

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GISLAINE TEZZA REZIN

**EFEITO DA CETAMINA SOBRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM
CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS A UM MODELO ANIMAL DE
DEPRESSÃO**

CRICIÚMA, DEZEMBRO DE 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

GISLAINE TEZZA REZIN

**EFEITO DA CETAMINA SOBRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM
CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS A UM MODELO ANIMAL DE
DEPRESSÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Emilio Luiz Streck

Co-Orientador: Prof. Dr. João Luciano de Quevedo

CRICIÚMA, DEZEMBRO DE 2008

DEDICO

Aos meus pais, Gabriel e Claudete

A minha irmã, Jerusa

A minha Sobrinha, Amanda

Ao meu namorado, Guilherme

Feche os seus lindos olhos e escute bem o que eu vou lhe dizer

O que sou, o que tenho, e o que faço na vida, eu dedico a você

Meu sorriso, meu pranto, meus versos, meu canto, minha grande paixão

Meus abraços, meus beijos, e o meu coração, eu dedico a você

Eu dedico a você

Mesmo estando sozinho, sem ter seu carinho, eu não vou lhe esquecer

Pois o que sou, o que tenho, e o que faço na vida, eu dedico a você

Eu dedico a você

Eu dedico a você

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, Emílio Luiz Streck,

Primeiramente pela oportunidade de ser componente

do seu grupo de pesquisa há 5 anos;

Por me ensinar bioquímica;
Por me mostrar que o conhecimento não tem limites
e que buscar informação depende de cada um de nós;
Por me dar espaço para aprender dentro do laboratório;
Por confiar em mim e me delegar responsabilidades;
Por ser amigo, incentivador, companheiro;
Você é uma das pessoas mais inteligentes que eu conheço e
Que merece as melhores oportunidades, vitórias e alegrias.
Enfim, você é o maior responsável por esta conquista.
Serei eternamente grata a você.
Muito obrigada!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida;
Ao prof. João Quevedo, pela oportunidade de trabalhar
com modelo animal de depressão;
A, Fabrícia, pela amizade, por estar sempre disposta a ajudar, pela
compreensão, pelo carisma, pelas conversas, pelos ensinamentos, enfim,
obrigada por tudo;

A Cristiane por ser companheira e por dividir seus conhecimentos comigo;
A todas as alunas de IC pelas conversas;
A Larissa, Cristiane, Paulo, Clarissa, Gislaine e Samira
pela disponibilidade em ajudar;
Aos professores do PPGCS pelos ensinamentos;
A Mônia e Monique, pela descontração;
A Alice, Andréia, Thayse, Karine, Quênia que apesar da distancia continuam
sendo grandes amigas;
A Gabriela, Peterson, Fernanda e Eduardo por estarem sempre presentes;
A toda minha família pela confiança;
A Regina, Karina, Bruna, Lucas, Jaqueline, Maria Luiza, Lenir, Osmar,
Gustavo, Ricardo, Giseli, Leticia, Fernando, Cintia, Ingryd, Sheila,
Valdecir, Bruno e vó Maria, pois vocês são a minha segunda família.
Enfim, agradeço a todos que direta ou indiretamente me ajudaram a subir
mais um degrau e conquistar mais uma vitória.

TOCANDO EM FRENTE

Almir Sater

Ando devagar
Porque já tive pressa
Levo esse sorriso
Porque já chorei demais
Hoje me sinto mais forte
Mais feliz quem sabe
Só levo a certeza
De que muito pouco eu sei
Eu nada sei
Conhecer as manhas e as manhãs

O sabor das massas e das maçãs
É preciso amor pra poder pulsar
É preciso paz pra poder sorrir
É preciso a chuva para florir
Penso que cumprir a vida
Seja simplesmente
Compreender a marcha
Ir tocando em frente
Todo mundo ama um dia
Todo mundo chora um dia
A gente chega e o outro vai embora
Cada um de nós Compõe a sua história
Cada ser em si carrega o dom se ser capaz
De ser feliz

RESUMO

Transtornos depressivos, incluindo a depressão maior, são sérios e incapacitantes. Porém, a exata fisiopatologia da depressão não é claramente entendida. Estudos indicam que a deficiência orgânica e a modulação do sistema glutamatérgico parecem estar envolvidas na depressão. Vários estudos apontam o receptor glutamatérgico ionotrópico *N*-metil-D-aspartato (NMDA) como um importante fator na etiologia da depressão maior. Recentemente, há um interesse no sistema glutamatérgico como uma opção de tratamento para depressão maior devido aos achados que a cetamina, um antagonista deste receptor, induz uma melhora rápida dos sintomas da depressão. Neste contexto, o estresse crônico foi usado como um modelo animal de depressão. Baseados na hipótese do envolvimento do prejuízo do metabolismo energético na fisiopatologia da depressão, no presente trabalho foram avaliadas as atividades dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial e creatina quinase em cérebro de ratos submetidos ao estresse crônico e tratados com cetamina (15 mg/kg). Depois de 40 dias de estresse crônico, foi observado uma redução na ingestão de glicose, bem como aumento do peso da glândula adrenal, quando comparado ao grupo controle. Também foi verificado que o grupo controle ganhou peso corporal depois de 40 dias, mas o grupo estressado não. Além disso, nossos resultados mostraram uma inibição dos complexos I, III e IV do grupo estressado apenas no córtex cerebral e cerebelo. Por outro lado, as atividades do complexo II e creatina quinase não foram alteradas no grupo estressado. A administração de cetamina restabelece o peso da glândula adrenal. Além disso, os

ratos estressados ganharam peso corporal após a administração aguda de cetamina, quando comparado ao peso corporal avaliado no início do experimento. Finalmente, foi verificado que a administração aguda de cetamina reverte a inibição das atividades dos complexos I, III e IV causada pelo estresse crônico no córtex cerebral e cerebelo. Baseado nos resultados sugere-se que o estresse crônico variado induz a uma inibição dos complexos I, III e IV da cadeia respiratória mitocondrial e esta alteração pode ser um mecanismo da fisiopatologia da depressão maior. Além disso, a administração aguda de cetamina reverte tal efeito. Especula-se que a cetamina pode apresentar tal efeito por diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio, sendo que as enzimas estudadas são sensíveis ao estresse oxidativo.

Palavras-chave: cetamina; depressão; estresse crônico variado; mitocôndria; cadeia respiratória.

ABSTRACT

Depressive disorders, including major depression, are serious and disabling. However, the exact pathophysiology of depression is not clearly understood. Life stressors contribute in some fashion to depression and are an extension of what occurs normally. Modulation and dysfunction of the glutamatergic system seems to be involved in depression. Several studies have pointed to the ionotropic glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor as an important player in the etiology of major depression. Recently a renewed interest in the glutamatergic system as a treatment option for major depression emerged by the finding that the NMDA antagonist ketamine leads to a rapid improvement of depressive symptoms. In this context, chronic stress has been used as an animal model of depression. Based on the hypothesis that metabolism impairment might be involved in the pathophysiology of depression, in the present work we evaluated the activities of mitochondrial respiratory chain complexes and creatine kinase in brain of rats subjected to chronic stress and treated with ketamine (15 mg/Kg). After 40 days of mild stress, a reduction in sweet food ingestion was observed, as well as increased adrenal gland weight, when compared to control group. We also verified that control group gained weight after 40 days, but stressed group did not. Moreover, our findings showed that complex I, III and IV were inhibited in stress group only in cerebral cortex and cerebellum. On the other hand, complex II and creatine kinase were not affected in stressed group. In addition, we verified that the ketamine was not able to reverse the reduction in sweet food ingestion. However, the ketamine administration reestablished a normal range of adrenal gland weight. Besides, stressed animals gained weight after acute administration of ketamine, when compared to the body weight assessed at the beginning of the experiment. Finally, we verified that acute administration of ketamine reversed the inhibition in the complex I, III and IV after chronic mild stress in cerebral cortex and cerebellum. Based on the present findings, we hypothesized that chronic mild stress induces inhibition of mitochondrial respiratory chain (complexes I, III and IV) and this inhibition may be one mechanism in the pathophysiology of depressive disorders. Besides, the acute administration of ketamine reverses such effect. We speculate that ketamine may exert the reversal effect by decreasing reactive oxygen species production, since these enzymes are sensitive to oxidative stress.

Key-words: ketamine; depression; chronic mild stress; mitochondria; respiratory chain.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Metabolismo energético no cérebro.....	25
Figura 2: Cadeia respiratória mitocondrial.....	26
Figura 3: O sistema creatina quinase/fosfocreatina/creatina como sistema de tamponamento dos níveis de ATP celular.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetil CoA – acetil coenzima A
ACTH – hormônio adrenocorticotrófico
ADP – adenosina difosfato
AMPc – adenosina monofosfato ciclico
ATP – adenosina trifosfato
BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro
CO₂ – dióxido de carbono
coenzima Q - Ubiquinona
Complexo I - NADH-desidrogenase
complexo II - Succinato desidrogenase
complexo III - Ubiquinona-citocromo c oxidoreductase
Complexo IV - Citocromo oxidase
CRH – hormônio liberador de corticotrofina
ECV – estresse crônico variado
FADH₂ – flavina adenina dinucleotídio
GABA – ácido γ-aminobutírico
GDP – guanosina difosfato
GTP – guanosina trifosfato
HHA – eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
NADH – nicotinamida adenina dinucleotídio
NMDA – N-metil-D-aspartato
Pi – fosfato inorgânico

SUMÁRIO

PARTE I - INTRODUÇÃO	11
1. Depressão	11
1.1. Histórico	11
1.2. Epidemiologia.....	13
1.3. Sintomatologia.....	14
1.4. Fisiopatologia	15
1.5. Modelos animais de depressão.....	17
2. Antidepressivos	19
2.1. Histórico	19
2.2. Classes.....	19
2.3. Cetamina.....	20
3. Metabolismo Energético	21
3.1. Histórico	21
3.2. Metabolismo energético cerebral	22
3.3. Glicólise.....	23
3.4. Vias metabólicas mitocondriais	24
3.5. Creatina quinase	27
3.6. Disfunção metabólica e depressão	30
4. Objetivos	31
4.1. Objetivo Geral	31
4.2. Objetivos Específicos	31
PARTE II - RESULTADOS.....	32
Artigo 1	32
Artigo 2.....	33
PARTE III - DISCUSSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	41

PARTE I - INTRODUÇÃO

1. Depressão

1.1. Histórico

A depressão é uma doença que vem sendo estudada há muito tempo. Quatro séculos antes de Cristo, os gregos acreditavam que as doenças da mente estavam associadas de algum modo à disfunção corporal. Deste modo, Hipócrates (460-430 a.C.) descreveu a relação dos quatro elementos do planeta terra com os humores. Para ele, era o equilíbrio desses humores que determinava a relação entre saúde e doença. Os gregos também acreditavam que a melancolia surgia nas pessoas que secretavam, pelo baço, bile negra, a qual escurecia o humor através da sua influência sobre o cérebro e, assim, levava a tristeza e cansaço (Licínio et al., 2007).

Diante dessa teoria, Hipócrates conceituou a melancolia – precursora da moderna depressão, como sendo uma afecção sem febre, na qual o espírito triste permanece sem razão fixado em uma mesma idéia, constantemente abatido (Cordás, 2002). Hipócrates também descreveu alguns sintomas da melancolia, tais como perda de sono, falta de apetite, desespero, inquietude e desejo de morte. Segundo ele, a melancolia tratava-se de medo e tristeza que duravam por muito tempo (Maj & Sartorius, 2005).

Durante 20 séculos, muitos autores escreveram sobre a melancolia. Até o início do século XVII, o conhecimento baseava-se na teoria dos quatro humores,

onde a bile negra era a principal responsável pela melancolia (Kapczinski et al., 2000). No século XVIII, Friedrich Hoffman sugeriu que a melancolia era uma doença hereditária (Solomon, 2002). Também neste século, Esquirol proclamou que a psiquiatria era uma medicina mental e buscou o seu entendimento na anatomia cerebral (Cordás, 2002).

No final do século XVIII, Arthur Schopenhauer afirmou que o paciente depressivo devia trabalhar, pois dessa forma o homem se distraía da depressão essencial. Em busca de novas descobertas, Wilhelm Griesinger declarou que doenças mentais são do cérebro, e afirmou também que algumas doenças mentais são apenas tratáveis, e outras são curáveis. No entanto, George Savage explicou a necessidade de unir mente e corpo, estudando em conjunto os sintomas da melancolia, os físicos e os mentais (Solomon, 2002).

No final do século XIX e início do século XX, Emil Kraepelin escreveu o “Compêndio de Psiquiatria”. Ele acreditava que toda doença mental tinha uma base bioquímica interna. Kraepelin também utilizou pela primeira vez o termo “estado depressivo” para caracterizar não somente um sintoma, mais sim uma categoria de enfermidades correlacionadas (Kaplan et al., 1997).

Deste modo, em 1950 Kline e Crane lançaram o primeiro antidepressivo no mercado, a iproniazida, proporcionando um avanço no tratamento da depressão. Já os anos 90 foram denominados como a década do cérebro, devido à evolução na compreensão e tratamento das enfermidades mentais (Goodman et al., 2006). No século XXI, a depressão é considerada uma doença mental, catalogada na classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados com a

saúde (CID) e no manual de diagnóstico e estatístico das perturbações mentais (DSM).

1.2. Epidemiologia

Os transtornos de humor estão entre as formas mais prevalentes de transtornos mentais e podem resultar em incapacidade, morte prematura e intenso sofrimento dos pacientes acometidos e seus familiares (Nestler et al., 2002). O transtorno depressivo maior afeta aproximadamente 14 milhões de adultos nos Estados Unidos por ano. As mulheres são duas vezes mais acometidas do que os homens. A incidência ao longo da vida é de 13% para homens e pode chegar até 25% nas mulheres (Murray & Lopez, 1997).

A Organização Mundial da Saúde estima que a depressão maior era a quarta causa mundial de incapacidade em adultos em 1990 e que em 2020 será a segunda maior causa de incapacidade mundial. Um prejuízo ocupacional e social atinge aproximadamente 60% das pessoas acometidas (Murray & Lopez, 1997). A depressão severa pode prejudicar a qualidade de vida e levar a morte por suicídio, sendo que o risco de suicídio entre pacientes com este transtorno afetivo é de 6 a 15% (Lisanby, 2007).

1.3. Sintomatologia

O termo depressão tem sido usado para identificar um estado afetivo normal (a tristeza), sintoma e doença. A tristeza é uma resposta ao sentimento de perda, derrota e desapontamento, entre outras adversidades. Enquanto sintoma, a depressão pode caracterizar vários quadros clínicos, como transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia e alcoolismo, entre outros. A depressão relacionada à doença não se refere apenas a alterações do humor, mais também a alterações cognitivas e psicomotoras (Lafer, 2000).

Diante disso, a depressão é uma doença psiquiátrica que se caracteriza pelo humor deprimido; perda de interesse; anedonia, redução da capacidade de sentir prazer nas coisas que antes considerava agradável; alteração do apetite ou peso; alteração do sono, com mais frequência a insônia, podendo haver também hipersonia; alteração da atividade psicomotora, havendo retraimento social, crises de choro, ideação negativa; fadiga; diminuição da energia; sentimentos de desvalia ou culpa; dificuldades para pensar; concentrar-se ou tomar decisões; pensamento recorrente sobre morte ou ideação suicida; planos ou tentativas de suicídio (Lafer, 2000; Jorge, 2003; Schule, 2006). Os sintomas devem persistir na maior parte do dia, praticamente todos os dias, por pelo menos duas semanas consecutivas. O episódio depressivo maior deve causar sofrimento ou prejuízo profissional, social ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (Zhang et al., 2004).

1.4. Fisiopatologia

Apesar da sintomatologia bem definida, a depressão é uma doença heterogênea cuja fisiopatologia não está claramente estabelecida. Holmans et al. (2007) mostraram que a depressão é causada em partes por uma predisposição hereditária, porém não é um único gene o responsável por tal patologia, e sim, um complexo genético (Holmans et al., 2007). Estudo de Sullivan et al. (2000) compararam a taxa de depressão maior entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos sugerindo uma heritabilidade de 37%.

Além do envolvimento genético na depressão, também estão relacionados com esta doença o sistema monoaminérgico (Pralong et al., 2002).

O sistema noradrenérgico e serotoninérgico são capazes de modular áreas cerebrais envolvidas com sentimento e comportamento. A serotonina é sintetizada a partir do triptofano, onde a primeira reação é catalizada pela triptofano hidroxilase; já a noradrenalina é sintetizada a partir da tirosina, sendo a tirosina hidroxilase a enzima responsável pela reação inicial (Shelton, 2007). Achados em pacientes com depressão mostram uma inibição da enzima tirosina hidroxilase, bem como do triptofano, resultando assim, em uma menor produção de noradrenalina e de serotonina, respectivamente (Zhang et al., 2004; Belmaker & Agam, 2008). Além disso, Ordway et al. (2003) mostraram um aumento da sensibilidade dos receptores noradrenérgicos pré-sinápticos α_2 em pacientes deprimidos, reduzindo assim a liberação de noradrenalina. Os receptores α_2 pré-sinápticos noradrenérgicos modulam a liberação de noradrenalina através de *feedback* inibitório. Além dos sistemas já citados, evidências clínicas, farmacológicas e de modelos animais

mostram a existência de deficiência de dopamina na depressão (Gershon et al., 2007).

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Existem evidências clínicas da redução da atividade GABAérgica na depressão, conseqüentemente alterando a resposta dos receptores catecolaminérgicos. Estudos mostraram que os níveis de GABA estão diminuídos em alguns pacientes deprimidos (Gos et al., 2008; Larimer & Strowbridge, 2008).

Segundo estudo de Hashimoto et al. (2007) o sistema glutamatérgico apresenta-se com sua atividade aumentada na depressão, reforçando prévios estudos que sugerem o envolvimento de glutamato na fisiopatologia da doença. Níveis séricos elevados de glutamato foram observados em pacientes deprimidos, além de um aumento de glutamina, que é um metabólito/precursor de glutamato (Hashimoto et al., 2007).

Além do envolvimento dos neurotransmissores na depressão, estudo de Lewin & Barde (1997) mostraram que em ratos, o estresse causa importante redução na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo. O BDNF é uma proteína pró-apoptótica e estimula o crescimento dos neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos, bem como protege de um dano neurotóxico. Sabe-se que a capacidade do hipocampo em inibir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) está reduzida em pelo menos um subgrupo de pacientes deprimidos, os quais apresentam um déficit na função e diminuição do volume hipocampal. Portanto, a *down regulation* do BDNF pode contribuir para a atrofia de neurônios do hipocampo em resposta ao estresse (Karege et al., 2002).

Estudo de Wong & Licinio (2004) mostraram a relação entre o BDNF, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), o eixo HHA e o humor. O sistema límbico regula o hipotálamo, que libera o CRH. O CRH estimula a liberação da corticotrofina (ACTH) pela hipófise, que por sua vez, estimula a liberação do cortisol pela glândula adrenal (Juruena et al., 2004; Todorovic et al., 2005). A hiperatividade do eixo HHA é observada em pacientes deprimidos, sendo manifestada com o aumento da liberação de CRH, redução do *feedback* inibitório do eixo e hipercortisolemia (Lamont et al., 2001). Há uma grande interação entre o CRH e as catecolaminas, onde a liberação hipotalâmica de CRH está sob o controle serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico, sendo inibida pelo GABA (Máxime et al., 2007).

Sabe-se hoje que pelo menos a metade dos pacientes deprimidos possui hipersecreção de cortisol. Belmaker et al. (2008) demonstraram um aumento no volume da supra-renal em pacientes deprimidos em comparação a controles. Outro estudo mostrou que pacientes deprimidos apresentavam níveis elevados de CRH, sugerindo que a anormalidade primária no eixo HHA seria devido a uma hipersecreção do CRH (Macqueen et al., 2003).

1.5. Modelos animais de depressão

Os modelos animais de depressão vêm sendo estudados há mais de 20 anos (Katz, 1982; Willner et al., 1987; Mineur et al., 2006) e buscam reproduzir, em animais, os sintomas desencadeados pela depressão em humanos. Desta forma, visam aprofundar o entendimento das bases biológicas da doença e elaborar novos psicofármacos (Willner et al., 1987).

Entre os modelos existentes encontra-se o modelo de estresse crônico variado (ECV). Este modelo animal, proposto previamente por Willner et al. (1987), consiste em expor ratos, seqüencialmente, a uma variedade de estressores distintos e imprevisíveis, por um período de semanas, com o intuito de induzir um estado depressivo caracterizado por anormalidades comportamentais e neuroendócrinas que se assemelham a algumas das características mais proeminentes na depressão maior (Willner et al., 1987; Auriacombe et al., 1997).

A exposição dos animais a uma série de estressores crônicos, suaves e não traumáticos, desenvolve um comportamento denominado de anedonia, que em roedores pode ser caracterizado pela diminuição no consumo de alimento doce, além de hipolocomoção, perda de peso, distúrbio neuroendócrino (Kapczinski et al., 2009).

A vantagem deste teste é que possui validade aparente, preditiva e também de constructo, devido ao fato de mimetizar situações estressoras de modo naturalístico, pois em humanos estas situações exercem um papel relevante no desencadeamento da depressão. Por outro lado, a maior crítica deste modelo é a baixa reprodutibilidade, visto que diferentes laboratórios necessitam de equipe eficiente, organizada, com espaço e aparato adequado o que culmina por reduzir sua aplicabilidade geral (Nestler et al., 2002).

2. Antidepressivos

2.1. Histórico

Na década de 1950 a depressão foi diagnosticada como uma doença passível de tratamento. Nesta década, fármacos utilizados para o tratamento de tuberculose tiveram uma atenção especial, pois foi observado que esses melhoravam o humor dos pacientes. Partindo desse princípio, verificou-se que seu efeito antidepressivo estava relacionado com a inibição da enzima monoaminaoxidase. Deste modo, Kline e Crane lançaram o primeiro antidepressivo no mercado, a iproniazida. Em 1958, Kuhn descobriu acidentalmente que a imipramina também possuía atividade antidepressiva, porém com outro mecanismo de ação. A ação farmacológica da imipramina baseava-se no bloqueio da recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina. Esse fármaco pertence à outra classe de antidepressivos, os tricíclicos. Em 1970, seguindo o raciocínio dos antidepressivos tricíclicos, foram desenvolvidos os inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Além dessa classe, surgiram também os antidepressivos atípicos, que não possuem ação farmacológica específica (Goodman et al., 2006).

2.2. Classes

A maioria dos antidepressivos tem ações importantes no metabolismo das monoaminas neurotransmissoras e seus receptores, principalmente a noradrenalina e serotonina. A ação farmacológica dos antidepressivos tricíclicos está baseada na inibição da recaptção da noradrenalina, serotonina e dopamina. Os antidepressivos

inibidores da monoaminaoxidase, enzima que degrada os neurotransmissores monoaminérgicos nos neurônios pré-sinápticos, aumentam a quantidade dos neurotransmissores na fenda sináptica, potencializando seus efeitos. Já os inibidores seletivos da recaptção de serotonina impedem que a serotonina liberada na fenda sináptica seja recaptada pelos receptores pré-sinápticos. Os antidepressivos atípicos não possuem um mecanismo de ação específica, porém atuam principalmente como antagonistas não seletivos dos receptores pré-sinápticos, possivelmente potencializando a liberação das aminas. Além das classes dos antidepressivos já existentes, existem muitas outras, entre elas, os antagonistas dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (Goodman et al., 2006). Neste contexto, estudos mostram o envolvimento da cetamina na ação antidepressiva quando administrada em baixas doses (Berman et al., 2000).

2.3. Cetamina

Como foi mencionando anteriormente, alguns estudos sugerem que uma deficiência no funcionamento do sistema glutamatérgico está envolvida com a fisiopatologia da depressão (Krystal et al., 1999; Larimer & Strowbridge, 2008). Neste sentido, estudos com animais de laboratório têm indicado que os antagonistas do receptor NMDA apresentam efeitos antidepressivos em diversos modelos animais de depressão, tais como o teste da natação forçada, desamparo aprendido e no ECV (Chatuverdi et al., 2001; Yilmaz et al., 2002; Gamaro et al., 2003; Garcia et al., 2008; Maeng & Zarate, 2008).

A cetamina, quando usada em baixas doses, possui efeito antagonista dos receptores NMDA (Zarate et al., 2006). Diante deste fato, evidências obtidas em estudos clínicos corroboram uma ação do tipo antidepressiva induzida pela cetamina. Berman et al. (2000) mostraram que pacientes com depressão maior, quando submetidos à administração de baixas doses de cetamina, mostraram diminuição dos sintomas em 72 horas. Zarate et al. (2006) também mostraram que uma única dose de cetamina melhora os sintomas da depressão por até 10 dias a partir da sua administração. Adicionalmente, a administração repetida de diferentes classes de antidepressivos tem efeitos terapêuticos retardados causando alterações na expressão de subunidades de NMDA, dificultando a ligação a estes receptores nas regiões do cérebro implicado na fisiopatologia da depressão.

Estudos demonstraram que a administração aguda de cetamina em ratos submetidos ao teste de natação forçada causou diminuição do tempo de imobilidade nas doses de 10 e 15 mg/kg (Garcia et al., 2008). Além disso, achados mostram que a administração crônica de cetamina reverte a anedonia causada em ratos submetidos ao modelo de ECV (dados não publicados). Dessa forma, várias evidências mostram que a cetamina apresenta efeito antidepressivo.

3. Metabolismo Energético

3.1. Histórico

Hans Krebs propôs, em 1937, uma série de reações do metabolismo intermediário dos carboidratos. Atualmente, o ciclo proposto por Krebs leva o seu

nome. Há aproximadamente meio século, Kennedy e Lehninger descobriram que as mitocôndrias contêm as enzimas do ciclo de Krebs e as enzimas de oxidação dos ácidos graxos, além dos complexos respiratórios. Alguns anos depois, Palade e Sjonstrand, através de microscopia eletrônica, mostraram que a mitocôndria apresenta duas membranas, uma externa e uma interna, muito dobrada. Em 1961, Peter Mitchell propôs a teoria quimiosmótica, sugerindo que o transporte de elétrons e a síntese de adenosina trifosfato (ATP) estão acoplados a um gradiente de prótons na membrana mitocondrial interna. Mitchell sugeriu que bombas de prótons criariam este gradiente de prótons, que seria a força motriz para a síntese de ATP (Berg et al., 2008).

3.2. Metabolismo energético cerebral

O ATP é o principal combustível da célula na maioria dos processos que necessitam de energia. A energia é liberada pela hidrólise de ATP e serve para impulsionar uma série de reações (Lehninger et al., 2007). O cérebro desenvolve uma intensa atividade metabólica, porém possui uma pequena reserva energética em relação ao grande consumo de glicose, existindo assim uma necessidade contínua de substratos energéticos (Dickinson, 1996).

Estudos mostram que a disfunção mitocondrial resulta de um mau funcionamento da cascata bioquímica sugerindo ser um importante fator na patogênese de muitas doenças, tais como transtorno bipolar, depressão maior e esquizofrenia (Fattal et al., 2006; Horn & Barrientos, 2008; Rezin et al., 2008). Além disso, uma anormalidade no metabolismo energético pode desencadear lesão e

morte celular (Heales et al., 1999; Blass, 2001; Calabrese et al., 2001; Schurr, 2002).

3.3. Glicólise

A glicose é a principal fonte de energia utilizada pela maioria das células e ocupa uma posição central no metabolismo. Ela chega ao cérebro pela circulação sanguínea e atravessa a barreira hematoencefálica com auxílio de transportadores. Ao entrar na célula, a glicose pode ser metabolizada em diferentes rotas. No entanto, a principal via de degradação da glicose é a glicólise. Esta via é composta por uma seqüência de 10 reações enzimáticas, cuja função no metabolismo energético é fornecer parte da energia utilizada pelos organismos; este processo ocorre no citoplasma e tem como produto final o piruvato (Clark et al., 1993; Lehninger et al., 2007; Berg et al., 2008).

Em condições anaeróbicas, o piruvato é convertido a um produto reduzido, o lactato. No entanto, em condições aeróbicas, o piruvato é transportado para dentro da mitocôndria e sofre uma descarboxilação oxidativa, formando a acetil coenzima A (acetil CoA) através da ação enzimática da piruvato desidrogenase (Lehninger et al., 2007; Berg et al., 2008). A acetil CoA pode ser obtida a partir de aminoácidos e ácidos graxos, além da glicose. A acetil CoA é parte integrante do ciclo de Krebs, sendo que este processo ocorre na mitocôndria.

3.4. Vias metabólicas mitocondriais

A mitocôndria é a organela responsável pelos processos de respiração celular e obtenção de energia, sendo constituída por duas membranas que delimitam dois compartimentos: o espaço intermembrana, que fica entre a membrana interna e a membrana externa, e a matriz mitocondrial, que é delimitada apenas pela membrana interna. A matriz mitocondrial contém as enzimas envolvidas no ciclo de Krebs, porém a succinato desidrogenase fica ligada à membrana interna que se localiza na matriz. Também se encontram na membrana interna da mitocôndria os complexos enzimáticos envolvidos no transporte de elétrons e na fosforilação oxidativa (Murray, 2002; Devlin, 2008; Horn & Barrietos, 2008).

A acetil CoA, formada pela piruvato desidrogenase a partir do piruvato, é completamente oxidada a monóxido de carbono (CO_2) pelo ciclo de Krebs, através de uma série de reações composta por oito passos, onde cada um é catalisado por enzimas diferentes (Lehninger et al., 2007; Berg et al., 2008). O ciclo de Krebs começa e termina com oxaloacetato, onde uma volta completa no ciclo produz duas moléculas de CO_2 , três de NADH, uma de FADH_2 e um composto de alta energia (ATP ou GTP). Contudo, durante todo o ciclo não ocorre perda de água, logo o ciclo tem que estar acoplado à cadeia respiratória, por ela ser capaz de produzir água usando NADH e FADH_2 gerados no ciclo de Krebs (Voet et al., 2002).

A ação combinada do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa é responsável pela maior parte da produção de ATP gerada pelos seres humanos, sendo que a cadeia de transporte de elétrons é composta por quatro complexos enzimáticos e dois componentes que não fazem parte dos complexos, a ubiquinona, também

chamada de coenzima Q, que transporta elétrons do NADH desidrogenase (complexo I) e succinato desidrogenase (complexo II) ao ubiquinona-citocromo c oxidoreductase (complexo III), e o citocromo c, que transporta elétrons do complexo III ao citocromo oxidase (complexo IV). Os elétrons presentes nas coenzimas NADH são transferidos para o complexo I e os elétrons presentes no FADH_2 são transferidos ao complexo II (Erecinska & Dagoni, 1990; Heales et al., 1999; Wallace, 1999). O último aceptor de elétrons é o oxigênio, que se reduz a água (Wallace, 1999; Murray, 2002; Voet et al., 2002).

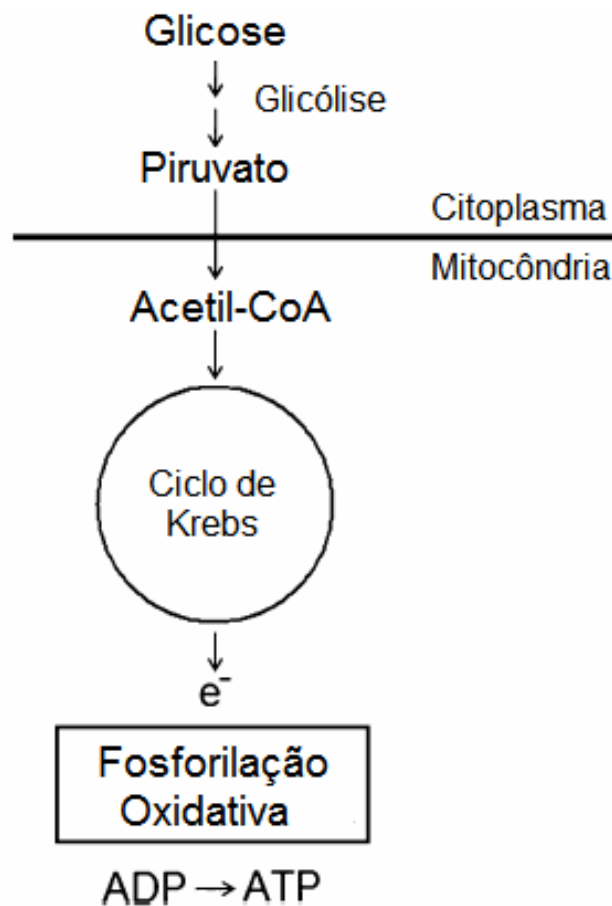


Figura 1: Metabolismo energético no cérebro

Existem várias formas de utilizar a energia proveniente dos nutrientes, onde uma delas é através do ATP, sendo que sua síntese na mitocôndria é resultado da fosforilação oxidativa, na qual o ADP é fosforilado, originando o ATP. A operação da cadeia de transporte de elétrons leva a um bombeamento de prótons através da membrana interna da mitocôndria, criando assim um gradiente de prótons, chamado de acoplamento quimiosmótico (Madrigal et al., 2001; Fattal et al., 2006; Boekema & Braun, 2007; Devlin, 2008).

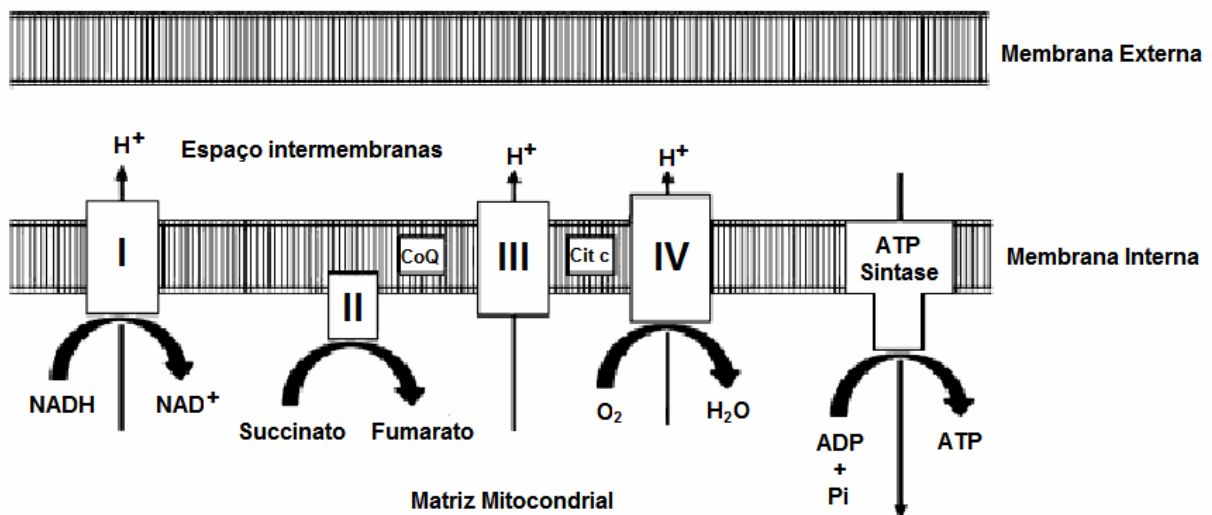


Figura 2: Cadeia respiratória mitocondrial

O acoplamento quimiosmótico baseia-se na diferença da concentração de prótons entre o espaço intermembrana e a matriz mitocondrial. Durante o processo de transporte de elétrons, tais proteínas obtêm os prótons da matriz e quando são reoxidadas elas liberam os prótons dentro do espaço intermembrana, originando assim o gradiente de prótons e a produção de ATP ocorre quando esses prótons

migram de volta para o interior da matriz mitocondrial através do canal iônico presente na ATP sintase. No acoplamento quimiosmótico existe uma conexão direta entre o gradiente de prótons e a reação de fosforilação, todavia o desacoplamento da oxidação e da fosforilação acontece quando há uma diminuição na diferença de prótons entre os dois lados da membrana mitocondrial interna, portanto com a volta dos prótons a matriz ocorre a produção ATP (Heales et al., 1999; Wallace, 1999; Voet et al., 2002; Lehninger et al., 2007).

3.5. Creatina quinase

Outra forma de produção de ATP é a partir da enzima creatina quinase. Esta enzima foi descoberta em extratos de músculos por Karl Lohman, em 1934 (Wallimann et al., 1992). A creatina quinase está localizada em tecidos com alta demanda energética, devido a suas funções fisiológicas, como o cérebro, músculo e coração (Wyss et al., 1992). Esta enzima possui cinco isoenzimas, três citoplasmáticas e duas mitocôndrias. As isoenzimas citoplasmáticas são compostas por dois tipos de subunidades, a M de “muscle” e a B de “brain”; os nomes são em função dos lugares de onde foram primeiramente isoladas. Essas isoenzimas são conhecidas como CK-MM, encontrada no músculo esquelético, CK-BB, encontrada no cérebro e CK-MB, encontrada no músculo cardíaco (Eppenberg et al., 1967; Wallimann et al., 1992). As isoenzimas da creatina quinase são semelhantes cineticamente, porém se diferem na capacidade de unir-se a organelas subcelulares ou proteínas (Eder et al., 1999). As isoenzimas mitocondriais são chamadas de CK-Mi ubíqua, expressa no cérebro e CK-Mi sarcomérica, expressa no músculo (Saks et

al., 1985; Schlegel et al., 1988; Wallimann et al., 1992; Gross et al., 1996). As isoenzimas mitocondriais estão localizadas no espaço intermembrana da mitocôndria (Schlegel et al., 1988; Wyss et al., 1992; Eder et al., 1999). A interação entre as isoenzimas citoplasmáticas e mitocondrias são de fundamental importância para homeostasia energética celular (Silva et al., 2003).

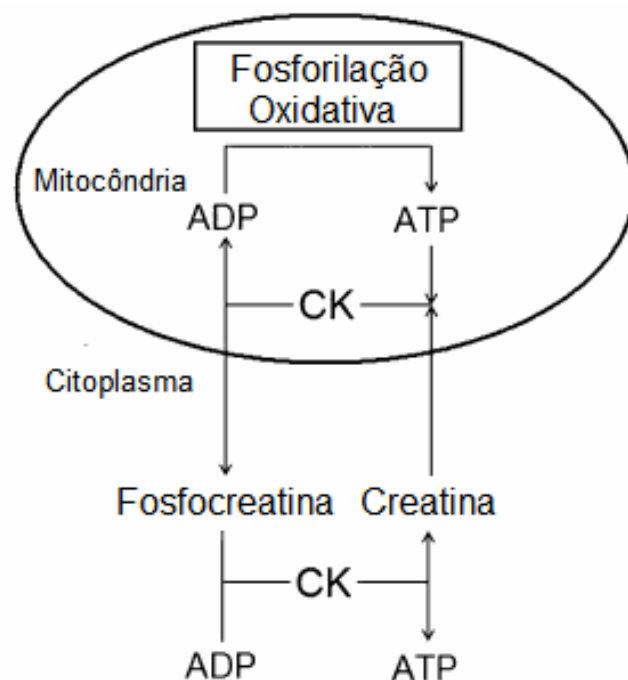


Figura 3: O sistema creatina quinase/fosfocreatina/creatina como sistema de tamponamento dos níveis de ATP celular

A creatina quinase é responsável por catalisar reversivelmente a reação entre a fosfocreatina e a ADP, formando creatina e ATP (Berg et al., 2008). O ATP formado na fosforilação oxidativa é transformado em ADP pela ação da creatina quinase, devido a transferência do fosfato a creatina, formando assim a fosfocreatina que sai da mitocôndria enquanto uma nova creatina entra. A fosfocreatina é

exportada da mitocôndria para os locais de consumo de energia no citoplasma. Desde modo, a creatina quinase citoplasmática age sobre a fosfocreatina formando o ATP e liberando a molécula de creatina que voltará à mitocôndria para sofrer redução novamente (Bessman & Carpenter, 1985; Schlegel et al., 1988; Schnyder et al., 1991; Wallimann et al., 1992).

O cérebro de ratos adultos, bem como outros tecidos com alta e variável taxa de ATP, apresenta alta concentração de fosfocreatina e atividade da creatina quinase. O sistema de creatina-fosfocreatina-creatina quinase é importante para a homeostase energética, sendo responsável pelo controle metabólico (Wallimann et al., 1992; Khuchua et al., 1998; Schlattner & Wallimann, 2000).

Sabe-se que ocorre alteração da creatina quinase em várias doenças. Neste contexto, MacDonald et al. (2006) demonstrou que níveis diminuídos de ácido ribonucléico mensageiro de creatina quinase em pacientes bipolares, especialmente no hipocampo. Outro estudo mostrou que a administração de anfetamina, como modelo animal de transtorno bipolar, inibiu a atividade da creatina quinase em cérebro de ratos (Streck et al., 2008). Outro estudo demonstrou uma diminuição na atividade da creatina quinase em cérebro de ratos submetidos ao modelo animal de esquizofrenia (dados não publicados). Burbaeva et al. (2003) também mostraram que a creatina quinase apresenta-se alterada no cérebro de pacientes com esquizofrenia, sugerindo que esta diminuição leva a uma disfunção no metabolismo energético cerebral estando envolvido na patogênese desta doença.

3.6. Disfunção metabólica e depressão

Estudos têm sugerido que a depressão também está envolvida com prejuízo no metabolismo cerebral (Madrigal et al., 2001; Prabakaran et al., 2004; Fattal et al., 2006). Gardner et al. (2003) mostraram uma diminuição na produção de ATP mitocondrial e na atividade das enzimas mitocondriais em músculo de pacientes com depressão. Madrigal et al. (2001) também mostraram uma inibição nos complexos I-III e II-III da cadeia respiratória mitocondrial em cérebro de ratos após estresse crônico (imobilização por 6 horas durante 21 dias). Sabe-se que o sistema de fosforilação oxidativa gera radicais livres e a cadeia de transporte de elétrons está vulnerável a dano por estes (Navarro & Boveris, 2007). O dano oxidativo induzido pelo estresse pode ser causa ou consequência da disfunção mitocondrial (Madrigal et al., 2001; Torres et al., 2004; Boekema & Braun, 2007). Neste contexto, Madrigal et al. (2001) mostraram um depleção da glutathiona e aumento da peroxidação lipídica em cérebro de ratos após estresse crônico por 21 dias.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Avaliar parâmetros de metabolismo energético em cérebro de ratos submetidos ao modelo de estresse crônico leve variado, tratados ou não com cetamina.

4.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a atividade da creatina quinase e dos complexos I, II, III e IV da cadeia respiratória mitocondrial em cérebro de ratos submetidos ao modelo de depressão (induzido por ECV).

- Verificar se os parâmetros de metabolismo energético cerebral alterado pelo ECV são revertidos pela administração aguda de cetamina.

PARTE II - RESULTADOS

Artigo 1

Inhibition of mitochondrial respiratory chain in brain of rats subjected to an experimental model of depression

Gislaine T. Rezin, Mariane R. Cardoso, Cinara L. Gonçalves, Giselli Scaini, Daiane B. Fraga, Rafael E. Riegel, Clarissa M. Comim, João Quevedo, Emilio L. Streck

Artigo publicado no periódico *Neurochemistry International* 53 (2008) 395-400

Artigo 2**Acute administration of ketamine reverses the inhibition of mitochondrial respiratory chain induced by chronic mild stress**

Gislaine T. Rezin, Cinara L. Gonçalves, Juliana F. Daufenbach, Daiane B. Fraga, Patricia M. Santos, Gabriela K. Ferreira, Fernanda V. Hermani, Clarissa M. Comim, João Quevedo, Emilio L. Streck

Artigo submetido ao periódico *Neurochemistry International*

PARTE III - DISCUSSÃO

No presente trabalho foi observado uma diminuição no consumo de doce pelos ratos estressados em resposta ao ECV, quando comparado ao grupo controle. Além disso, os resultados mostraram que o grupo controle aumentou o peso corporal após 40 dias, porém o grupo estressado não. O peso da glândula adrenal também foi avaliado e os resultados demonstraram um significativo aumento no peso desta glândula nos animais submetidos ao estresse, quando comparado ao grupo controle. Neste estudo também foi avaliada a atividade das enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e da creatina quinase em cérebro de ratos. Nossos achados apresentam inibição dos complexos I, III e IV da cadeia respiratória mitocondrial, somente no córtex e cerebelo dos animais submetidos ao estresse. Por outro lado, a atividade do complexo II e creatina quinase não foram alteradas no grupo estressado quando comparado com o grupo controle.

Diversos estudos mostraram efeitos antidepressivos da cetamina, em humanos e modelos animais de depressão (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006). Por isso, neste trabalho, os animais foram expostos ao ECV e tratados agudamente com cetamina. Os ratos estressados tratados com cetamina não alteraram o consumo de alimento doce quando comparado com os animais estressados tratados com salina. Por outro lado, os ratos estressados ganharam peso depois do tratamento com cetamina quando comparado com o peso corporal do início do experimento. Antes do procedimento experimental não havia diferença no peso corporal entre os grupos. Além disso, o tratamento com cetamina restabelece a

mudança no peso da glândula adrenal nos ratos estressados. Adicionalmente, foi demonstrado que a administração de cetamina reverte a inibição dos complexos I, III e IV causada pelo ECV.

O ECV, originalmente descrito por Willner et al. (1987), é um modelo de depressão caracterizado por estressores crônicos variados não previstos. No modelo de ECV, o consumo de doce está diminuído, além da ocorrência de inibição da sensibilidade de recompensa, caracterizando assim a anedonia (Willner et al., 1987; Gamaro et al., 2003; Berkris et al., 2005). Além disso, a exposição a situações de estresse pode influenciar no comportamento alimentar, e estudos demonstraram que a exposição crônica a estressores pode alterar o peso corporal dos ratos (Dess et al., 1988; Gamaro et al., 2003; Berkris et al., 2005). Além disso, estudos também revelaram um aumento na glândula adrenal após 14 (Harro et al., 2001) ou 28 dias (Konarska et al., 1990) de ECV.

O modelo de ECV consegue replicar uma parte dos sintomas da depressão (Willner, 1997). Estudos mostraram que entre as alterações apresentadas estão o distúrbio do sono (Cheeta et al., 1997; Gronli et al., 2006), apetite (Gamaro et al., 2003; Gronli et al., 2006) e anedonia (Willner, 1997; Gamaro et al., 2003; Gronli et al., 2006). Além disso, os animais submetidos ao ECV apresentam alterações neurológicas e comportamentais, que são revertidas com o uso de antidepressivos em longo prazo (Jayatissa et al., 2006; Casorotto & Andreatini, 2007).

O sistema creatina/fosfocreatina/creatina quinase é importante para homeostase energética por exercer funções de integração, tal como manter níveis energéticos temporariamente, transferência de energia e controle metabólico

(Wallimann et al., 1992; Khuchua et al., 1998; Schlattner & Wallimann, 2000). O cérebro, como outros tecidos com alta demanda energética e variadas taxas de ATP, apresentam altas concentrações de fosfocreatina e atividade da creatina quinase. Porém, neste estudo nós mostramos que a creatina quinase não foi afetada no cérebro de ratos submetidos ao estresse crônico variado.

No entanto, a maioria da energia celular é obtida através da fosforilação oxidativa, um processo que requer a ação de vários complexos enzimáticos localizados na membrana interna da mitocôndria, a cadeia respiratória mitocondrial (Rex et al., 2004; Horn & Barrientos, 2008).

Vários estudos sugerem que a disfunção metabólica e a diminuição no funcionamento da cadeia de transporte de elétrons estão envolvidas com a patogênese de muitas doenças psiquiátricas (Rezin et al., 2008). Alguns trabalhos apontam que a diminuição do metabolismo cerebral ocorre na depressão (Madrigal et al., 2001; Fattal et al., 2006). Neste contexto, Gardner et al. (2003) apresentou uma significativa diminuição na taxa de produção de ATP e enzimas mitocondriais em músculo de pacientes com depressão maior, quando comparado ao controle. Madrigal et al. (2001) também observou que os complexos I-III e II-III da cadeia respiratória mitocondrial foram inibidos em cérebro de ratos após estresse crônico (imobilização por 6 horas durante 21 dias). Nossos resultados estão parcialmente de acordo, porém nós também verificamos inibição na atividade do complexo IV. Os modelos de estresse crônico são diferentes, e isso pode explicar a diferença nos resultados encontrados por nós. Porém, ainda não se pode explicar por que somente estas estruturas cerebrais foram afetadas pelo ECV.

Trabalhos demonstraram que o córtex cerebral e o cerebelo apresentam anormalidades em pacientes com transtorno de humor. Konarski et al. (2008) mostraram que há um déficit na região frontal do córtex em pacientes com estes transtornos. Estudos de neuro-imagem também identificaram anormalidades em regiões cerebrais de pacientes com transtorno de humor (Konarski et al., 2008; Lee et al., 2008). O cerebelo é usualmente excluído desta classe científica devido a sua função principal ser motora, além de equilíbrio, coordenação, tensão muscular, postura e movimento dos olhos. Porém, os estudo de Rapoport et al. (2000) sugerem o envolvimento do cerebelo com humor e cognição.

Neste contexto, conexões do cerebelo com o mesencéfalo e o sistema límbico contribuem para o envolvimento dessa região cerebral com emoção e transtornos emocionais. Evidências da literatura indicam que o cerebelo pode estar envolvido com a regulação do humor. Anormalidades funcionais e estruturais do cerebelo foram demonstradas em transtornos de humor, incluindo depressão e esquizofrenia (Desmond & Fiez, 1998; Konarski et al., 2005; Schutter & Van Honk, 2005).

Sabe-se que a diminuição da atividade da cadeia respiratória mitocondrial causa um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio. Principalmente os complexos I e III são bastante sensíveis e podem ser inibidos por elas (Adam-Vizi, 2005; Navarro & Borveris, 2007). Nesse sentido, já foi demonstrado que a exposição a situações de estresse pode aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (Fontella et al., 2005; Vasconcellos et al., 2006). O excesso de espécies reativas de oxigênio pode causar um déficit no genoma mitocondrial levando a um prejuízo na fosforilação oxidativa, o qual não somente gera ATP, mas também produz mais espécies reativas de oxigênio (Gruno et al., 2008). Além disso, o dano oxidativo

induzido pelo estresse pode ser causa ou conseqüência da disfunção mitocondrial (Madrigal et al., 2001; Torres et al., 2004; Boekema & Braun, 2007). Estudos mostraram que há um aumento de espécies reativas de oxigênio no plasma e na região frontal do córtex de pacientes com depressão (Bilici et al., 2001; Michel et al., 2007). Neste contexto, Madrigal et al. (2001) demonstraram que uma depleção da glutathiona e peroxidação lipídica em cérebro de ratos após estresse crônico por 21 dias.

Além disso, foi observado neste estudo que o tratamento agudo com cetamina não aumentou o consumo de doce pelos roedores. Porém, estudos mostram que antagonistas do receptor NMDA aumentam o consumo de doce pelos animais. Estes efeitos comportamentais parecem estar envolvidos com a junção das ações centrais e viscerais dos antagonistas dos receptores NMDA, sendo necessárias repetidas administrações para obtenção do efeito (Burns & Ritter, 1998; Treece et al., 2000; Jahng & Houpt, 2001).

No entanto, os ratos apresentaram ganho de peso corporal após a administração aguda de cetamina, talvez pelos receptores NMDA modularem o comportamento alimentar durante situações de estresse, pois se sabe que a exposição ao estresse altera o comportamento alimentar (Dess et al., 1988; Gamaro et al., 2003; Berkris et al., 2005).

Também foi observado que o uso de cetamina restabelece o peso da glândula adrenal. Além disso, o aumento do peso da glândula adrenal pode ocorrer devido ao aumento da liberação de ACTH, o qual é liberado em altas concentrações em situações de estresse (O'Connor et al., 2000). Neste sentido, a sinalização

glutamatérgica via receptor NMDA pode estar envolvida na mediação dos aspectos fisiológicos do estresse.

Estudos demonstraram que o estresse oxidativo (e excitotoxicidade) pode ser causa ou conseqüência da ativação excessiva dos receptores NMDA de glutamato (Nasr et al., 2008; Yazihan et al., 2008). A cetamina é um antagonista não seletivo dos receptores NMDA de glutamato. Portanto, o efeito da cetamina nos parâmetros de estresse oxidativo não é claro. Mas estudos controversos mostraram que a cetamina pode apresentar efeito pró- (Zuo et al., 2007) e antioxidante (Saricaoglu et al., 2005).

Além disso, sabe-se que o aumento da atividade glutamatérgica está envolvido na fisiopatologia da depressão (Hashimoto et al., 2007) e que a cetamina possui efeito antidepressivo por antagonizar os receptores NMDA (Berman et al., 2000). Nesse sentido, Zarate et al. (2006) observaram que a administração aguda de cetamina melhora rapidamente os sintomas da depressão.

Diante dos nossos resultados e evidências da literatura, pode-se sugerir que o ECV induz inibição da cadeia respiratória mitocondrial (complexos I, III e IV), provavelmente por estresse oxidativo, e que a administração aguda de cetamina reverte tal efeito. Talvez a cetamina reverta a alteração nos complexos enzimáticos da cadeia respiratória mitocondrial por diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, pode-se concluir que o ECV diminui o consumo de doce, aumenta o peso da glândula adrenal e não altera o peso corporal (enquanto o grupo controle teve ganho de peso após 40 dias). Além

disso, o ECV diminui a atividade dos complexos I, III e IV e não altera a atividade do complexo II e da creatina quinase. A cetamina não altera o consumo de doce, reverte à alteração do peso da glândula adrenal e aumenta o peso corporal nos animais submetidos ao ECV. A cetamina também reverte a alteração dos complexos I, III e IV induzidos pelo ECV.

REFERÊNCIAS

ADAM-VIZI V. Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. **Antioxidants & Redox Signaling** 7: 1140-1149. 2005.

AURIACOMBE M; RENEVIC JP; MOAL LM. Animal models of anhedonia. **Psychopharmacology** 134: 337-338. 1997.

BEKRIS S; ANTONIOU K; DASKAS S; PAPADOPOULOU-DAIFOTI Z. Behavioural and neurochemical effects induced by chronic mild stress applied to two different rat strains. **Behavioural Brain Research** 161: 45-59. 2005.

BELMAKER RH; AGAM G. Major depressive disorder. **The New England Journal of Medicine** 68: 358-355. 2008.

BERG JM; TYMOCZKO JL; STRYER L. **Bioquímica**. 6 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008.

BERMAN RM; CAPPIELLO A; ANAND A; OREN DA; HENINGER GR; CHARNEY DS; KRYSTAL JH. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. **Society of Biological Psychiatry** 47: 351-354. 2000.

BESSMAN SP; CARPENTER CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. **Annual Review of Biochemistry** 54: 831-862. 1985.

BILICI M; EFE H; KÖROĞLU MA; UYDU HA; BEKAROĞLU M; DEĞER O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. **Journal of Affective Disorders** 64: 43-51. 2001.

BLASS JP. Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? **Journal of Neuroscience Research** 66: 851-856. 2001.

BOEKEMA EJ; BRAUN HP. Supramolecular structure of the mitochondrial oxidative phosphorylation system. **The Journal of Biological Chemistry** 282: 1-4. 2007.

BURBAEVA GS; SAVUSHKINA OK; BOKSHA IS. Creatine kinase BB in brain in schizophrenia. **The World Journal of Biological Psychiatry** 4: 177-183. 2003.

BURNS GA; RITTER RC. Visceral afferent participation in delayed satiation following NMDA receptor blockade. **Physiology and Behavior** 65: 361-366. 1998.

CALABRESE V; SCAPAGNINI G; GIUFFRIDA-STELLA AM; BATES TE; CLARK JB. Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. **Neurochemical Research** 26: 739-764. 2001.

CASAROTTO PC; ANDREATINI R. Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. **European Neuropsychopharmacol** 17: 735-742. 2007.

CHATURVEDI HK; BAPNA JS; CHANDRA D. Effect of fluvoxamine and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on shock-induced depression in mice. **Indian Journal of Physiology and Pharmacology** 45: 199-207. 2001.

CHEETA S; RUIGT G; VAN PROOSDIJ J; WILLNER P. Changes in sleep architecture following chronic mild stress. **Biological Psychiatry** 41: 419-427. 1997.

CLARK JB; BATES TE; CULLINGFORD T; LAND JM. Development of enzymes of energy metabolism in the neonatal mammalian brain. **Developmental Neuroscience** 15: 174-180. 1993.

CORDÁS TA. **Depressão: da bile negra aos neurotransmissores: uma introdução histórica**. Lemos Editorial, São Paulo, 2002.

DESMOND JE; FIEZ J. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning, and memory. **Trends in Cognitive Sciences** 2: 355-362. 1998.

DESS NK; RAIZER J; CHAPMAN CD; GARCIA J. Stressors in the learned helplessness paradigm: effects on body weight and conditioned taste aversion in rats. **Physiology & Behavior** 44: 483-490. 1988.

DEVLIN TM. **Manual de bioquímica: com correlações clínicas**. Edgard Blücher, São Paulo, 2007.

DICKINSON CJ. Cerebral oxidative metabolism in hypertension. **Clinical Science** 91: 539-550. 1996.

EDER M; SCHLATTNER U; BECKER A; WALLIMANN T; KABSCH W; FRITZ-WOLF K. Crystal structure of brain-type creatine kinase at 1.41 Å resolution. **Protein Science** 11: 2258-2269. 1999.

EPPENBERGER HM; DAWSON DM; KAPLAN NO. The comparative enzymology of creatine kinases isolation and characterization from chicken and rabbit tissues. **Journal of Biological Chemistry** 242: 204-209. 1967.

ERECINSKA M; DAGANI F. Relationships between the neuronal sodium/potassium pump and energy metabolism. **The Journal of General Physiology** 95: 591-616. 1990.

FATTAL O; BUDUR K; VAUGHAN AJ; FRANCO K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. **Psychosomatics** 47: 1-7. 2006.

FONTELLA FU; SIQUEIRA IR; VASCONCELLOS AP; TABAJARA AS; NETTO CA; DALMAZ C. Repeated restraint stress induces oxidative damage in rat hippocampus. **Neurochemical Research** 30: 105-111. 2005.

GAMARO GD; MANOLI LP; TORRES IL; SILVEIRA R; DALMAZ C. Effects stress on feeding behavior and on monoamine levels in structures. **Neurochemistry International** 42: 107-114. 2003.

GARCIA LS; COMIM CM; VALVASSORI SS; RÉUS GZ; BARBOSA LM; ANDREAZZA AC; STERTZ L; FRIES GR; GAVIOLI EC; KAPCZINSKI F; QUEVEDO

J. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry** 1: 140-144. 2008.

GARDNER A; JOHANSSON A; WIBOM R; NENNESMO I; VON DÖBELN U; HAGENFELDT L; HÄLLSTRÖM T. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients. **Journal of Affective Disorders** 76: 55-68. 2003.

GERSHON AA; VISHNE T; GRUNHAUS L. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. **Biological Psychiatry** 61: 145-153. 2007.

GOODMAN LS; GILMAN A; BRUNTON LL. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 2006.

GOS T; GÜNTHER K; BIELAU H; DOBROWOLNY H; MAWRIN C; TRÜBNER K; BRISCH R; STEINER J; BERNSTEIN HG; JANKOWSKI Z; BOGERTS B. Suicide and depression in the quantitative analysis of glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neuropil. **Journal of Affective Disorders** [Epub ahead of print]. 2008.

GRONLI J; BRAMHAM C; MURISON R; KANHEMA T; FISKE E; BJORVATN B; URSIN R; PORTAS CM. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 85: 842-849. 2006.

GROSS WL; BOK MI; INGWALL JS; ARSTALL MA; SMITH TW; BALLIGAND JL; KELLY R. Nitric oxide inhibits creatine kinase and regulates rat heart contractile reserve. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 93: 5604-5609. 1996.

GRUNO M; PEET N; TEIN A; SALUPERE R; SIROTKINA M; VALLE J; PEETSALU A; SEPPET EK. Atrophic gastritis: deficient complex I of the respiratory chain in the mitochondria of corpus mucosal cells. **Journal of Gastroenterology** 43: 780-788. 2008.

HARRO J; TONISSAAR M; ELLER M; KASK A; ORELAND L. Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine treatment in the rat: effects on behavior and monoamine neurochemistry. **Brain Research** 899: 227-239. 2001.

HASHIMOTO K; SAWA A; IYO M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. **Biological Psychiatry** 62: 1310-1316. 2007.

HEALES SJ; BOLAÑOS JP; STEWART VC; BROOKES PS; LAND JM; CLARK JB. Nitric oxide, mitochondria and neurological disease. **Biochimica et Biophysica Acta** 1410: 215-228. 1999.

HOLMANS P; WEISSMAN MM; ZUBENKO GS; SCHEFTNER WA; CROWE RR; DEPAULO JR JR; KNOWLES JA; ZUBENKO WN; MURPHY-EBERENZ K; MARTA DH; BOUTELLE S; MCINNIS MG; ADAMS P; GLADIS M; STEELE J; MILLER EB; POTASH JB; MACKINNON DF; LEVINSON DF. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. **The American Journal of Psychiatry** 164: 248-258. 2007.

HORN D; BARRIENTOS A. Mitochondrial copper metabolism and delivery to cytochrome c oxidase. **IUBMB Life** 60: 421-429. 2008.

JAHNG JW; HOUP T. MK801 increases feeding and decreases drinking in nondeprived, freely feeding rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 68: 181-186. 2001.

JAYATISSA MN; BISGAARD C; TINGSTROM A; PAPP M; WIBORG O. Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. **Neuropsychopharmacology** 31: 2395-2404. 2006.

JORGE MR. **DSM-IV-TR: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 4 ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 2003.

JURUENA MF; CLEARE AJ; PARIANTE CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 26: 189-201. 2004.

KAPCZINSKI F; QUEVEDO J; IZQUIERDO I. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. Artes Médicas Sul, Porto Alegre, 2000.

KAPCZINSKI F; QUEVEDO J. **Transtorno bipolar: Teoria e clinica**. Artmed, Porto Alegre, 2009.

KAPLAN HI; SADOCK BJ; GREBB JA. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 7 ed. Artmed, Porto Alegre, 1997

KAREGE F; PERRET G; BONDOLFI G; SCHWALD M; BERTSCHY G; AUBRY JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Research** 15: 143-148. 2002.

KATZ RJ. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 16: 965-968. 1982.

KHUCHUA ZA; QIN W; BOERO J; CHENG J; PAYNE RM; SAKS VA; STRAUSS AW. Octamer formation and coupling of cardiac sarcomeric mitochondrial creatine kinase are mediated by charged N-terminal residues. **The Journal of Biological Chemistry** 273: 22990-22996. 1998.

KONARSKA M; STEWART RE; MCCARTY R. Predictability of chronic intermittent stress: effects on sympathetic-adrenal medullary responses of laboratory rats. **Behavioral and Neural Biology** 53: 231-243. 1990.

KONARSKI JZ; MCINTYRE RS; GRUPP LA; KENNEDY SH. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? **Journal of Psychiatry & Neuroscience** 30: 178-186. 2005.

KONARSKI JZ; MCINTYRE RS; KENNEDY SH; RAFI-TARI S; SOCZYNSKA JK; KETTER TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. **Bipolar Disorders** 10: 1-37. 2008.

KRYSTAL JH; D'SOUZA DC; PETRAKIS IL; BELGER A; BERMAN RM; CHARNEY DS; ABI-SAAB W; MADONICK S. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. **Harvard Review of Psychiatry** 7: 125-143. 1999.

LAFER B. **Depressão no ciclo da vida**. Artmed, Porto Alegre, 2000.

LAMONT SR; PAULLS A; STEWART CA. Repeated electroconvulsive stimulation, but not antidepressant drugs, induces mossy fibre sprouting in the rat hippocampus. **Brain Research** 893: 53-58. 2001.

LARIMER P; STROWBRIDGE BW. Nonrandom local circuits in the dentate gyrus. **The Journal of Neuroscience** 28: 12212-12223. 2008.

LEE BT; SEOK JH; LEE BC; CHO SW; YOON BJ; LEE KU; CHAE JH; CHOI IG; HAM BJ. Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry** 32: 778-785. 2008.

LEHNINGER AL; NELSON DL; COX MM. **Princípios de bioquímica**. 4 ed. Sarvier, São Paulo, 2007.

LEWIN GR; BARDE YA. Physiology of the neurotrophins. **Annual Review of Neuroscience** 19: 215-221. 1997.

LICINIO J; WONG M. **Biologia da depressão**. Artmed, Porto Alegre, 2007.

LISANBY SH. Electroconvulsive therapy for depression. **The New England Journal of Medicine** 357: 1939-1945. 2007.

MACDONALD ML; NAYDENOV A; CHU M; MATZILEVICH D; KONRADI C. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. **Bipolar Disorders** 8: 255-264. 2006.

MACQUEEN GM; CAMPBELL S; MCEWEN BS; MACDONALD K; AMANO S; JOFFE RT; NAHMIAS C; YOUNG LT. Course of illness, hippocampal function, and

hippocampal volume in major depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 100: 1387-1392. 2003.

MADRIGAL JL; OLIVENZA R; MORO MA; LIZASOAIN I; LORENZO P; RODRIGO J; LEZA JC. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. **Neuropsychopharmacology** 24: 420-429. 2001.

MAENG S; ZARATE CA JR. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. **Current Psychiatry Reports** 9: 467-474. 2007.

MAJ M; SARTORIUS N. **Transtornos Depressivos**. 2 ed. Artmed, Porto Alegre, 2005.

MAXIME V; SIAMI S; ANNANE D. Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response. **Critical Care Medicine** 35: 596-601. 2007.

MICHEL TM; FRANGO S; THIEMEYER D; CAMARA S; JECHEL J; NARA K; BRUNKLAUS A; ZOECHLING R; RIEDERER P. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder--a postmortem study. **Psychiatry Research** 151: 145-150. 2007.

MINEUR YS; BELZUNG C; CRUSIO WE. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. **Behavioural Brain Research** 175: 43-50. 2006.

MURRAY CJ; LOPEZ AD. Global mortality and disability and contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. **Lancet** 349: 1436-1442. 1997.

MURRAY RK. **Harper: bioquímica**. 9 ed. Atheneu, São Paulo, 2002.

NASR P; CARBERY T; GEDDES JW. N-Methyl-D: -aspartate Receptor Antagonists Have Variable Affect in 3-Nitropropionic Acid Toxicity. **Neurochemical Research** [Epub ahead of print]. 2008.

NAVARRO A; BOVERIS A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. **American Journal of Physiology. Cell Physiology** 292: 670-686. 2007.

NESTLER EJ; GOULD E; MANJI H; BUNCAN M; DUMAN RS; GRESHENFELD HK; HEN R; KOESTER S; LEDERHENDLER I; MEANEY M; ROBBINS T; WINSKY L; ZALCMAN S. Preclinical model: Status of basic research in depression. **Biological Psychiatry** 52: 503-528. 2002.

O'CONNOR TM; O'HALLORAN DJ; SHANAHAN F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. **The Quarterly Journal of Medicine** 93: 323-333. 2000.

ORDWAY GA; SCHENK J; STOCKMEIER CA; MAY W; KLIMEK V. Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. **Biological Psychiatry** 53: 315-323. 2003.

PRABAKARAN S; SWATTON JE; RYAN MM; HUFFAKER SJ; HUANG JT; GRIFFIN JL; WAYLAND M; FREEMAN T; DUDBRIDGE F; LILLEY KS; KARP NA; HESTER S; TKACHEV D; MIMMACK ML; YOLKEN RH; WEBSTER MJ; TORREY EF; BAHN S. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. **Molecular Psychiatry** 9: 684-697. 2004.

PRALONG E; MAGISTRETTI P; STOOP R. Cellular perspectives on the glutamate–monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. **Progress in Neurobiology** 67: 173-202. 2002.

RAPOPORT M; VAN REEKUM R; MAYBERG H. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences** 12: 193-198. 2000.

REX A; SCHICKERT R; FINK H. Antidepressant-like effect of nicotinamide adenine dinucleotide in the forced swim test in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 77: 303-307. 2004.

REZIN GT; AMBONI G; ZUGNO AI; QUEVEDO J; STRECK EL. Mitochondrial Dysfunction and Psychiatric Disorders. **Neurochemical Research** [Epub ahead of print]. 2008.

SAKS VA; KUZNETSOV AV; KUPRIYANOV VV; MICELI MV; JACOBUS WE. Creatine kinase of rat heart mitochondria. The demonstration of functional coupling to oxidative phosphorylation in an inner membrane-matrix preparation. **The Journal of Biological Chemistry** 260: 7757-7764. 1985.

SARICAOGLU F; DAL D; SALMAN AE; DORAL MN; KILINÇ K; AYPAR U. Ketamine sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. **Anesthesia and Analgesia** 101: 904-909. 2005.

SCHLATTNER U; WALLIMANN T. Octamers of mitochondrial creatine kinase isoenzymes differ in stability and membrane binding. **The Journal of Biological Chemistry** 275: 17314-17320. 2000.

SCHLEGEL J; ZURBRIGGEN B; WEGMANN G; WYSS M; EPPENBERGER H; WALLIMANN T. Native mitochondrial creatine kinase forms octameric structures. I. isolation of two interconvertible mitochondrial creatine kinase forms, dimeric and octameric mitochondrial creatine kinase: characterization, localization, and structure-function relationships. **The Journal of Biological Chemistry** 264: 16942-16953. 1988.

SCHNYDER T; GROSS H; WINKLER H; EPPENBERGER HM; WALLIMANN T. Crystallization of mitochondrial creatine kinase. Growing of large protein crystals and electron microscopic investigation of microcrystals consisting of octamers. **The Journal of Biological Chemistry** 266: 5318-5322. 1991.

SCHÜLE C. Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. **Journal of Neuroendocrinology** 19: 213-226. 2006.

SCHURR A. Energy metabolism, stress hormones and neural recovery from cerebral ischemia/hypoxia. **Neurochemistry International** 41: 1-8. 2002.

SCHUTTER DJ; VAN HONK J. The cerebellum on the rise in human motion. **Cerebellum** 4: 290-294. 2005.

SHELTON RC. The molecular neurobiology of depression. **The Psychiatric Clinics North of America** 30: 1-11. 2007

SHIMON H; AGAM G; BELMAKER RH; HYDE TM; KLEINMAN JE. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. **The American Journal of Psychiatry** 154: 1148-1150. 1997.

SILVA CG; BUENO AR; SCHUCK PF; LEIPNITZ G; RIBEIRO CA; WANNMACHER CD; WYSE AS; WAJNER M. D-2-Hydroxyglutaric acid inhibits creatine kinase activity from cardiac and skeletal muscle of young rats. **European Journal of Clinical Investigation** 33: 840-847. 2003.

SOLOMON A. **O demônio do meio-dia: Uma anatomia da depressão**. Objetiva, Rio de Janeiro, 2002.

STRECK EL; AMBONI G; SCAINI G; DI-PIETRO PB; REZIN GT; VALVASSORI SS; LUZ G; KAPCZINSKI F; QUEVEDO J. Brain creatine kinase activity in an animal model of mania. **Life Sciences** 82: 424-429. 2008.

SULLIVAN PF; NEALE MC; KENDLER KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **The American of Journal Psychiatry** 157: 1552-1562. 2000.

TREECE BR; RITTER RC; BURNS GA. Lesions of the dorsal vagal complex abolish increases in meal size induced by NMDA receptor blockade. **Brain Research** 72: 37-43. 2008.

TODOROVIC C; JAHN O; TEZVAL H; HIPPEL C; SPIESS J. The role of CRF receptors in anxiety and depression: implications of the novel CRF1 agonist cortagine. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** 29: 1323-1333. 2005.

TORRES RL; TORRES ILS; GAMARO GD; FONTELLA FU; SILVEIRA PP; MOREIRA JSR; LACERDA M; AMORETTI JR; RECH D; DALMAZ C; BELLO AA.

Lipid peroxidation and total radical-trapping potential of the lungs of rats submitted to chronic and sub-chronic stress. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 37: 185-192. 2004.

VALDIZÁN EM; GUTIERREZ O; PAZOS A. Adenylate cyclase activity in postmortem brain of suicide subjects: reduced response to beta-adrenergic stimulation. **Biological Psychiatry** 54: 1457-1464. 2003.

VASCONCELLOS AP; NIETO FB; CREMA LM; DIEHL LA; DE ALMEIDA LM; PREDIGER ME; DA ROCHA ER; DALMAZ C. Chronic lithium treatment has antioxidant properties but does not prevent oxidative damage induced by chronic variate stress. **Neurochemical Research** 3: 1141-1151. 2006.

VOET D; VOET JG; PRATT CW. **Fundamentos de bioquímica**. Artmed, Porto Alegre, 2002.

WALLACE DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. **Science** 283: 1482. 1999.

WALLIMANN T; WYSS M; BRDICZKA D; NICOLAY K; EPPENBERGER HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. **The Biochemical Journal** 281: 21-40. 1992.

WILLNER P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. **Psychopharmacology** 134: 319-329. 1997.

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

WONG ML; LICINIO J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. **Nature Reviews. Drug Discovery** 3: 136-151. 2004.

WYSS M; SMEITIN KJ; WEVERS RA; WALLIMANN T. Mitochondrial creatine kinase: a key enzyme of aerobic energy metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta** 1102: 119-166. 1992.

ZARATE CA Jr; SINGH JB; CARLSON PJ; BRUTSCHE NF; AMELI R; LUCKENBAUGH DA; CHARNEY DS; MANJI HK. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. **Archives of general psychiatry** 6: 856-864. 2006.

ZHANG X; BEAULIEU JM; SOTNIKOVA TD; GAINETDINOV RR; CARON MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. **Science** 305: 217. 2004.

ZUO DY; WU YL; YAO WX; CAO Y; WU CF; TANAKA M. Effect of MK-801 and ketamine on hydroxyl radical generation in the posterior cingulate and retrosplenial cortex of free-moving mice, as determined by in vivo microdialysis. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 86: 1-7. 2007.

YAZIHAN N; UZUNER K; SALMAN B; VURAL M; KOKEN T; ARSLANTAS A. Erythropoietin improves oxidative stress following spinal cord trauma in rats. **Injury** [Epub ahead of print]. 2008.

YILMAZ A; SCHULZ D; AKSOY A; CANBEYLI R. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 71: 349-352. 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)