticamente significativa na locomoção total em todos os grupos tratados quando comparados ao teste realizado na primeira etapa (**GRÁFICO 4c**).

GRÁFICO 4- TESTE DE LOCOMOÇÃO EM CAMPO ABERTO NA SEGUNDA ETAPA DOS EXPERIMENTOS



Notas: a) Número total de unidades percorridas aos 168 dias de vida durante um período de cinco minutos. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni. b) Número total de unidades centrais percorridas durante um período de cinco minutos. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni. c) Comparação entre o número total de unidades percorridas aos 100 dias de vida e aos 168 dias de vida. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. n: número de animais por grupo; 1: número total de unidades percorridas aos 100 dias de vida; 2: número total de unidades percorridas aos 168 dias de vida. Os dados foram representados como a média \pm Erro Padrão da Média. * $p < 0,05$.

6.4.2 Teste de preferência por sacarose

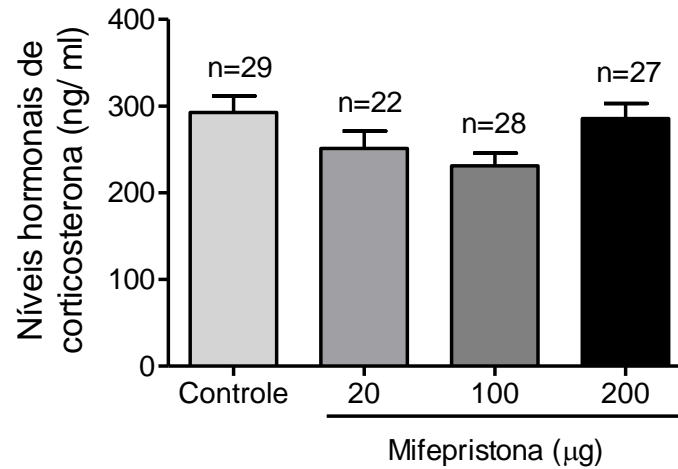
GRÁFICO 5- EFEITOS DA MIFEPRISTONA NO TESTE DE PREFERÊNCIA POR SACAROSE REALIZADO NA SEGUNDA ETAPA DE TESTES

Notas: a) Porcentagem de consumo de sacarose aos 168 dias de vida. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni. b) Comparação entre consumo de sacarose aos 107 dias de vida e aos 168 dias de vida. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. n: número de animais por grupo; 1: porcentagem do consumo de sacarose aos 107 dias de vida; 2: porcentagem do consumo de sacarose aos 168 dias de vida. Os dados foram representados como a média \pm Erro Padrão da Média. * $p < 0,05$.

Após a indução ao estresse agudo, não houve diferença estatisticamente significativa no teste de preferência por sacarose entre os grupos tratados quando comparados ao grupo controle (**GRÁFICO 5a**). Contudo, quando comparados os dados obtidos no teste de preferência por sacarose realizado aos 107 dias de vida aos dados obtidos aos 168 dias de vida, houve redução estatisticamente significativa no grupo M20 em relação ao consumo de sacarose (**GRÁFICO 5b**).

6.4.3 Dosagem dos níveis hormonais de corticosterona

GRÁFICO 6- NÍVEIS HORMONAIIS DE CORTICOSTERONA EM PLASMA DE ANIMAIS NO DIA DA MORTE



Notas: Os dados foram representados como a média \pm Erro Padrão da Média. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni. n: número de animais por grupo.

Analisando os níveis hormonais de corticosterona em plasma, foi possível observar que não houve diferença entre os grupos tratados (**GRÁFICO 6**).

7 DISCUSSÃO

O período neonatal é crítico para o desenvolvimento das conexões receptores-hormônios. O primeiro encontro entre um hormônio e receptores de hormônios em desenvolvimento resulta no *imprinting* hormonal, que é necessário para a maturação do sistema de transdução de sinal (CSABA, 1980; 1981; 1994). O *imprinting* pode ocorrer após o nascimento (CSABA e INCZEFI-GONDA, 1998) e resulta na maturação completa do complexo receptor-hormônio e conseqüentemente na formação da capacidade de ligação do receptor e características de resposta das células na idade adulta. Apesar do mecanismo exato deste processo (receptorial ou pós-receptorial) não ser ainda conhecido, alterações genéticas também já foram observadas (GRAY-NELSON *et al.*, 1994). Sendo assim, na ausência do *imprinting*, a conexão receptor-hormônio pode estar alterada (CSABA, 1985; 1991). Essas alterações também podem ser induzidas pela presença de um excesso de moléculas similares, como hormônios análogos ao hormônio alvo, no período crítico, causando perda de *imprinting* com conseqüências prolongadas (CSABA, 1986; 1991; 1994; 2000). Mifepristona é capaz de se ligar a receptores glicocorticoides e de progesterona sem provocar a ativação de genes e pode inibir a ligação de hormônios fisiológicos a esses receptores (ZHANG e DANIELSEN, 1995; MAHAJAN e LONDON, 1997). Segundo CSABA e KARABÉLYOS (2001), a exposição neonatal à mifepristona foi capaz de alterar o *imprinting* hormonal, aumentando a atividade sexual de ratos wistar machos. Como se sabe, o aumento da atividade sexual é um dos sintomas relacionados ao TBH (CASSIDY *et al.*, 1998; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2004; GOODWIN e JAMISON, 2007). No entanto, neste estudo a atividade sexual dos ratos adultos não foi avaliada, mas outros parâmetros foram analisados, como o teste de campo aberto e o teste de preferência por sacarose.

O nível hormonal de corticosterona no plasma sanguíneo não foi diferente alteração nos grupos tratados com mifepristona quando comparados ao grupo Controle. Isto mostra que a administração neonatal de mifepristona falhou em alterar a liberação desse hormônio nesse estudo. Apesar dos resultados obtidos irem contra a hipótese testada, CSABA e INCZEFI-GONDA (2000) demonstraram que uma única administração de mifepristona 100 µg, administrada nas primeiras 24 horas de vida, não

foi capaz de inibir o *imprinting* hormonal. Contudo, em outro estudo, CSABA e KARABÉLYOS (2001) mostraram aumento na atividade sexual de ratos Wistar machos adultos após a administração única de mifepristona nas primeiras 24 horas de vida.

Um dos parâmetros relacionados à toxicidade é perda de massa corporal. Este é um importante indicador para analisar a toxicidade de uma substância (JAHN e GÜNZEL, 1997). A administração de mifepristona no período neonatal não afetou o ganho de peso dos ratos tratados, resultado que também foi observado por CSABA e INCZEFI-GONDA (2000). Além disso, vários órgãos também foram pesados devido à redução da massa do órgão que pode ocorrer sem necessariamente acompanhar a redução de massa corporal (EPA, 1996). Em relação aos órgãos reprodutivos e metabólicos, não houve diferença estatisticamente significativa quando os resultados dos grupos tratados com mifepristona foram comparados aos resultados do grupo Controle.

No entanto, em relação aos testes comportamentais, no primeiro estágio, que foi realizado aos 100 dias de idade, quando foram observados os resultados do teste de campo aberto, o grupo M20 mostrou redução estatisticamente significativa quando foi analisada a locomoção nos círculos totais da arena. Animais normais preferem a periferia da arena, portanto o aumento na permanência desses animais nessa região pode indicar comportamento tipo-ansioso (PRUT e BELZUNG, 2003), bem como, se essa preferência excede a preferência apresentada pelo grupo controle, essa mudança pode indicar timidez (MORRISON e TATCHER, 1969). Contudo, um aumento na locomoção central sem modificação na locomoção total pode ser interpretada como um comportamento tipo-ansiolítico (PRUT e BELZUNG, 2003) e isto pode ser relacionado ao estado maníaco em pacientes bipolares, que geralmente apresentam comportamento de risco associado aos baixos níveis de ansiedade (STEINER, 1972).

Após a exposição desses animais ao estresse agudo induzido por imobilização, quando os resultados dessa etapa foram comparados aos resultados do teste realizado na primeira etapa, todos os grupos apresentaram diminuição estatisticamente significativa na locomoção no teste de campo aberto. A exposição a uma situação de estresse, por causar inibição de potenciação de longa duração das sinapses hipocâmpais para o córtex pré-frontal em ratos, pode promover sintomas de depressão

(XIONG *et al.*, 2004). Porém, a comparação entre os resultados da primeira etapa e da segunda etapa no teste de preferência por sacarose mostrou que apenas o grupo M20 apresentou redução estatisticamente significativa no consumo de sacarose. Isto pode ter ocorrido devido ao grupo M20 ser mais susceptível à manifestação de sinais depressivos.

Esses resultados são difíceis de explicar uma vez que os efeitos causados por baixas doses são bastante controversos na comunidade científica. Algumas hipóteses podem ser levantadas a fim de tentar elucidar este fenômeno: pode haver uma relação não-linear entre a concentração da droga e o número de receptores ligados; e/ou pode haver uma relação não-linear entre o número de receptores ligados e a força do efeito biológico (VANDENBERG *et al.*, 2012). Além disso, a resposta da mifepristona é diferente em receptores diferentes (CSABA e INCZEFI-GONDA, 2000), e além de apresentar atividade antagonista nos receptores glicocorticoides, também possui atividade agonista parcial (SPITZ, 2000). O nível da atividade agonista se correlaciona com o nível de receptores nas células, e o efeito não é dependente de mudanças na curva dose-resposta (ZHANG *et al.*, 2007). Como não há outros estudos avaliando outras doses de mifepristona no período neonatal, se torna até mesmo difícil dizer que os efeitos podem estar sendo gerados devido a mifepristona apresentar uma curva dose-resposta não-monotônica. Como se sabe, este tipo de curva pode ser caracterizada pela mudança do vértice de positivo para negativo ou vice-versa em algum ponto, e geralmente possui forma de U ou U invertido (KOHN e MELNICK, 2002; CONOLLY e LUTZ, 2004). Outro fenômeno que pode ocorrer é a relação dose-resposta caracterizada pela estimulação em baixas doses e inibição em altas doses, o qual é chamado de hormesis (CALABRESE e BALDWIN, 2003).

Apesar de não ter sido realizado nenhum teste para analisar a capacidade de ligação do hormônio fisiológico, a fim de saber se mifepristona foi capaz de se ligar aos receptores, a dose de 20 µg de mifepristona, de alguma forma, foi capaz de produzir efeitos comportamentais tipo-depressivos. No entanto, neste estudo, a administração de mifepristona nas primeiras 24 horas de vida, na metodologia e condições mencionadas, não foi capaz de induzir comportamento tipo-maníaco em ratos Wistar adultos. De qualquer forma, seria interessante investigar os efeitos de outras doses de

mifepristona para que mais evidências auxiliem no entendimento dos resultados que foram obtidos no presente estudo.

8 CONCLUSÃO

Em conclusão, foi demonstrado que mifepristona nas doses de 20, 100 e 200 µg, administrada de forma subcutânea nas primeiras 24 horas de vida, não foi capaz de promover, na vida adulta, alterações comportamentais correspondentes à fase maníaca do transtorno bipolar de humor. No entanto, foi observado que animais tratados com baixas doses de mifepristona apresentaram comportamento tipo-depressivo. Devido à falta de estudos que possam explicar os efeitos obtidos, estudos futuros são necessários para se entender a curva dose-resposta da mifepristona, bem como sua atuação no funcionamento do eixo HPA durante o *imprinting* hormonal.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKENHEIL, M. Neurotransmitters and signal transduction process in bipolar affective disorders: a synopsis. **Journal of Affective Disorder**, v. 1-2, n. 62, p. 101-111, 2001.

AKISKAL, H.S.; PINTO, O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, and IV. **Bopolarity: Beyond classic mania**, v. 22, n. 3, p. 517-534, set. 1999.

ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticoides na expressão dos sintomas de humor – uma revisão. **Revista de Psiquiatria**, Rio Grande do Sul, v. 27, n. 2, p. 177-186, 2005.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition (DSM IV), Washington, DC, 1994.

ANGST, J.; GAMMA, A.; BENNAZI, M.; AJDAIJIC-GROSS, V.; EICH, D.; RÖSSLER, W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipolar disorders and hypomania. **Journal of Affective Disorders**, n. 73, p. 133-146, 2003.

ARNOLD, L.M. Gender Differences in Bipolar Disorder. **Psychiatric Clinics of North America**, n. 26, p. 595-620, 2003.

AVISSAR, S.; BARKI-HARRINGTON, L.; NECHAMKIN, Y.; ROITMAN, G.; SCHREIBER, G. Reduced beta-adrenergic receptor-coupled Gs protein function and Gs alpha immunoreactivity in mononuclear leukocytes of patients with depression. **Biological Psychiatry**, v. 9, n. 39, p. 755-760, 1996.

AVISSAR, S.; NECHAMKIN, Y.; BARKI-HARRINGTON, L.; ROITMAN, G.; SCHREIBER, G. Differential G protein measures in mononuclear leukocytes of patients with bipolar mood disorder are state dependent. **Journal of Affective Disorder**, v. 2, n. 43, p. 85-93, 1997.

AVISSAR, S.; SHREIBER, G.; DANON, A.; BELMAKER, R.H. Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. **Nature**, v. 6155, n. 331, p. 440-442, 1988.

BALDESSARINI, R.J.; TONDO, L. Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. **Journal of the American Association**, n. 290, 1517–1519, 2003.

BAULIEU, E.E. On the mechanism of action of RU486. In: Seppala M, Hamberger L, editors. **Frontiers in Human Reproduction**. New York: Annals of New York Academy of Sciences, 1991. p. 545-546.

BELANOFF, J.K.; FLORES, B.H.; KALEZHAN, M.; SUND, B.B.S.; SCHATZBERG, A.F. Rapid Reversal of Psychotic Depression Using Mifepristone. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 5, p. 516-521, out. 2001.

BELMAKER, R.H. Medical progress: Bipolar Disorder. **New England Journal of Medicine**, n. 351, p. 476-486, 2004.

BERTAGNA, X.; BASIN, C.; PICARD, F.; VARET, B.; BERTAGNA, C.; HUCHER, M.; LUTON, J.P. Peripheral antiglucocorticoid action of RU 486 in man. **Clinical Endocrinology**, n. 28, p. 537-541.

BERTAGNA, X.; BERTAGNA, C.; LUTON, J.P.; HUSSON, J.M.; GIRARD, F. The new steroid analog RU 486 inhibits glucocorticoid action in man. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, n. 59, p. 25-28, 1984.

BERTON, O.; NESLTLER, E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 7, p. 137-151, 2006.

BESEDOVSKY, H. O.; DEL REY, A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. **Endocrine Reviews**, v. 17, n. 1, p. 64-102, fev. 1996.

BERTELSEN, A.; HARVALD, B.; HAUGE, M.A. A Danish twin study of manic-depressive disorders. **British Journal of Psychiatry**, n. 130, p. 330-351, 1977.

BEZCHILIBNYK, Y.; YOUNG, L.T. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 2, n. 47, p. 135-148, 2002.

BLAZER, D.G. Mood disorders: epidemiology. In: SADOCK, B.J.; SADICK, V.A. **Kaplan e Sadock's comprehensive textbook of psychiatry**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2000. p. 1298-1308.

BOARD, F.; PERSKY, H.; HAMBURG, D.A. Psychological stress and endocrine functions; blood levels of adrenocortical and thyroid hormones in acutely disturbed patients. **Psychosomatic Medicine**, n. 18, p. 324-333, 1956.

BORISON, R.L.; SABELLI, H.C.; MAPLE, P.J.; HAVDALA, H.S.; DIAMOND, B.I. Lithium prevention of amphetamine-induced 'manic' excitement and of reserpine-induced 'depression' in mice: possible role of 2-phenylethylamine. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 3, n. 59, p. 259-262, 1978.

BROWN, A.S.; MALLINGER, A.G.; RENBAUM, L.C. Elevated platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate in bipolar mania. **American Journal of Psychiatry**, v. 8, n. 150, p. 1252-1254, 1993.

BRUNELLO, N.; TASCEDDA, F. Cellular mechanisms and second messengers: relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 2, n. 6, p. 181-189, 2003.

CALABRESE, E.J., BALDWIN, L.A. Hormesis: The dose-response revolution. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.43, p. 175-197, 2003.

CARROLL, B.J. Neuroendocrine function in mania. In: SHOPSIN, B. **Manic Illness**, New York: Raven Press, 1979. p. 163-176.

CASSIDY, F.; FOREST, K.; MURRY, E.; CARROL, B.J. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. **Archives of General Psychiatry**, n. 55, p. 27–32, 1998.

CASTRÉN, E. Is mood chemistry? **Nature Reviews Neuroscience**, n. 6, p. 241-246, 2005.

CHANG, A.; LI, P.P.; WARSH, J.J. Altered cAMP-dependent protein kinase subunit immunolabeling in post-mortem brain from patients with bipolar affective disorder. **Journal of Neurochemistry**, v. 4, n. 84, p. 781-791, 2003.

CONOLLY, R.B.; LUTZ, W.K. Nonmonotonic dose-response relationships: mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. **Toxicological Sciences**, n. 77, p. 151-157, 2004.

COYLE, J.Y.; DUMAN, R.S. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. **Neuron**, n. 38, p. 157-160, 2003.

CRADDOCK, N.; O'DONOVAN, M.C.; OWEN, M.J. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. **Journal of Medical Genetics**, n. 42, p. 193-204, 2005.

CSABA, G. Hormonal imprinting: its role during the evolution and in the development of hormones and receptors. **Cell Biology International**, n. 24 , p. 407–414, 2000.

CSABA, G. Interaction between the genetic programme and environmental influences in the perinatal critical period. **Zoological Sciences**, n. 8, p. 813–825, 1991.

CSABA, G. **Ontogeny and phylogeny of hormone receptors**. Basel: Karger, 1981.

CSABA, G. Phylogeny and ontogeny of chemical signaling: Origin and development of hormone receptors. In-ternational **Review of Cytology**, n. 155, p. 1–48, 1994.

CSABA, G. Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. **Biological Reviews**, n. 55, p. 47–63, 1980.

CSABA, G. Receptor ontogeny and hormonal imprinting. **Experientia**, n.42, p. 750–759, 1986.

CSABA, G.; INCZÉFI-GONDA, A. Imprinting of thymic glucocorticoid receptor and uterine estrogen receptor by a synthetic steroid hormone at different times after birth. **General Pharmacology**, n. 30, p. 685–687, 1998.

CSABA, G.; KARABÉLYOS, C. The effect of a single neonatal treatment (hormonal imprinting) with the antihormones, tamoxifen and mifepristone on the sexual behavior of adult rats. **Pharmacological Research**, v. 43, n. 6, p. 531-534, 2001.

CSABA, G.; NAGY, S.U. Influence of the neonatal suppression of TSH production (neonatal hyperthyroidism) on response to TSH in adulthood. **Journal of Endocrinological Investigation**, n. 8, p. 557–561, 1985.

CUNHA, A.B.; FREY, B.N.; ANDREAZZA, A.C.; GOI, J.D.; ROSA, A.R.; GONÇALVES, C.A.; SANTIN, A.; KAPCZINSKI, F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. **Neuroscience Letters**, n. 398, p. 215–219, 2006.

DABAN, C.; MACKIN, P.; YOUNG, A. H. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 469-480, jun. 2005.

DEBATTISTA, C.; BELANOFF, J.; GLASS, L.; KHAN, A.; HORNE, R.L.; BLASEY, C.; CARPENTER, L.L.; ALVA, G. Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. **Biological Psychiatry**, v. 12, n. 60, p. 1343-1349, dez. 2006.

DECKERSBACH, T.; PERLIS, R. H.; FRANKLE, W. G.; GRAYS, S. M.; GRANDIN, L.; DOUGHERTY D. D.; NIERENBERG, A. A.; SACHS, G. S. Presence of anger and irritability in outpatients with major depressive disorder. **Psychopathology**, v. 4, n. 37, p. 155-160, 2004.

DENNEHY, E.B.; SUPPES, T.; RUSH, A.J.; MILLER, A.L.; TRIVEDI, M.H.; CRISMON, M.L.; CARMODY, T.J.; KASHNER, T.M. Does provider adherence to a treatment guideline change clinical outcomes for patients with bipolar disorder? Results from the Texas Medication algorithm Project. **Psychological Medicine**, n. 35, p. 1695-1706, 2005.

DIAS, R.S.; KERR-CORRÊA, F.; TORRESAN, R.C.; SANTOS, C.H.R. Transtorno bipolar do humor e gênero. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 2, n. 33, p. 80-91, 2006.

DIXON, J.F.; HOKIN, L.E. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, n. 95, p. 8363-8368, 1998.

D'MELLO, D.A.; MCNEIL, J.A.; MSIBI, B. Seasons and bipolar disorder. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 1, n. 7, p. 11-18, 1995.

EBSTEIN, R.P.; LERER, B.; SHAPIRA, B.; SHEMESH, Z.; MOSCOVICH, D.G.; KINDLER, S. Cyclic AMP second-messenger signal amplification in depression. **British Journal of Psychiatry**, n. 152, p. 665-669, 1988.

EINAT, H.; YUAN, P.; GOULD, T.D.; LI, J.; DU, J.; MANJI, H.K.; CHEN, G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood regulation. **The Journal of Neuroscience**, n. 23, p. 7311–7316, 2003.

EL-MALLAKH, R.S. Bipolar illness update. **Southern Medical Journal**, n. 90, p. 775–779, 1997.

EMILIEN, G.; SEPTIEN, L.; BRISARD, C.; CORRUBLE, E.; BOURIN, M. Bipolar disorder: How far are we from a rigorous definition and affective management? **Progress in Neuro-Phychopharmacology e Biological Psychiatry**, n. 31, p. 975-996, 2007.

EPA – US Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos). Guidelines for reproductive toxicity risk assessment. EPA/630/R-96/009. Washington, out. 1996.

EVANS, D.L.; NEMEROFF, C.B. The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder. **American Journal of Psychiatry**, n. 140, p. 615-617, 1983.

EVINS, A.E.; DEMOPULOS, C.; NIERENBERG, A.; CULHANE, M.A.; EISNER, L.; SACHS, G. A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment resistant mania. **Bipolar Disorders**, n. 8, p. 75-80, 2006.

FAEDDA, G.L.; TONDO, L.; FLORIS, G.; RUDAS, N. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. **Archives of General Psychology**, v. 6, n. 50, p. 448-455, 1993.

FERRARI, A.J.; BAXTER, A.J.; WHITEFORD, H.A. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 134, n. 1-3, p. 1-13, nov. 2011.

FIEVE, R.R.; DUNNER D.L. Unipolar and bipolar affective states. In: FLACH, F.F.; DRAGHI, S.S. **The Nature and Treatment of Depression**. New York: John Wiley e Sons, 1975. p. 145-160.

FLORES, B.H.; KENNA, H.; KELLER, J.; SOLVASON, H. B.; SCHATZBERG, A.F. Clinical and biological effects of Mifepristone Treatment for Psychotic Depression. **Neuropsychopharmacology**, n. 31, p. 628-636, set. 2005.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Mifeprex**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111323.htm>>. Acesso em: 11 jun 2011.

FRIEDMAN, E.; WANG, H.Y. Receptor-mediated activation of G proteins is increased in postmortem brains of bipolar affective disorder subjects. **Journal of Neurochemistry**, v. 3, n. 67, p. 1145-1152, 1996.

FUKUMOTO, T.; MORINOBU, S.; OKAMOTO, Y.; KAGAYA, A.; YAMAWAKI, S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. **Psychopharmacology**, n. 158, p. 100–106, 2001.

GAILLARD, R.C.; RIONDEL, A.; MULLER, A.F.; HERMANN, W.; BAULIEU, E.E. RU 486: a steroid with antigluococorticoid activity that only disinhibits the human pituitary-adrenal system at a specific time of day. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, n. 81, p. 3879-3882, 1984.

GAMMA, J.A.A.; ENDRAS, J. Risk Factors for the Bipolar and Depression Spectra. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, n. 108, p. 15-19, 2003.

GEDDES, J.R.; BURGESS, S.; HAWTON, K. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **American Journal of Psychiatry**, n.161, v. 2, p. 217-222, 2004.

GIBBONS, J.L. Cortisol secretion rate in depressive illness. **American Journal of Psychiatry**, n. 10, p. 572-575, 1964.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 2010. p. 1844.

GOODWIN, F.K.; GREENBERG, L.B.; SHULKA, S. Consistent dexamethasone suppression test results with mania and depression in bipolar illness. **American Journal of Psychiatry**, n. 141, p. 1263-1265, 1984.

GOODWIN, F.K.; JAMISON, K.R. Diagnosis. In: GOODWIN, F.K., JAMISON, K.R. **Manic Depressive Illness**. New York: Oxford University Press, 1990.

GOODWIN, G.M. Evidence-Based Guidelines for Treating Bipolar Disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, n.17, p. 149-173, 2003.

GRAY-NELSON, K.; SAKAY, Y.; EITZMAN, B.; STEEL, T.; MCLACHLAN, J.A. Exposure to diethylstilbestrol during a critical developmental period of the mouse reproductive tract leads to persistent induction of two estrogen-regulated genes. **Cell Growth and Differentiation**, n. 5, p. 595-606, 1994.

GUTIÉRREZ-ROJAS, L.; JURADO, D.; GURPEQUI, M. Factors associated with work, social life and Family life disability in bipolar disorder patients. **Psychiatry Research**, v. 2-3, n. 186, p. 254-260, 2011.

HAPANGAMA, D.K. Mifepristone: the multifaceted hormone. **Journal of Drug Evaluation**, n. 1, p. 143–175, 2003.

HEIKINHEIMO, O.; RAIVIO, T.; HONKANEN, H.; RANTA, S.; JANNE, O.A. Termination of pregnancy with mifepristone and prostaglandina supresses transiently circulating glucocorticoid bioactivity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, n. 88, p. 323-326, 2003.

HUXLEY, N.; BALDESSARINI, R.J. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. **Bipolar Disorders**, n. 9, p. 183-96, 2007.

JADAVJI, N.M.; METZ, G.A. Sex diferences in skilled movement in response to restraint stress and recovery from stress. **Behavioural Brain Research**, n. 195, p. 251-259, 2008.

JAHN, A.L.; GÜNZEL, P.K.H. The value of spermatology in male reproductive toxicology: do spermatologic examinations in fertility studies provide new and additional information relevant for safety assessment? **Reproductive Toxicology**, n. 11, p. 171-178, 1997.

JOCA, S. R. L.; PADOVAN, C. M.; GUIMARÃES, F. S. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 25, supl. II, p. 46-51, dez. 2003.

JORNADA, L.K.; MORETTI, M.; VALVASSORI, S.S.; FERREIRA, C.L.; PADILHA, P.T.; ARENT, C.O.; FRIES, G.R.; KAPCIZINSKI, F.; QUEVEDO, J. Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain. **Journal of Psychiatric Research**, n. 44, p. 506-510, 2010.

JUDD, L.L.; AKSISKAL, H.S.; SCHELLER, P.J.; ENDICOTT, J.; MASSER, J. The long term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar disorder. **Archives of General Psychiatry**, n. 59, p. 530-537, 2002.

KAPCZINSKI, F.; FREY, B.N.; ZANNATTO, V. Physiopathology of bipolar disorders: What has changed in the last 10 years? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, n. 26, supl. III, p. 17-21, 2004.

KATO T.; KATO.; N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. **Bipolar Disorder**, n.2, p. 180–190, 2000.

KATO, T.; KUBOTA, M.; KASAHARA, T. Animal models of bipolar disorder. **Neuroscience e Biobehavioral Reviews**, n. 31, p. 832–42, 2007.

KAY, J.; TASMAN, A.; LIBERMAN, J. A. **Psiquiatria: Ciência Comportamental e Fundamentos Clínicos**. Traduzido por Eliseanne Nopper. 1.ed. brasileira. São Paulo: Manole, 2002.

KESSLER, R.C.; RUBINOW, D.R.; HOLMES, C.; ABELSON, J.M.; ZHAO, S. The Epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a General Population Survey. **Psychological Medicine**, n. 27, p. 1079-1089, 1997.

KETTEL, L.M.; MURPHY, A.A.; MORTOLA, J.F.; LIU, J.H.; ULMANN, A.; YEN, S.S.C. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patient with pelvic endometriosis. **Fertility and Sterility**, n. 56, p. 402-407, 1991.

KLIJN, J.G.M.; DE JONG, F.H.; BAKKER, G.H.; LAMBERTS, S.W.J.; RODENBURG, C.J.; ALEXIEVA-FIGUSH, J. Antiprogestins, a new form of endocrine therapy for human breast cancer. **Cancer Research**, n. 49, p. 2851-2856, 1989.

KOHN, M.C.; MELNICK, R.L. Biochemical irigins of the non-monotonic receptor-mediated dose-response. **Journal of Molecular Endocrinology**, n. 29, p. 113-123, 2002.

KRAEPELIN, E. **Manic Depressive Insanity and Paranoia**. Edinburgh: Livingstone, 1921.

LEIBENLUFT, E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. **American Journal of Psychiatry**, n. 153, p. 163-173, 1996.

LEIBENLUFT, E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. **Journal of Clinical Psychiatry**, n. 58, v. 15, p. 5-11, 1997.

LENOX, R.H.; FRAZER, A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: DAVIS, K.L.; CHARNEY, D.; COYLE, J.T.; NEMEROFF, C. **Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress**. Lippincott Willimans e Wilkins, 2002. p. 1139-1163.

LI, X.; KETTER, T.A.; FRYE, M.A. Synaptic intracellular and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? **Journal of Affective Disorder**, v. 1-3, n. 69, p. 1-14, 2002.

LIMA, M.S.; TASSI, J.; NOVO, I.P.; MARI, J.J. Epidemiologia do transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, suppl. 1, p. 15-20, 2005.

LINGAM, R.; SCOTT, J. Treatment non-adherence in affective disorders. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 3, n. 105, p. 164-172, 2002.

LINKOWSKI, P.; KERKHOFS, M.; ONDERBERGEN, A.V.; HUBAIN, P.; COPINSCHI, G.; L'HERMITE-BALERIAUX, M.; LECLERCQ, R.; BRASSEUR, M.; MENDLEWICZ, J.; VAN CAUTER, E. The 24-hour profiles of cortisol, prolactin, and growth hormone

secretion in mania. **Archives of General Psychiatry**, n. 51, v. 8, p. 616-624, ago. 1994.

LUDTMANN, M.H.; BOECKELER, K.; WILLIAMS, R.S. Molecular pharmacology in a simple model system: implicating MAP kinase and phosphoinositide signalling in bipolar disorder. **Seminars in Cell e Developmental Biology**, n. 22, p. 105–113, 2011.

LUNDBERG, U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, p. 1017-21, nov. 2005.

MACEDO-SOARES, M.B.; MORENO, R.A.; RIGONATTI, S.; LAFER, B. Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Bipolar Disorder: A Case Series. **Journal of ECT**, v. 21, n. 1, p. 31-34, 2004.

MACHADO-VIEIRA, R.; SCHMIDT, A.P.; AVILA, T.T.; KAPCZINSKI, F.; SOARES, J.C.; SOUZA, D.O.; PORTELA, L.V. Increased cerebrospinal fluid levels of S100B protein in rat model of mania induced by ouabain. **Life Science**, n. 76, p. 805–811, 2004.

MACHADO-VIEIRA, R.; BRESSAN, R.A.; FREY, B.; SOARES, J.C. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, supl. 1, p. 28-33, 2005.

MACRITCHIE, K.A.; GEDDES, J.R.; SCOTT, J.; HASLAM, D.R.; GOODWIN, G.M. Valproic Acid, Valproate and Divalproex in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v. 3, 2001.

MAHAJAN, D.K.; LONDON, S.N. Mifepristone (RU486): a review. **Fertility and Sterility**, n. 68, p. 967–976, 1997.

MALHI, G.S.; LAGOPOULOS, J.; OWEN, A.M.; YATHAM, L.N. Bipolaroids: functional imaging in bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, n. 110, supl. 422, p. 46-54, 2004.

MANJI, H.K.; CHEN, G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. **Molecular Psychiatry**, n. 7, S46–S56, 2002.

MANJI, H.K.; LENOX, H.R. Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. **Biological Psychiatry**, v. 6, n. 48, p. 518-530, 2000.

MANNING J.S; HAYKAL R.F.; CONNOR P.D. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. **Comprehensive Psychiatry**, n. 38, p. 102–108, 1997.

MCINTYRE, R.S.; MUZINA D.J.; KEMP D.E.; BLANK D.; WOLDEYOHANNES H.O.; LOFCHY J.; SOCZYNSKA, J.K.; KONARSKI, J.K. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. **Current Psychiatry Reports**, n. 10, p. 66–72, 2008.

MCELROY, S.L.; KOTWAL, R.; MALHOTRA, S.; NELSON, E.B.; KECK, P.E.; NEMEROFF, C.B. Are Mood Disorders and Obesity Related? A Review for the Mental Health Professional. **Journal of Clinical Psychiatry**, n. 65, p. 634-651, 2004.

MICHELON, L.; VALLADA, H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, n.32, supl. 1, p. 21-27, 2005.

MOGUILLEWSKY, M.; PHILIBERT, D. Biochemical profile of mifepristone. In: BAULIEU, E.E.; SEGAL, S.J. **The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control**. New York: Plenum Press, 1985. p. 87-97.

MORK, A.; GEISLER, A. The effects of lithium in vitro and in vivo on adenylate cyclase in brain are exerted by distinct mechanisms. **Neuropharmacology**, v. 3, n. 28, p. 307-311, 1989.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e hipomania no transtorno bipolar. **Revista de Psicologia Clínica**, n. 32, supl .1, p. 39-48, 2005.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; de MACEDO-SOARES, M.B.; RATZKE, R. Anticonvulsivantes e Antipsicóticos no Tratamento do Transtorno Bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, n. 26, supl III, p. 37-43, 2004.

MORRISON, B.J.; TATCHER, K. Overpopulation effects on social reduction of emotionality in the albino rat. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, n. 69, p. 658-662, 1969.

MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.; BERHOFER, A.; BAUER, M. Bipolar disorder. **Lancet**, v. 359, p. 241-247, 2002.

MURPHY, B.E. Steroids and depression. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular biology**, n. 5, p. 537-559, 1991.

NIEMAN, L. K.; CHROUSOS, G. P.; KELLNER, C.; SPITZ, I. M.; NISULA, B. C.; CUTLER, G. B.; MERRIAM, G. R.; BARDIN, C. W.; LORIAUX, D. L. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 3, p. 536-540, set. 1985.

NIVOLI, A.; COLOM, F.; MURRU, A.; PACCHIAROTTI, I.; CASTRO-LOLI, P.; GONZÁLEZ-PINTO, A.; FOUNTOULAKIS, K.; VIETA, E. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, n. 129, v. 1-3, p. 14-26, mar. 2011.

OSBY, U.; BRANDT, L.; CORREIA, N.; EKBOM, A., SPAREN, P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. **Archives of General Psychiatry**, n. 58, p. 844-850, 2001.

PEELE, P.W.; XU, Y.; KUPFER, D.J. Insure expenditure on bipolar disorder: clinical and parity implications. **American Journal of Psychiatry**, n. 160, p. 1286-1290, 2003.

PEET, M.; PETERS, S. Drug-induced mania. **Drug Safety**, n. 12, p. 146-153, 1995.

PEREZ, J.; ZANARDI, R.; MORI, S.; GASPERINI, M.; SMERALDI, E.; RACAGNI, G. Abnormalities of cAMP-dependent endogenous phosphorylation in platelets from patients with bipolar disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 8, n. 152, p. 1204-1206, 1995.

PETTY, F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J. Affect. Disord.*, v. 4, n. 34, p. 275-281, 1995.

PETTY, F.; KRAMER, G.L.; FULTON, M.; MOELLER, F.G; RUSH, A.J. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. **Neuropsychopharmacology**, v. 2, n. 9, p. 125-132, 1993.

POST, R.M.; DENIKOFF, K.D.; LEVERICH, G.S.; ALTSHULER, L.L.; FRYE, M.A.; SUPPES, T.M.; RUSH, A.J.; KECK, P.E.Jr.; MCELROY, S.L.; LUCKENBAUGH, D.A.; POLLIO, C.; KUPKA, R.; NOLEN, W.A. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. **Journal of Clinical Psychiatry**, n. 64, p. 680-690, 2003.

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

ROBB, J.C.; YOUNG, L.T.; JOFFE, R.T. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF20) subscale scores. **Journal of Affective Disorder**, n. 49, p. 180-193, 1998.

ROY-BYRNE, P.P.; UHDE, T.W.; PORCU, T.; DAVIS, D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, n. 317, p. 1-34, 1985.

SCHLESSER, M.A.; WINOKUR, G.; SHERMAN, B. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. **Archives of General Psychiatry**, n. 37, p. 737-743, 1980.

SCHREIBER, G.; AVISSAR, S.; DANON, A.; BELMAKER, R.H. Hyperfunctional G proteins in mononuclear leukocytes in patients with mania. **Biological Psychiatry**, v. 3, n. 29, p. 273-280, 1991.

SHIAH, I.S.; YATHAM, L.N. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizer: a review of clinical studies. **Bipolar Disorder**, v. 2, n. 2, p. 77-92, 2000.

SITRUK-WARE, R.; SPITZ, I.M. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. **Contraception**, n. 68, p. 409–420, 2003.

SOARES, J.C.; CHEN, G.; DIPPOLD, C.S.; WELLS, K.F.; FRANK, E.; KUPFER, D.J.; HUSSEINI, K.M.; MALLINGER, A.G. Concurrent measures of protein kinase C and phosphoinositides in lithium-treated bipolar patients and healthy individuals: a preliminary study. **Psychiatry Research**, v. 2, n. 95, p. 108-118, 2000.

SOARES, J.C.; DIPPOLD, C.S.; WELLS, K.F.; FRANK, E.; KUPFER, D.J.; MALLINGER, A.G. Increased platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-biphosphate in drug-free depressed bipolar patients. **Neuroscience Letters**, v. 1-2, n. 299, p. 150-152, 2001.

SORES, J.C., MALLINGER, A.G.; DIPPOLD, C.A.; FRANK, E.; KUPFER, D.J. Platelet membrane phospholipids in euthymic bipolar disorder patients: are they affected by lithium treatment? **Biological Psychiatry**, v. 4, n. 45, p. 453-357, 1999.

SOUZA, F.G.M. Tratamento do transtorno bipolar – Eutimia. *Rev. Psiq. Clín.*, n. 32, supl. 1, p. 63-70, 2005.

SPITZ, I.M. Progestins, progesterone receptors modulators and progesterone antagonists [special issue]. **Steroids**, n. 65, p. 10-11, 2000.

SPITZ, I. M.; BARDIN, C. W. Mifepristone (RU 486), a modulator of progestin and glucocorticoid action. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 6, p. 404-412, ago. 1993.

SPLEISS, O.; VAN CALKER, D.; SHARER, L.; ADAMOVIC, K.; BERGER, M.; GEBICKE-HAERTER, P.J. Abnormal G protein alpha(s)-and alpha(i2)-subunit mRNA expression in bipolar affective disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 6, n. 3, p. 512-520, 1998.

STEINER, J. A questionnaire study of risk-taking in psychiatric patients. **British Journal of Medical Psychology**, n. 45, v. 4, p. 365-374, 1972.

STORK, C.; RENSHAW, P.F. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. **Molecular Psychiatry**, n. 10, p. 900–919, 2005.

STRAKOWSKI, S.M.; DELBELLO, M.P.; ADLER, C.M. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. **Molecular Psychiatry**, n. 10, p. 105-116, 2005.

SULTZER, D.L.; CUMMINGS, J.L. Drug-induced mania – causative agentes, clinical characteristics and management. A retrospective analysis of the literature. **Medical Toxicology and Adverse Drug Experience**, n. 4, p. 127-143, 1989.

UNUTZER J.; SIMON G.; PABINIAK C.; BOND K.; KATON W. The treated prevalence of bipolar disorder in a large staff-model HMO. **Psychiatric Services**, n. 49, p. 1072-1078, 1998.

VANDENBERG, L.N.; COLBORN, T.; HAYES, T.B.; HEINDEL, J.J.; JACOBS Jr, D.R.; LEE, D.; SHIODA, T.; SOTO, A.M.; SAAL, F.S.; WELSHONS, W.V.; ZOELLER, R.T.; MYERS, J.P. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. **Endocrine Reviews**, v. 3, n. 33, p. 278-455, jun. 2012.

WATSON, S.; GALLAGHER, P.; RITCHIE, J.C.; FERRIER I.N.; YOUNG, A.H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. **The British Journal of Psychiatry**, n. 184, p. 396-502, 2004.

WATSON, S.; MACKIN, P. HPA axis function in mood disorders. **Psychiatry**, v. 8, n. 3, p. 97-101, mar. 2009.

WEISSMAN, M.M.; BLAND, R.C.; CANINO, G.J.; FARAVELLI, C.; GREENWALD, S.; HWU, H.G.; JOYCE, H.G.; KARAM, E.G.; LEE, C.K.; LELLOUCH, J.; LÉPINE, J.P.; NEWMAN, S.C.; RUBIO-STIPEC, M.; WELLS, J.E.; WICKRAMARATNE, P.J.; WIITCHEN, H.; YE, E.K.. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. **Journal of the American Medical Association**, n. 276, p. 293-299, 1996.

XIONG, W.; WEI, H.; XIAOJUN, X.; CAO, J.; DONG, Z.; WANG, W.; XU, T.; XU, L. The effect of acute stress on LTP and LTD induction in the hippocampal CA1 region of anesthetized rats at three different ages. **Brain Research**, n. 1005, p. 187-192, 2004.

YATHAM, L.N.; KENNEDY, S.H.; O'DONOVAN, C.; PARIKH, S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. **Bipolar Disorders**, n. 7, p. 65–69, 2005.

YATHAM, L. N.; MAJ, M. **Bipolar Disorder: Clinical and Biological Foundations**. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010.

YEHUDA, R.; BOISONEAU, D.; MASON, J.W.; GILLER, E.L. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. **Biological Psychiatry**, v. 1-2, n. 34, p. 18-25, 1993.

YOUNG, E.A.; LOPES, J.F.; WEINBERG, V.M.; WATSON, S.J.; AKIL, H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. **Archives of General Psychiatry**, n. 60, p. 24-28, 2003.

YOUNG, L.T.; LI, P.P.; KISH, S.J.; SIU K.P.; KAMBLE, A.; HORNYKIEWICZ, O.; WARSH, J.J. Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic

AMP formation are increased in bipolar affective disorder. **Journal of Neurochemistry**, v. 3, n. 61, p. 890-898, 1993.

YOUNG, L.T.; LI, P.P.; KAMBLE, A.; SIU, K.P.; WARSH, J.J. Mononuclear leukocyte levels of G proteins in depressed patients with bipolar disorder and major depressive disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 4, n. 151, p. 594-596, 1994.

YOUNG, L.T.; LI, P.P.; KISH, S.J.; SIU, K.P.; WARSH, J.J. Postmortem cerebral cortex Gs alpha-subunit levels are elevated in bipolar affective disorder. **Brain Research**, v. 2, n. 553, p. 323-326, 1991.

YOUNG, L.T.; WARSH, J.J.; KISH, S.J.; SHANNAK, K.; HORNYKEIWICZ, O. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. **Biological Psychiatry**, v. 2, n. 35, p. 121-127, 1994.

ZARATE Jr., C.A.; SINGH, J.; MANJI, H.K. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. **Biological Psychiatry**, n. 59, p. 1006-1020, 2006.

ZHANG, S.; DANIELSEN, M. Selective effects of 8-Br-cAMP on agonists and antagonists of the glucocorticoid receptor. **Endocrine**, n. 3, p. 5-12, 1995.

ZHANG, X.; JEYAKUMAR, M.; PETUKHOV, S.; BAGCHI, M.K. A nuclear receptor corepressor modulates transcriptional activity of antagonists-occupied steroid hormone receptor. **Molecular Endocrinology**, n. 12, p. 513-524, 1998.

ZHANG, S., JONKLAAS, J., DANIELSEN, M. The glucocorticoid agonist activities of mifepristone (RU486) and progesterone are dependent on glucocorticoid receptor levels but not on EC50 values. **Steroids**, n. 72, v. 6-7, p. 600-608, 2007.

WANG, H.Y.; FRIEDMAN, E. Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. **Biological Psychiatry**, n. 40, p. 568-575, 1996.

WEYGANDT, W. Ueber das manisch-depressive Irresein. **Berlin Klin Wochenschr**, n. 4, p. 105-106, 1901.

WILLNER, P.; TOWELL, A., SAMPSON, D., SOPHOKLEOUS, S.; MUSCAT R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 93, p. 358-364, 1987.