



IMPACTO DO TRATAMENTO PERINATAL COM LÍCIO NA ANSIEDADE E DEPRESSÃO INDUZIDAS NO RATO ADULTO^{1,2}

IMPACT OF PERINATAL LITHIUM TREATMENT ON ANXIETY AND DEPRESSION IN ADULT RATS

Ana Augusta VARRIANO³

Márcia Cristina Guimarães GUILHERME³

Vilma Aparecida da SILVA⁴

Nancy Airol di TEIXEIRA⁵

RESUMO

Introdução

Os sais de lítio (Li⁺) são usados para o tratamento profilático do transtorno bipolar. Algumas vezes, é necessária a continuação do tratamento mesmo durante a gravidez, uma vez que o risco de morbidade materna é alto.

¹ Artigo elaborado a partir da dissertação de mestrado de autoria de A.A. VARRIANO: "O impacto da exposição perinatal ao lítio sobre emocionalidade e depressão em ratos". Área de concentração Farmacologia, Universidade Estadual de Campinas, 2202. 117p. Auxílio financeiro: FAPESP, bolsa de estudos e auxílio à pesquisa (processo número 00/09625-3).

² Resultados preliminares apresentados na 16^o Reunião da Federação das Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE), em Caxambu, agosto de 2001 (resumo número: 01.515, p.379).

³ Mestrandas, Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

⁴ Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense. Rua Hernani de Melo, 101, 24210-130, Niterói, RJ, Brasil. *E-mail*: vilma@urbi.com.br

⁵ Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6111, 13084-971, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/ *Correspondence to*: N.A TEIXEIRA. *E-mail*: airol di@unicamp.br

Objetivos

Avaliar o impacto da exposição perinatal ao lítio em nível profilático. A susceptibilidade da prole feminina de ratos para o desenvolvimento de ansiedade e depressão foi verificada em idade adulta.

Métodos

Fêmeas *Wistar* beberam cloreto de lítio 10mMol ou cloreto de sódio 10mMol, *ad libitum*, como única fonte de bebida, nos períodos pré e/ou pós-natal (lactação). Após o nascimento, os filhotes sofreram adoção cruzada para formar os quatro grupos experimentais (n=10 ninhadas cada): a) Controle – salina durante os períodos pré e pós-natal; b) LiPos - Li⁺ durante o período pós-natal; c) LiPre – Li⁺ durante o período pré-natal e d) Li - Li⁺ durante os períodos pré e pós-natal.

Resultados

Não se observou alteração na atividade locomotora e em comportamentos associados à ansiedade, no teste do labirinto em cruz elevado (Anova e teste de *Student-Newman-Keuls*, $p>0,05$). O tratamento com lítio também não provocou diferenças significantes na latência de fuga em ratos desamparados (Anova e *Student-Newman-Keuls*, $p>0,05$).

Conclusão

Os resultados sugerem que o tratamento perinatal com lítio não altera intensidade da depressão comportamental e ansiedade, induzidas em idade adulta.

Termos de indexação: lítio, tratamento perinatal, comportamento e ratos.

A B S T R A C T

Introduction

Lithium salts (Li⁺) are used for the prophylaxis of bipolar disorder. Sometimes continuation of treatment will be necessary even during pregnancy, since the risk of maternal morbidity is high.

Objective

To evaluate the impact of perinatal Li⁺ exposure at a prophylactic level. Female rat offspring susceptibility to behavioral depression and anxiety was verified at adult age.

Methods

Female Wistar rats drank either Li⁺ chloride 10mMol or sodium chloride 10mMol ad libitum as the only source of fluid during prenatal and postnatal (lactating) periods. Following birth, pups were cross-fostered to form four experimental groups (N=10 litters each): a) Control - saline during prenatal and postnatal periods; b) LiPos - Li⁺ during postnatal period; c) LiPre – Li⁺ during prenatal period and d) Li – Li⁺ during prenatal and postnatal periods.

Results

Elevated plus-maze tests did not show alteration in locomotive activity and anxiety-related behavior (Anova and Student-Newman-Keuls, $p > 0,05$). Li^+ treatments also did not produce significant differences in the escape latency in learned helpless rats (Anova and Student-Newman-Keuls, $p > 0,05$).

Conclusion

The data suggest that perinatal Li^+ treatment did not alter the intensity of behavioral depression or anxiety induced at adult age.

Index terms: *lithium, perinatal treatment, behavior, rats.*

INTRODUÇÃO

O Lítio (Li^+) é a droga mais eficaz para o tratamento dos episódios de mania e, quando usado cronicamente, é indicado na prevenção de crises de depressão ou mania em pacientes com transtorno afetivo bipolar¹. Outros agentes terapêuticos têm tomado importante posição como alternativa ou complemento ao tratamento. São eles os anticonvulsivantes: carbamazepina, valproato e divalproato de sódio, lamotrigina e a gabapentina. Utilizam-se durante as fases de mania, também os antipsicóticos: haloperidol, risperidona e a olanzapina. Quaisquer desses medicamentos relacionados podem ser associados ao Li^+ , freqüentemente permitindo doses menores e bem mais toleradas². Desde que o transtorno afetivo bipolar ocorre predominantemente em mulheres, em seus anos reprodutivos e agrava-se com a idade^{3,4}, a decisão de prescrever sais de Li^+ a estas pacientes deve, necessariamente, levar em consideração a possibilidade de ocorrência de gravidez durante a vigência do tratamento.

A gravidez e o parto são eventos estressantes que podem contribuir para o surgimento ou recorrência de desordens afetivas. São períodos de grandes transformações na mulher, não somente fisiológicas, mas também em seu psiquismo e em seu papel sócio-familiar. Quando acompanhados por eventos adversos, igualmente estressantes, o risco é ainda maior⁵. Mulheres que já tem um transtorno psiquiátrico prévio à gravidez provavelmente experimentam estresse psicológico adicional. Para

estas pacientes ainda existe a preocupação quanto à possibilidade de recorrência da doença, especialmente caso seja necessário suspender a medicação, no intuito de proteger o feto de possíveis efeitos tóxicos associados ao tratamento.

Estudos epidemiológicos na década de 90 indicam que a maioria das mulheres grávidas tratadas com Li^+ tem crianças morfologicamente normais e que altas taxas de recidiva do transtorno afetivo bipolar, durante a gravidez e puerpério, estão relacionadas à descontinuidade do tratamento⁶⁻⁸. Muitas vezes estas pacientes são aconselhadas a continuar o tratamento durante o período gestacional. Entretanto, a decisão de prescrever os sais de Li^+ nestas situações ainda representa um grande desafio para a área médica e apontam para a necessidade de continuar os estudos que visam elucidar seus efeitos sobre o neurodesenvolvimento.

Desse modo sabe-se que certas drogas quando administradas durante o período gestacional podem influenciar no comportamento das gerações descendentes, independentemente da produção de alterações morfológicas. Situação que foi originalmente denominada "teratogênese comportamental"⁹. Existe, portanto, a possibilidade de que o Li^+ possa estar incluído neste grupo. A teratogênese comportamental é um tema difícil de se investigar na clínica. Variações no tempo de exposição à droga durante a gravidez, dose utilizada, via de administração e tipos de testes comportamentais empregados, contribuem para dificultar a interpretação dos resultados. Ao longo de alguns anos de pesquisa,

entretanto, foi perfeitamente possível padronizar métodos e técnicas comportamentais, destinados à investigação em animais de laboratório¹⁰.

Assim, propõe-se atualmente que a base bioquímica da teratogênese comportamental seja bastante direta: interferência com a síntese, liberação ou transdução de sinais advindos da neurotransmissão, ou alterações na programação referente às conexões^{7,10-12} interneuronais dentro do Sistema Nervoso Central. No homem, o desenvolvimento do cérebro compreende toda a gravidez e o começo da vida neonatal^{7,10-12}; portanto, o período de vulnerabilidade do Sistema Nervoso Central a estas drogas é igualmente extenso. Os roedores, em especial o rato, têm um período de vulnerabilidade neuronal equivalente¹³.

Os estudos quanto a possível neurotoxicidade dos sais de Li⁺, relacionados ao desenvolvimento neuronal, são ainda escassos. Alguns destes estudos, entretanto, têm fornecido evidências de que o Li⁺ possa ser um teratôgeno comportamental, mesmo em doses terapêuticas. Demonstrou-se que a exposição de ratas ao Li⁺ antes, durante a gestação e a lactação, reduz o peso ao nascer e altera a percepção de profundidade dos descendentes¹⁴. Em camundongos, determinou-se que a exposição pré e pós-natal feita através de mães que ingeriram LiCl (nível sérico de 1mEq/l), durante a gravidez e lactação, é tão mais intoxicante quanto maior for o tempo de exposição ao Li⁺. Curiosamente, o efeito tóxico observado foi particularmente evidente nas crias fêmeas em desenvolvimento.

Observou-se um aumento na sensibilidade ao estresse em descendentes fêmeas de ratas de linhagem resistente ao estresse (Uje:WIST)¹⁵. Demonstrou-se aumento do tempo gestacional e diminuição da massa corpórea dos recém-nascidos. Estas ratas foram tratadas com Li⁺ no período pré-natal, na concentração de 20mMol na água de beber, resultando em níveis séricos equivalentes a 1mEq/l. O efeito de aumento na resposta ao estresse somente ocorreu quando estes animais eram expostos a situações de estresse crônico e intenso, não sendo observado no grupo não estressado. Mudanças

similares induzidas por tal estresse crônico e intenso somente foram observadas no grupo não tratado, se a exposição ao estresse crônico fosse aplicada até mesmo por muito tempo antes do cruzamento¹⁶.

Nesta pesquisa optou-se por fornecer Li⁺ na concentração de 10mMol na água de beber, durante o período pré e pós-natal, que através de dosagem de Li⁺ nas mães fornece níveis séricos de 0,5mEq/l¹⁷. Tal concentração sérica está portanto dentro da faixa profilática usada na clínica, que é de 0,4 a 0,8 mEq/l¹⁸. A escolha desta dose é importante, visto que a probabilidade de a mulher engravidar durante a terapia profilática é maior que durante o tratamento agudo, período em que ela se encontra geralmente hospitalizada. Em termos toxicológicos, esta dose pode ser considerada baixa, mas é farmacologicamente ativa, uma vez que provou ser eficiente em bloquear os efeitos comportamentais em um modelo animal de depressão e não causou toxicidade às ratas^{19,20}.

Investigando o impacto desta dosagem de Li⁺, foi observado que o tratamento crônico no período pré e pós-natal, atrasou o reflexo postural e a data de abertura dos olhos, reduziu o ganho de peso ao desmame quando comparado com a prole estressada apenas por restrição de água. O primeiro efeito foi independente do tempo de tratamento e o segundo efeito apareceu somente como resultado do tratamento pós-natal¹⁷. Desta forma, tornou-se evidente haver interação entre o tratamento com Li⁺ e o estresse. O tratamento com Li⁺ agravou ainda mais o atraso no desenvolvimento das crias produzido pelo estresse. Em outro estudo, procedeu-se uma bateria de testes comportamentais destinados a investigação do aprendizado/memória de crias de ratas tratadas com Li⁺ durante a gravidez e lactação²¹. Nesta experimentação foi observado um déficit de aprendizagem restrito a tarefas de esQUIVA passiva, apenas para os descendentes expostos ao Li⁺ tanto durante a prenhez quanto durante a amamentação.

Portanto, neste trabalho, investiga-se o Li⁺, quando administrado no período pré e pós-natal, em dose profilática, provocaria comportamentos anormais nas gerações descendentes em idade

adulta, que indicariam alterações na susceptibilidade à depressão comportamental ou ansiedade. Optou-se em estudar apenas as crias fêmeas, considerando a maior incidência de depressão e ansiedade entre as mulheres e a maior susceptibilidade de fêmeas ao estresse^{9,22}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas ratas grávidas (dia zero da prenhez) da linhagem *Wistar* em idade adulta, pesando aproximadamente 200 gramas, fornecidas pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). As fêmeas foram mantidas isoladas em ciclos de 12h/claro e 12h/escuro, na temperatura ambiente de $26 \pm 2^\circ\text{C}$, com ração e bebida *ad libitum* e randomicamente divididas em dois grupos: o primeiro foi tratado com solução de LiCl 10mMol (grupo Li) como única fonte de bebida durante toda a prenhez e lactação; o segundo recebeu nas mesmas condições solução de NaCl

10mMol, servindo como controle (grupo Sal). No primeiro dia de vida pós-natal, as ninhadas foram reduzidas a oito filhotes, sempre quatro machos e quatro fêmeas e procedeu-se a adoção-cruzada em metade das ninhadas dos dois grupos; ou seja, metade das ninhadas do grupo Sal foi adotada por mães do grupo Li, e vice-versa. Após a adoção cruzada, seguiu-se o tratamento até o desmame (22 dias após o nascimento). Formaram-se os seguintes subgrupos experimentais (Figura 1): a) 10 ninhadas tratadas com NaCl 10mMol durante a gestação e lactação, e que serviram como controle do tratamento (grupo Controle); b) 10 ninhadas tratadas com NaCl 10mMol durante a gestação e que receberam Li⁺ durante a lactação (grupo LiPos); c) 10 ninhadas tratadas com Li⁺ durante a gestação e que receberam NaCl 10mMol durante a lactação (grupo LiPre) e d) 10 ninhadas tratadas com Li⁺ durante a gestação e lactação (grupo Li). As avaliações das descendentes fêmeas em idade adulta (77-85 dias) foram realizadas com todos os subgrupos de animais.

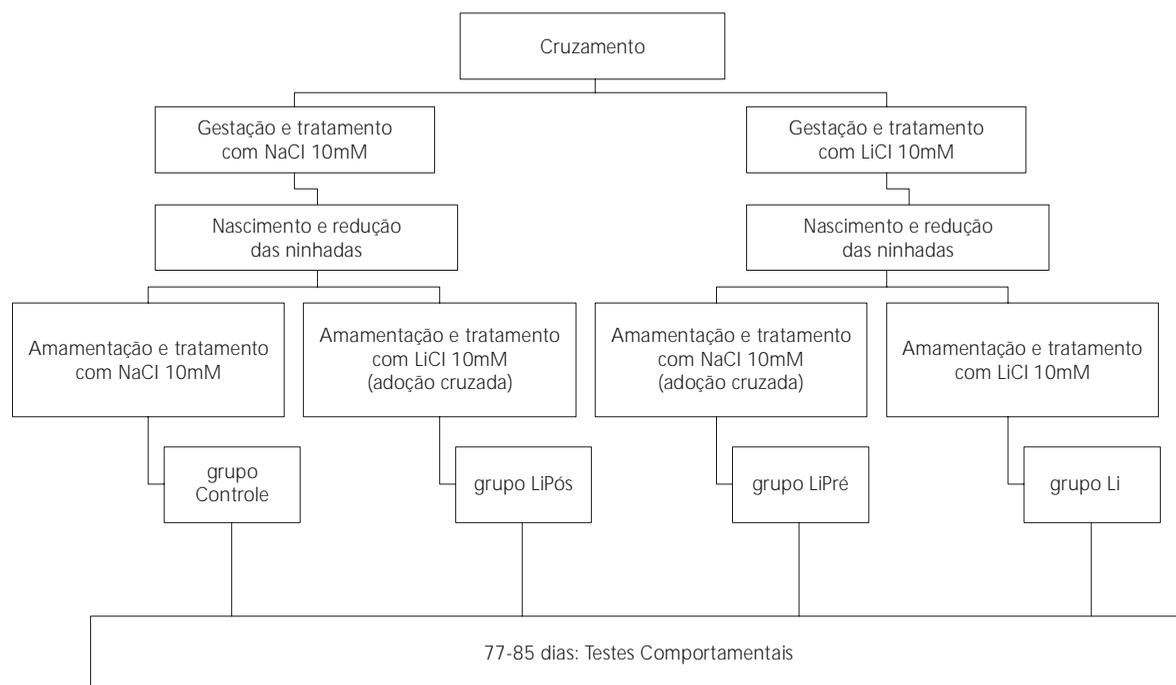


Figura 1. Organograma dos grupos experimentais.

Ansiedade – Teste do labirinto em cruz elevado

O labirinto em cruz elevado consiste de um equipamento elevado a 50cm do solo, composto por dois braços abertos (50 x 10cm) dispostos perpendicularmente a dois braços fechados por paredes laterais desprovidos de teto (50 x 10 x 40cm) formando um ângulo de 90 graus²³. Cada animal é submetido a apenas uma sessão experimental no labirinto.

Os animais foram colocados no centro aberto do labirinto (10 x 10cm) com a cabeça direcionada para um dos braços fechados. O tempo de duração do teste era de 5 minutos. Registrou-se o número de entradas nos braços abertos e nos braços fechados e o tempo de permanência nos braços abertos. Os índices de ansiedade foram determinados através da porcentagem de tempo gasto nos braços abertos/total e do número de entradas nos braços abertos/total, enquanto que o número de entradas nos braços fechados refletiu a atividade geral do animal.

No intervalo entre o teste de cada animal, o labirinto foi completamente limpo com álcool a 70° GL para retirar possíveis odores emitidos pelo animal anterior.

Depressão - Modelo do desamparo aprendido

Os choques inescapáveis foram ministrados em uma caixa de 25 x 19,5 x 19,5cm, tendo a parede frontal de acrílico transparente e as restantes de alumínio, com tampa ao teto. O piso desta é composto de barras de cobre de 0,3cm de diâmetro distando 1,2cm entre si, através das quais os choques elétricos foram ministrados, com mecanismo de embaralhamento, por meio do gerador de choques de uma via não programável, marca Albarsch.

Utilizou-se do programa controlador de choques para a execução automática dos choques²⁴. O programa está gravado em disquete e é acessado

através do microcomputador XT 2002 da Microtec, que por sua vez está acoplado ao gerador de choques (Albarsch). O programa foi baseado na latência média de 199 animais, sem nenhum tratamento, que tinham a possibilidade de fuga na caixa de alternância. A duração dos choques é, portanto, variável de 0,58 para 18,18 segundos e o intervalo entre os choques, randômico, variando entre 5 e 25 segundos.

A caixa de alternância utilizada no teste de fuga corresponde a uma caixa de 50 x 25 x 30cm em alumínio, com tampa e parede frontal de acrílico transparente, modelo "vai-e-vem". O piso é composto por barras de cobre de 0,3cm de diâmetro, distando 1cm entre si, através das quais os choques elétricos são ministrados, com mecanismo de embaralhamento por meio de um gerador de choques programável (Albarsch). A caixa é dividida em dois compartimentos iguais separados por uma placa de alumínio, onde há um orifício de 7,5cm de altura, por 6,0cm de largura, localizado no centro a 8,0cm acima do piso em barras, permitindo a locomoção do animal de um compartimento ao outro da caixa. Cada compartimento possui duas fotocélulas, com 6cm entre si, as quais são sensíveis (por interrupção do feixe de luz) ao movimento do animal entre os compartimentos; assim, registrando sua presença no compartimento em que se localizar, num dado momento do teste. É necessária a travessia de um compartimento interno para outro para ser registrada uma resposta. A resposta de fuga corresponde a travessia do animal de um compartimento para o outro durante a apresentação do choque e tem como consequência a interrupção do choque. Toda vez que o animal atravessar para o outro lado, o choque irá cessar registrando sua latência. O intervalo entre o cruzamento do animal e o início do próximo choque é em torno de 5 a 25 segundos. O tempo máximo de duração por choque é de 30 segundos, sendo que, se o animal não cruzar os compartimentos o choque continuará, em um novo ciclo.

No modelo do desamparo aprendido, os animais foram inicialmente separados em dois subgrupos:

a) Estressados (E): um rato por sessão foi colocado na caixa de choques. Após um minuto de adaptação, os animais foram expostos a 60 choques de 1,0mA (sessão de treino). O tempo de duração da sessão foi de 20 minutos e os animais viam-se impossibilitados de escapar destes choques (grupo inescapável);

b) Não estressados (NE): animais que permaneceram apenas confinados na caixa de choques.

Após 24 horas da sessão de treino, todos os animais foram submetidos a uma sessão de teste de fuga em uma caixa de alternância. Após 3 minutos de adaptação, foram expostos a 30 choques de 1,0 mA, sendo a duração de cada choque variável de acordo com a permanência do animal em cada compartimento. A latência foi registrada em 6 blocos de 5 tentativas.

Análise Estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa *GraphPad Instat*. Para a análise não paramétrica: os resultados foram expressos como mediana. Na comparação entre os tratamentos efetuamos a análise de variância de Kruskal-Wallis seguida do teste de Dunn para comparações múltiplas. Para a análise paramétrica os resultados foram expressos como média \pm Erro-Padrão da Média (E.P.M). Na comparação entre os tratamentos utilizamos A nova seguida do teste de *Student-Newman-Keuls*. Os valores de probabilidade (p) maiores que 0,05 não foram considerados significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Duas hipóteses são normalmente sugeridas para explicar os efeitos do tratamento pré e pós-natal de drogas sobre o desenvolvimento: efeitos diretos do Li⁺ sobre os descendentes e efeitos deste tratamento sobre as mães que afetariam a prole. No primeiro caso, há a possibilidade de que o Li⁺ administrado às mães, em doses não tóxicas, possa

alcançar níveis tóxicos em seus descendentes. Observações prévias de que o Li⁺ é menos tóxico em ratas adultas não descartam a possibilidade de que os descendentes sejam expostos a níveis tóxicos, apesar destas doses não apresentarem efeitos adversos sobre as mães²⁵. Vários fatores, tais como idade, sexo, via de administração e linhagem, sabidamente influenciam a toxicidade deste metal²⁵⁻²⁷. Como esta droga atravessa a barreira hematoen-cefálica e a capacidade renal de eliminação do Li⁺ é reduzida no animal em lactação²⁸, seu acúmulo no cérebro em desenvolvimento aumenta o risco de efeitos tóxicos. No segundo caso, existe a possibilidade do Li⁺ afetar o sistema neuro-hormonal materno e que tais hormônios, transportados do sangue materno para a placenta, possam alcançar o hipocampo fetal ou do neonato e causar alterações permanentes na reatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenol (HPA). Isto pode resultar em mudanças no comportamento, particularmente sob condições estressantes¹³.

Desde que a interação entre o tratamento com lítio e o estresse já foi observada^{15,17} e que a mera administração de soluções salinas, ainda que isotônicas, como única fonte de bebida, é estressante para os animais em desenvolvimento^{21,29}.

Neste artigo a discussão considera isolada a variável estresse, interveniente em toda experimentação animal. Assim, os resultados apresentados são decorrentes da interação lítio-estresse, onde a variável estresse foi controlada através da administração da solução de sódio, nas mesmas condições.

Adicionalmente, a fim de impedir um viés estatístico quando se analisam resultados obtidos em diversos indivíduos, oriundos de uma mesma ninhada³⁰, foi sorteado apenas um filhote por ninhada, para compor cada um dos grupos de animais submetidos a cada um dos testes comportamentais aplicados. Somente as fêmeas foram reservadas para os testes em estudo, uma vez que: a) o estresse pré-natal aumenta a susceptibilidade de ratas fêmeas à depressão comportamental³¹; b) ansiedade e depressão são mais comuns em mulheres que em homens e c) os efeitos do Li⁺sobre o desenvolvimento

são mais pronunciados em ratas fêmeas²⁶. Uma vez que o ciclo estral não modifica a depressão comportamental³², a sua determinação foi omitida para evitar manipulações experimentais que pudessem afetar o comportamento dos animais em teste.

Assim, foi investigado a possibilidade do Li⁺ dentro da faixa profilática que pode influenciar o comportamento de ansiedade e depressão na vida adulta, em ratas expostas a este metal durante a vida intra-uterina e/ou lactação.

Os testes de campo aberto e o labirinto em cruz elevado são modelos validados para a determinação do comportamento de ansiedade. Nestes ambientes, confrontam-se dois padrões de respostas ambíguas, que caracterizam a atividade exploratória, a impulsividade (necessidade de familiarizar-se com o território estranho) e ansiedade (desejo de escapar do desconhecido)³³. O teste do campo aberto consiste no modelo mais simples e caracteriza-se por expor ratos ou camundongos a um novo ambiente (arena), onde são analisadas medidas de exploração (locomoção e levantamento) e indicadores de medo (congelamento, defecação). O tratamento com lítio, nesta pesquisa, não afetou nenhum dos parâmetros comportamentais de exploração emocional neste teste³⁴, indicando que o lítio, caso tenha algum efeito sobre a ansiedade, este deveria ser discreto e esta possibilidade foi

investigada através do teste de labirinto em cruz elevado que é um modelo mais sensível para a determinação de ansiedade (Figura 2).

O teste baseia-se na criação de um conflito entre a necessidade exploratória do animal, e seu medo inato à áreas expostas e abertas, refletida em uma aversão natural dos roedores por espaços abertos^{23,35}. Em comparação ao teste de campo aberto que tradicionalmente mede uma resposta emocional mais geral, o labirinto em cruz elevado quantifica o comportamento de ansiedade³⁶. Neste teste, também o tratamento com lítio não afetou nenhum dos parâmetros de ansiedade, dando-nos a certeza de que esta dosagem provavelmente não venha a interferir com os sistemas neuroendócrinos responsáveis pela ansiedade.

O modelo de depressão conhecido como modelo do "desamparo aprendido" (Figura 3), originalmente descrito por Overmeier & Seligman³⁷, tem revelado que a variável "controlabilidade" exerce importante efeito modulador sobre as respostas comportamentais e fisiológicas do organismo decorrente de estímulos aversivos. Por exemplo, quando ratos e outros animais são apresentados frente a um estresse controlável, eles rapidamente aprendem que é possível escapar ou esquivar-se do agente agressor. Porém, se lhes é apresentado previamente um estímulo aversivo

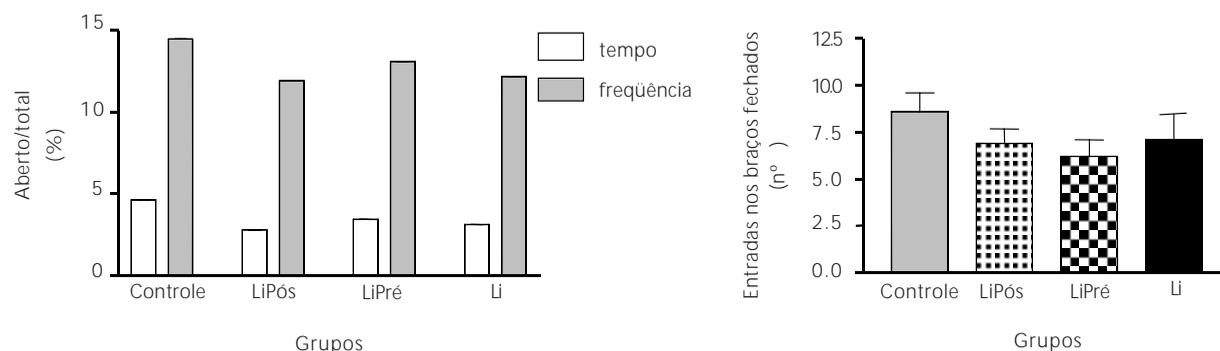


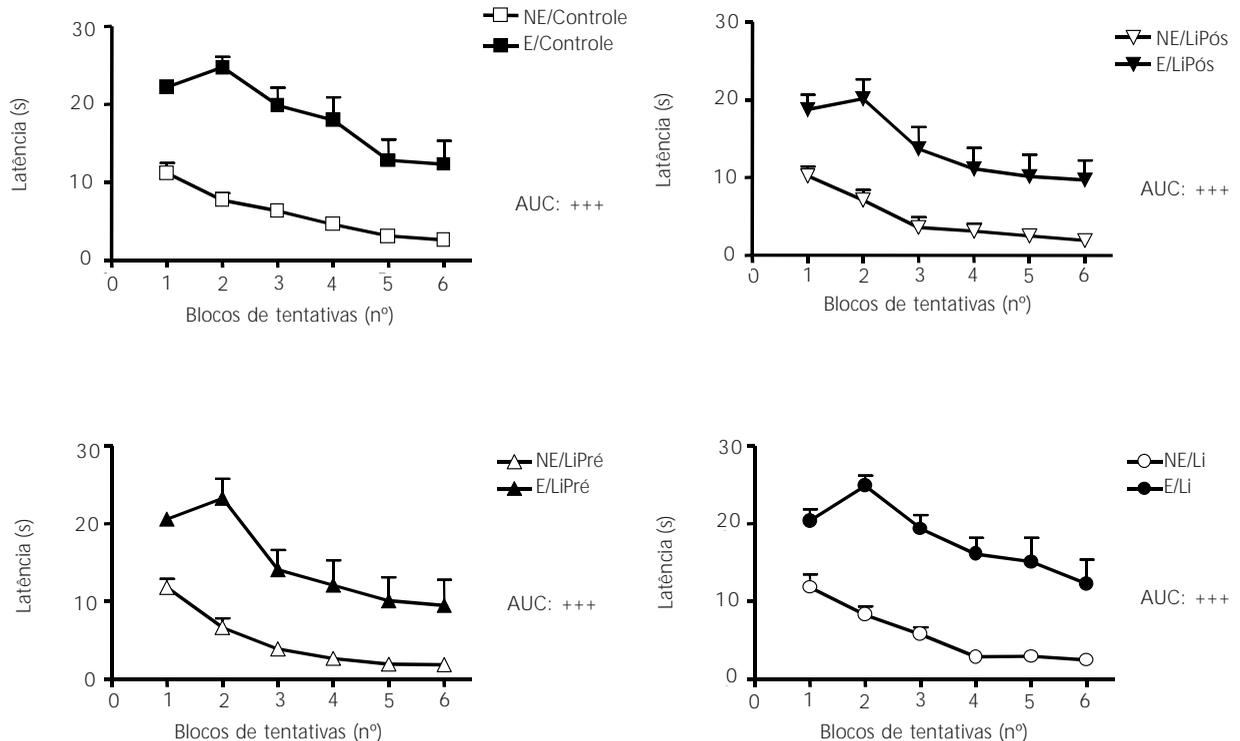
Figura 2. Teste de labirinto em cruz elevado - efeito sobre a porcentagem de entradas e o tempo gasto nos braços abertos em relação ao total, e sobre o número de entradas nos braços fechados, dos grupos tratados com NaCl 10mMol durante a gravidez e lactação (Controle) ou LiCl 10mMol durante a lactação (LiPós), durante a gravidez (LiPré) e durante a gravidez e lactação (Li). Os valores estão expressos como média ou média \pm E.P.M., para 10 animais por grupo. Anova e *Student-Newman-Keuls* não encontraram diferenças para os grupos tratados com Li⁺ (LiPós, LiPré, Li) em relação ao grupo Controle.

incontrolável, exibirão um déficit de resposta de escape quando expostos posteriormente a um estímulo controlável³⁸. Desde que o desamparo aprendido tem sido colocado como um modelo animal de depressão, exibindo mudanças no peso, sono, libido e funcionamento cognitivo que são similares àquelas observadas em depressão humana e que respondem a agentes farmacológicos idênticos. Foi investigado a possibilidade de que este metal pudesse precipitar, ou até mesmo prevenir, o estado de depressão dos descendentes na idade adulta.

As latências de escape de todos os subgrupos tratados e não submetidos aos choques inescapáveis nas patas foram comparadas e verificou-se que não houve qualquer interferência dos tratamentos no desempenho de fuga. Todos os grupos de animais estudados aprenderam a tarefa de fuga na presença do estímulo não condicionado, no decorrer da sessão, tal como observado pela redução das latências de escape entre o primeiro e o último bloco de ten-

tativas. Entretanto, quando estes subgrupos foram previamente submetidos aos choques inescapáveis, apresentaram pior desempenho na resposta de fuga quando comparados aos respectivos subgrupos não estressados previamente. Desta forma, estes resultados confirmam aqueles obtidos por Seligman³⁹, mostrando que no rato não se evidencia ausência, mas sim uma aprendizagem mais lenta por parte dos animais submetidos previamente aos choques inescapáveis. Os tratamentos com Li⁺ durante a gravidez e amamentação, entretanto não tornaram os animais nem mais, nem menos susceptíveis à indução de depressão.

Portanto, os resultados desta pesquisa demonstram que o lítio, administrado em doses profiláticas não altera comportamentos complexos, dependentes de alterações emocionais importantes para a manifestação, quer de ansiedade ou de depressão.



Figuras 3. Teste do desamparo aprendido. Latência de fuga de ratos E (submetidos aos choques inescapáveis) e NE (confinados), para os quatro grupos experimentais. Os valores estão expressos como média \pm E.P.M. para 10 animais por grupo. AUC: +++ $p < 0,001$ (teste "t" -Student realizado na área trapezoidal sob o par de curvas NE x E).

CONCLUSÃO

Não houve efeito específico do Li⁺, em dose profilática, sobre o comportamento emocional detectável por testes de ansiedade e depressão em crias de ratos. Estes resultados são encorajadores, pois suportam a utilização do Li⁺ como tratamento profilático do transtorno bipolar naquelas pacientes que apresentam grande potencial de recorrência, mesmo durante a gravidez.

REFERÊNCIAS

1. Janicak PG, Watanabe MD. Estabilizadores do Humor. *In*: Marcolin MA, editor. Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas. Rio de Janeiro: Medsi; 1998. p.109-27.
2. Stahl SM. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas. Rio de Janeiro: Medsi; 1998.
3. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94(3):304-22.
4. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 6):57-64 discussion 65.
5. Silva VA, Moraes-Santos AR, Carvalho MS, Martins ML, Teixeira NA. Prenatal and postnatal depression among low income Brazilian women. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(6):799-804.
6. Edmonds LD, Oakley GP. Ebstein's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. *Teratology* 1990; 41:551-2.
7. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, *et al.* Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339:530-3.
8. Zalstein E, Xoren G, Einarson T, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65:817-8.
9. Vorhees CV, Brunner RL, Butcher RE. Psychotropic drugs as behavioural teratogens. *Science* 1979; 205:1220-5.
10. Lewis PJ. Efectos adversos de las drogas sobre el feto. *In*: Lewis PJ, editor. Farmacología clínica en obstetrícia. Buenos Aires: Editorial Médico-Panamericana; 1985. p.27-35.
11. Dobbing J, Sands J. Annotation on comparative aspects of the brain growth-spurt. *Early Hum Dev* 1979; 3:79-83.
12. Rodier PM. Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 525-45.
13. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol* 2001; 65(5):427-51.
14. Sechzer JA, Lieberman KW, Alexander GJ, Weidman D, Stokes PE. Aberrant parenting and delayed offspring development in rats exposed to lithium. *Biol Psychiatry* 1986; 21(13):1258-66.
15. Glockner R, Schwarz S, Jahne F. Enhanced effect of chronic stress on pregnancy outcome in Uje: Wist rats by prenatal treatment with lithium. *Exp Toxic Pathol* 1993; 45:35-7.
16. Glockner R, Karge E. Influence of chronic stress before and/or during gestation on pregnancy outcome of young and old Uje:WIST rats. *J Exp Anim Sci* 1991;4:93-8.
17. Teixeira NA, Lopes RCM, Secoli SR. Developmental toxicity of lithium treatment at prophylactic levels. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28(2):230-9.
18. Maj M, Pirozi R, Kemali D. Long term outcome of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 44:358-60.
19. Faria MS, Teixeira NA. Reversal of learned helplessness by chronic lithium treatment at a prophylactic level. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26:1201-12.
20. Teixeira NA, Pereira DG, Hermeni AH. Chronic but not acute Li⁺ treatment prevents behavioral depression in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28:1003-7.

21. Guilherme MCG, Varriano AA, Teixeira NA. Influência do tratamento perinatal com salina sobre a aprendizagem e memória na prole de ratas. *In: Resumos [CD-ROM] da 18ª Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, Curitiba, 2003. (Resumo 01.06.076:84).*
 22. Secoli SR, Teixeira NA. Chronic prenatal stress affects development and behavior depression in rats. *Stress* 1998; 2(4):273-80.
 23. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 1985; 14:149-67.
 24. Hermini AH, Teixeira NA, Mendes VE, Pereira DG. Development of a software to control depression experiments through "The Learned Helplessness Model" 39a (part 1):430. *In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Rio de Janeiro; 1994.*
 25. Teixeira NA, Karniol IG. Dissociation of toxic and behavioral effects of lithium on rats. *Braz J Med Biol Res* 1985; 18(3):349-54.
 26. El-Messiha FS. Maternally-mediated developmental lithium toxicity in the mouse. *Gen Pharmac* 1993; 24(1):9-15.
 27. Teixeira NA, Karniol IG. The influence of age and sex on weight variation in rats treated chronically with lithium chloride. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982; 51:1-5.
 28. Kersten L. Toxicity and renal elimination of lithium in rats of different ages. *Arch Toxic* 1991; 47:135-44.
 29. Varriano AA, Guilherme MCG, Silva VA, Teixeira NA. Influência do tratamento perinatal com salina sobre modelos de doenças mentais em ratas. *In: Resumos [CD-ROM] da 18ª Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, Curitiba; 2003. (Resumo 01.06.075:84).*
 30. Abbey H, Howard E. Statistical procedure in developmental studies species with multiplication offspring. *Dev Psychobiol* 1973; 6(4):329-35.
 31. Alonso SJ, Navarro E, Rodrigues M. Permanent dopaminergic alterations in the n. accumbens after prenatal stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(2):353-8.
 32. Alonso SJ, Castellano MA, Afonso D, Rodriguez M. Sex differences in behavioral despair: relationships between behavioral despair and open field activity. *Physiol Behav* 1991; 49(1):69-72.
 33. Poltyrev T, Keshet GI, Kay G, Weinstock M. Role of experimental conditions in determining differences in exploratory behavior of prenatally stressed rats. *Dev Psychobiol* 1996; 29(5):453-62.
 34. Guilherme MCG, Varriano AA, Silva VA, Teixeira NA. Efeitos do tratamento perinatal com lítio na memória e aprendizado de ratos. *Rev Ciênc Méd*, submetido em abril 2003.
 35. Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 17:721-25.
 36. Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54:21-30.
 37. Overmeier JB, Seligman MEP. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol* 1967; 63:28-33.
 38. Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther* 1990; 45:425-55.
 39. Seligman MEP. Helplessness. On depression, development and death. San Francisco: W.H. Freeman; 1975.
- Recebido para publicação em 20 de maio e aceito em 17 de julho de 2003.

