

AVANÇOS CIENTÍFICOS EM PSIQUIATRIA

SCIENTIFIC ADVANCES IN PSYCHIATRY

Resumo

Recentes avanços científicos em psiquiatria têm gerado uma melhora nos parâmetros de saúde pública nos transtornos mentais. Abordagens translacionais da bancada para a beira do leito têm obtido novos conhecimentos sobre os biomarcadores e facilitado a identificação de novos e melhores tratamentos para as doenças mentais. Inúmeras técnicas, como a genômica e toda a nova geração “ômica”, têm auxiliado na compreensão das bases neurobiológicas dos transtornos mentais. A incorporação de variáveis dimensionais e biológicas ao diagnóstico, com o advento da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e do Research Domain Criteria, pode auxiliar na identificação de tratamentos personalizados, associados a melhor evolução e prognóstico.

Palavras-chave: Psiquiatria, tratamento, biomarcadores, translacional, avanços.

Abstract

Recent scientific advances in psychiatry have generated better outcomes in public health parameters. Translational approaches from bench to bedside have improved our knowledge of biomarkers and facilitated the identification of new, improved therapies for mental disorders. Several techniques, including genomics and all the new ‘-omic’ generation of study parameters have helped us understand the neurobiological bases of mental disorders. The inclusion of dimensional and biological variables to standard diagnosis with the advent of the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) and the Research Domain Criteria (RDoC) may help provide customized treatments, associated with better course and prognosis.

Keywords: Psychiatry, treatment, biomarkers, translational, advances.

INTRODUÇÃO

A psiquiatria inclui a avaliação, prevenção e tratamento dos transtornos mentais. Os transtornos psiquiátricos são caracterizados por sinais e sintomas clínicos, alterações no funcionamento cognitivo e presença de comorbidades, envolvendo uma ampla gama de fatores de risco genéticos e ambientais. Segundo a Organização Mundial de Saúde, os transtornos psiquiátricos são responsáveis por pelo menos 20% da carga global de incapacidade relacionada com as doenças médicas¹.

A psiquiatria tem buscado a obtenção de benefício para os pacientes através da conversão de descobertas científicas de investigação pré-clínica para aplicações clínicas, com o objetivo de diminuir a morbidade e a mortalidade^{2,3}. Existe uma busca incessante por tratamentos mais eficazes num maior número de pacientes com menos efeitos colaterais. Apesar disso, a falta de compreensão de alguns mecanismos da doença e o longo tempo para o desenvolvimento de um novo tratamento (que pode demorar até 20 anos) são barreiras que estão sendo superadas com importantes avanços obtidos nas duas últimas décadas. Estes avanços ocorrem em face da integração de pesquisas em neurociências aplicadas ao conhecimento psiquiátrico em múltiplos níveis.

Importantes estudos trazem novas evidências sobre a etiologia e a fisiopatologia baseadas em neurociência clínica e translacional e auxiliam na identificação de novos biomarcadores e tratamentos com potencial impacto em parâmetros de saúde pública. Por exemplo, o conhecimento cada vez maior dos substratos neurais relacionados às funções cognitivas e afetivas tem avançado rapidamente. Também, o desenvolvimento de testes para identificar grupos diagnósticos e tratamentos precisos dentro do que hoje chamamos de transtornos mentais tem sido buscado incessantemente. Este

¹ National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, MD, USA. ² Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brazil. ³ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA.

compromisso cada vez maior de investigar moderadores de resposta clínica utilizando-se de ferramentas da neurociência moderna ajuda a desenvolver a prática baseada em evidências e personalizar o tratamento para aqueles que vivem com doenças mentais, como sugere o plano estratégico do National Institute of Mental Health (NIMH)⁴.

A psiquiatria tem historicamente apresentado uma abordagem preponderantemente descritiva e categórica quanto ao diagnóstico. Entretanto, recentes avanços têm propiciado a identificação de múltiplas dimensões (por exemplo, severidade, incapacitação, curso, suicídio) para avaliar com mais especificidade as bases clínicas e sua associação com as alterações cerebrais. Por exemplo, essa avaliação multidimensional é uma meta fundamental da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)⁵.

A integração das dimensões com categorias de diagnóstico representa uma abordagem transformadora do DSM-5. Além da classificação diagnóstica do DSM-5, um processo de vanguarda em psiquiatria que busca trazer novos modelos de potencial aplicabilidade clínica com base em variáveis biológicas em diversos níveis é o Research Domain Criteria (RDoC)⁶. Esse modelo visa recolher dados biológicos em genômica, modelos celulares, neuroimagem, bem como informações sociais e comportamentais de um grande número de pessoas. O objetivo do RDoC com a incorporação de medidas biológicas é poder ajudar no desenvolvimento de novos modelos multifatoriais e dimensionais capazes de compreender melhor a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. Ao invés de tentar mapear isso entre as categorias dos manuais diagnósticos, o RDoC irá usar dados biológicos homogêneos para definir as categorias, assim como os cientistas fizeram com o câncer. A psiquiatria tem avançado, e este modelo pode considerar depressão, esquizofrenia ou autismo como algo maior que simplesmente condições médicas homogêneas clínica e biologicamente. Esses modelos podem fornecer importantes *insights* sobre a significativa variabilidade de taxas de resposta e identificar biomarcadores comuns a diferentes doenças que podem alterar a terapêutica (tornando-a mais personalizada) e diminuir a elevada taxa de refratariedade em psicoses e transtornos

afetivos⁷. Outro exemplo são os trabalhos recentes sobre suicídio. Tem sido observado que biomarcadores para o comportamento suicida estão alterados, independente das categorias atuais de diagnóstico de doença mental.

Outra área chave nos avanços científicos em psiquiatria é a pesquisa translacional^{2,4}. A investigação translacional está na vanguarda da pesquisa psiquiátrica contemporânea. Em oncologia, por exemplo, os biomarcadores disponíveis foram claramente associados com o curso e a resposta ao tratamento, direcionando, assim, a decisão terapêutica *a priori*. Em psiquiatria, tem-se pesquisado novas áreas de investigação translacional que visam preencher a lacuna entre a descoberta de drogas em modelos pré-clínicos e o desenvolvimento de terapêutica inovadora em humanos. Essencialmente, esses projetos com enfoque translacional têm avançado muito em psiquiatria e visam à introdução de ferramentas inovadoras em farmacologia, máquinas e métodos clínicos capazes de melhorar a nossa compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos, desenvolvendo novos e melhores tratamentos.

AVANÇOS NA PESQUISA (DE DIAGNÓSTICO A BIOMARCADORES) E O IMPACTO NA TERAPÊUTICA INOVADORA EM PSIQUIATRIA

Técnicas e biomarcadores

Os recentes avanços em técnicas e ferramentas para estudos translacionais em múltiplos níveis são notáveis em áreas como a genética, psicofarmacologia, neuroimagem, neurofisiologia, neuropatologia, com especial relevância para as estruturas frontolímbicas e suas funções associadas (Figura 1). Estudos em genômica, metabolômica, expressão gênica (transcriptoma) e de proteínas (proteômica) têm auxiliado na identificação de novos alvos para tratamentos em psiquiatria.

Em neuroimagem, por exemplo, técnicas recentes utilizando ressonância magnética com *imagens por tensor de difusão* permitem uma avaliação completa da conectividade funcional característica da substância branca, para poder mapear potenciais vias integradas associadas aos transtornos mentais. Da mesma forma, técnicas como espectroscopia, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons e estudos funcionais têm permitido a identificação de alterações nos

Biomarcadores, fisiopatologia e tratamento em psiquiatria

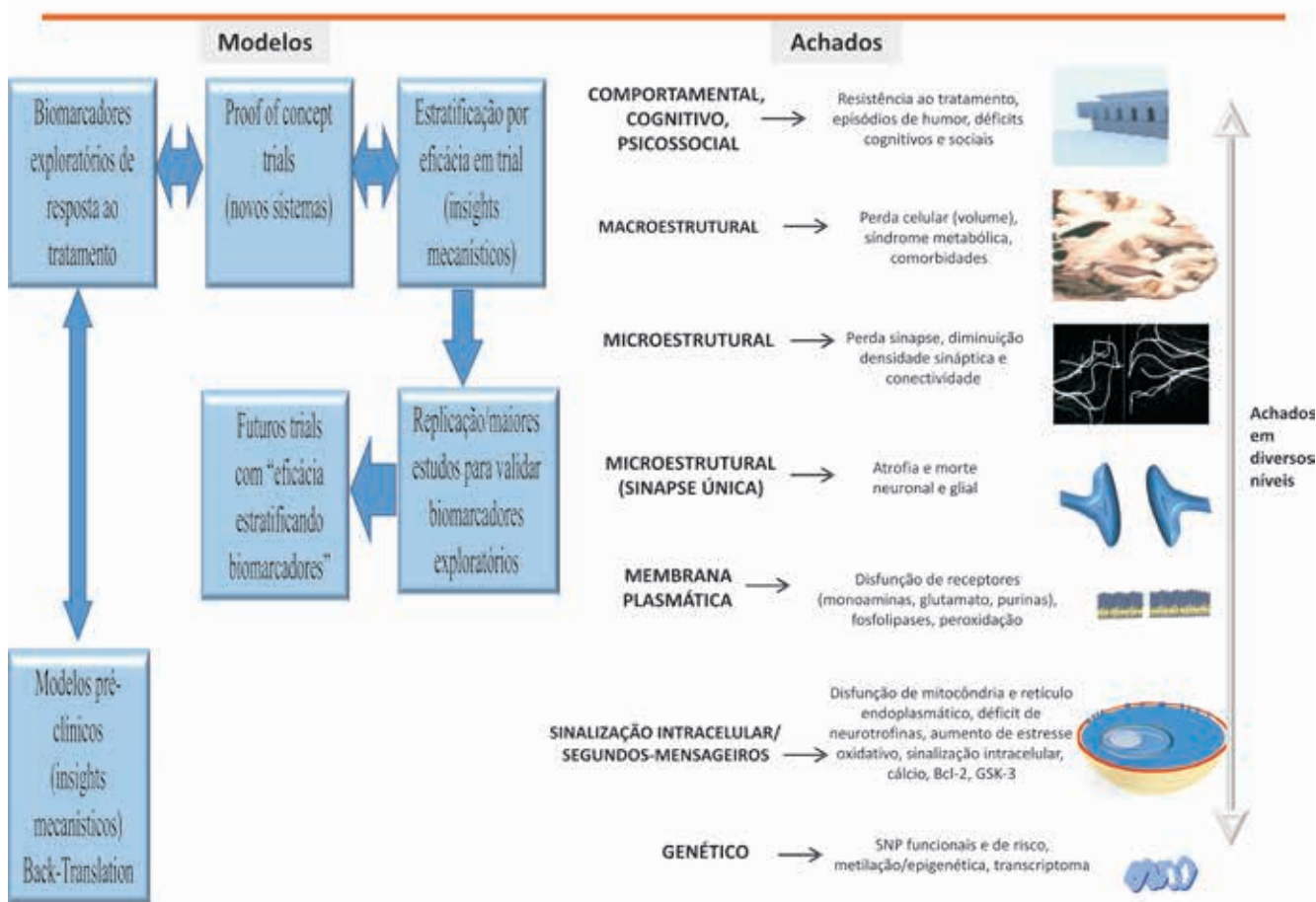


Figura 1 - Biomarcadores, fisiopatologia e tratamento em psiquiatria. Adaptado de Machado-Vieira et al.⁸.

transportadores e receptores de captação, fornecendo também a quantificação do fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo da glicose e outros. No desenvolvimento de novos tratamentos, essas abordagens são muito importantes, pois podem avaliar se um determinado tratamento consegue atingir seu alvo específico no cérebro⁹.

Outras técnicas têm trazido avanços científicos em psiquiatria. Em tecido cerebral *post-mortem*, estudos anteriores nos transtornos mentais indicam a ativação

da micróglia e de genes relacionados à inflamação¹⁰, reforçando o papel de infecções graves e respostas imunes aberrantes como fatores de risco para muitos transtornos psiquiátricos¹¹.

Com relação à genômica, décadas de estudos familiares com gêmeos têm convincentemente demonstrado que distúrbios psiquiátricos são, em parte, herdados¹². No entanto, a identificação de variantes genéticas causais tem sido difícil. Apesar de avanços importantes e sem precedentes na genética dos transtornos psiquiátricos,

¹ National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, MD, USA. ² Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brazil. ³ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA.

poucos resultados atuais implicam inequivocamente genes individuais específicos. Estudos de associação genômica ampla em psiquiatria identificaram cerca de 150 genes de risco para inúmeros transtornos psiquiátricos, com sobreposição entre os achados independente do diagnóstico, o que sugere uma biologia parcialmente comum, subjacente a esquizofrenia, autismo, depressão e outros distúrbios psiquiátricos¹³. Podem também caracterizar o efeito cumulativo de centenas de variantes de risco de efeito pequeno ou, eventualmente, uma única variante de alta penetrância ou grande efeito. Esses estudos também têm auxiliado a estimar o risco para doença mental com base na informação genética e podem ajudar a prever a variabilidade da resposta ao tratamento usando informações obtidas através da farmacogenética¹⁴.

Estudos de expressão de genes (transcriptoma) sugerem um papel central para alterações na estrutura sináptica, adesão e neurotransmissão nos transtornos psiquiátricos, envolvendo vias de sinalização celular específicas, particularmente aquelas associadas com glutamato e Wnt¹⁵. Esses estudos muitas vezes revelam a sobreposição com genes de risco identificados e podem apontar para a convergência em vias biológicas, em vez de genes individuais.

Enquanto isso, recentes avanços adicionais na genética e estudos com células-tronco oferecem novas perspectivas para a modelagem baseada em células de transtornos psiquiátricos. Outras áreas que trouxeram progresso em pesquisa e ainda são promissoras incluem os estudos de neurogênese e células-tronco pluripotentes induzidas (IPSC) *in vitro*¹⁶. Estudos na área da neurogênese têm propiciado novos *insights* sobre mecanismos associados à migração celular, dinâmica do citoesqueleto, plasticidade e sinaptogênese, informando, assim, sobre os processos básicos pelos quais a neurogênese regula humor e cognição, adaptando e remodelando o cérebro.

Os estudos com IPSC têm aumentado significativamente novos achados nos últimos anos, e esta é uma ferramenta promissora para gerar novos modelos de doenças, com o objetivo essencial de recriar um modelo de fisiopatologia relevante *in vitro*¹⁷. Estudos utilizando IPSC ainda apresentam vários desafios. Os fenótipos celulares que capturam as características

fundamentais de perturbações psiquiátricas ainda não foram claramente determinados.

Em relação a biomarcadores periféricos, as mudanças nos fatores neurotróficos, parâmetros de estresse oxidativo e cascatas de plasticidade intracelulares na periferia têm sido consistentemente descritos em transtornos psiquiátricos e representam potenciais alvos terapêuticos⁸.

Terapêutica

Outros potenciais alvos terapêuticos além das monoaminas têm sido identificados em psiquiatria. Estudos avaliando potenciais novos fármacos, visando identificar sua eficácia e segurança, bem como as vias e circuitos utilizando estudos de biologia celular e molecular, têm identificado medicamentos que induzem rápido início de ação terapêutica e apresentam melhora em casos resistentes aos tratamentos convencionais¹⁸. Esses novos alvos incluem antagonistas do hormônio liberador de corticotrofina e glicocorticoides receptores, antagonistas do receptor da vasopressina, moduladores de glutamato como a cetamina (para muitos considerada uma revolução no tratamento dos transtornos de humor), além de moduladores dos receptores de opioides, inibidores de histona deacetilase, moduladores purinérgicos, entre outros alvos¹⁹. É importante mencionar que muitos desses tratamentos, que mostraram eficácia clínica em transtornos psiquiátricos, foram inicialmente usados para outras indicações (por exemplo, anticonvulsivantes no transtorno bipolar).

Nos últimos 20 anos, também houve avanços consideráveis na investigação e utilização de técnicas de neuroestimulação para transtornos psiquiátricos, especialmente transtornos de humor e depressão²⁰. Esses tratamentos oferecem esperança para muitos, especialmente para pacientes com transtornos resistentes ao tratamento ou aqueles que não podem tolerar regimes com medicação. Além da clássica e consolidada eletroconvulsoterapia, importantes avanços têm sido observados com outros métodos conhecidos, alguns sem necessidade de anestesia, como a estimulação magnética transcraniana (EMTr), a estimulação elétrica transcraniana (tDCS), a estimulação do nervo vago (VNS) e a terapia de estimulação cerebral profunda (DBS)^{21,22}. Outras abordagens com dados

preliminares, como a estimulação micromagnética e técnicas optogenéticas, parecem promissoras.

A EMTr é feita através de uma bobina magnética, já havendo mais de 30 ensaios clínicos controlados envolvendo pacientes com depressão e com aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA). A aprovação veio com base em inúmeros estudos mostrando superior eficácia antidepressiva da EMTr comparada com Sham (placebo). Por sua vez, a tDCS se baseia na aplicação de corrente elétrica contínua de baixa intensidade sobre a cabeça, capaz de gerar mudanças na excitabilidade cerebral. Essa técnica tem demonstrado excelentes resultados, especialmente associados a antidepressivos nos transtornos de humor²³. Já a DBS e a VNS são tratamentos cirúrgicos que utilizam dispositivos médicos cirurgicamente implantados, semelhantes a marca-passos, para fornecer estimulação elétrica em regiões específicas do cérebro (DBS) e junto à bainha carotídea (VNS). Essas técnicas experimentais em psiquiatria têm apresentado melhora significativa e extremamente rápida na maioria dos casos, especialmente de sintomas depressivos.

Outro ponto forte, com significativa evolução nos anos recentes em psiquiatria, é a robusta base sistemática de evidências agora disponível sobre tratamentos psiquiátricos, que é semelhante a outras áreas da medicina, se não melhor, em termos de ensaios clínicos randomizados rigorosamente controlados. A taxa de eficácia de ensaios clínicos de fase 2 em psiquiatria tem aumentado gradativamente²⁴. Nessa fase, o principal objetivo é a investigação contínua de potenciais alvos terapêuticos e biomarcadores em seres humanos, bem como a avaliação de parâmetros de eficácia e índices de custo-eficácia na terapêutica.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Significativo investimento tem sido feito visando à identificação de variáveis biológicas e psicossociais que possam prever ou modificar a resposta ao tratamento de curto e longo prazo em psiquiatria. Importantes avanços na genética psiquiátrica, neuroimagem, bem como na neurociência cognitiva e afetiva, têm ajudado a melhor definir a etiologia, fisiopatologia, fenótipos e tratamentos associados, que podem ajudar a personalizar o tratamento. Ainda, avanços na prevenção e intervenção

precoce e sustentada com suporte multidisciplinar em psiquiatria (pesquisa e clínica) também foram relevantes nas duas últimas décadas. Consistente com esses avanços, os neurocientistas clínicos estão agora testemunhando as fases iniciais do desenvolvimento de novas intervenções farmacológicas, centradas em modelos de doença com base fisiopatológica em vez de descobertas casuais.

Finalmente, as ferramentas atuais de avaliação em psiquiatria, que têm como padrão-ouro os instrumentos de diagnóstico estruturados, tais como o novo DSM-5, estão incorporando cada vez mais variáveis dimensionais e eventualmente biológicas às suas avaliações, na busca de tratamentos cada vez mais individualizados. Também se ampliou muito o arsenal de tratamento para as doenças mentais, incluindo a nova farmacoterapia para a manutenção e prevenção de recaídas e recorrências. Mesmo que os tratamentos atuais tenham avançado muito nas duas últimas décadas e sejam bastante eficazes, ainda não atingiram a desejada excelência. Contudo, estamos otimistas que os estudos recentes, obtendo informações mais precisas sobre o diagnóstico em psiquiatria, com o suporte de biomarcadores, permitirão uma melhor tomada de decisão sobre a escolha do tratamento mais indicado, bem como informar sobre o prognóstico do paciente com base em evidências. Este é o futuro da psiquiatria, como especialidade médica que pode prover o seu melhor para o benefício de quem mais precisa.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Jair C. Soares, McGovern Medical School, The University of Texas Medical School at Houston, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, 1941 East Road, Ste. 3210, Houston, TX 77054, USA. Tel: +1 (713) 486.2507, Fax: +1 713 486.2553. E-mail: Jair.C.Soaes@uth.tmc.edu

Referências

1. Murray CJL, Lopez AD. The World Health Organization and the World Bank. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence

¹ National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, MD, USA. ² Laboratório de Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brazil. ³ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA.

- and mortality estimates for over 200 conditions. Cambridge: Harvard University; 1996.
2. Machado-Vieira R. Tracking the impact of translational research in psychiatry: state of the art and perspectives. *J Transl Med.* 2012;10:175.
 3. Machado-Vieira R, Frey BN, Andreatza AC, Quevedo J. Translational research in bipolar disorders. *Neural Plast.* 2015;2015:576978. doi: 10.1155/2015/576978. Epub 2015 Jun 14.
 4. Insel TR. Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:128-33.
 5. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry.* 2013;170:59-70.
 6. Cuthbert BN. Research domain criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17:89-97.
 7. Machado-Vieira R, Soares JC. [Treatment-resistant mood disorders]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:S48-54.
 8. Machado-Vieira R, Soeiro-De-Souza MG, Richards EM, Teixeira AL, Zarate CA Jr. Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder: developing treatments using an integrated translational approach. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15:84-95.
 9. Niciu MJ, Mathews DC, Ionescu DF, Richards EM, Furey ML, Yuan P, et al. Biomarkers in mood disorders research: developing new and improved therapeutics. *Rev Psiquiatr Clin.* 2014;41:131-4.
 10. Bernstein HG, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res.* 2015;161:4-18.
 11. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry.* 2011;168:1303-10.
 12. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet.* 2015;47:702-9.
 13. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012;13:537-51.
 14. Detre T, McDonald MC. Managed care and the future of psychiatry. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:201-4.
 15. Topol A, Zhu S, Tran N, Simone A, Fang G, Brennand KJ. Altered WNT Signaling in Human Induced Pluripotent Stem Cell Neural Progenitor Cells Derived from Four Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry* 2015;78:e29-34.
 16. Falk A, Heine VM, Harwood AJ, Sullivan PF, Peitz M, Brüstle O, et al. Modeling psychiatric disorders: from genomic findings to cellular phenotypes. *Mol Psychiatry.* 2016 Jun 21. doi: 10.1038/mp.2016.100. [Epub ahead of print]
 17. Nishikawa S, Goldstein RA, Nierras CR. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:725-9.
 18. Alamo C, López-Muñoz F. New antidepressant drugs: beyond monoaminergic mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1559-62.
 19. Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA Jr. New targets for rapid antidepressant action. *Prog Neurobiol.* 2015 Dec 23. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.001. [Epub ahead of print]
 20. Lewis PM, Thomson RH, Rosenfeld JV, Fitzgerald PB. Brain neuromodulation techniques: a review. *Neuroscientist.* 2016;22:406-21.
 21. Bewernick B, Schlaepfer TE. Update on neuromodulation for treatment-resistant depression. *F1000Res.* 2015 Dec 2;4. doi: 10.12688/f1000research.6633.1. eCollection 2015.

ARTIGO ESPECIAL

RODRIGO MACHADO-VIEIRA
JOÃO QUEVEDO
JAIR C. SOARES

ARTIGO

22. Fenoy AJ, Schulz P, Selvaraj S, Burrows C, Spiker D, Cao B, et al. Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: distinctive responses in resistant depression. *J Affect Disord.* 2016;203:143-51.
23. Aparício LV, Guarienti F, Razza LB, Carvalho AF, Fregni F, Brunoni AR. A systematic review on the acceptability and tolerability of transcranial direct current stimulation treatment in neuropsychiatry trials. *Brain Stimul.* 2016 May 16. doi: 10.1016/j.brs.2016.05.004. [Epub ahead of print]
24. Littman BH, Di Mario L, Plebani M, Marincola FM. What's next in translational medicine? *Clin Sci (Lond).* 2007;112:217-27.



PSICOFOBIA É UM CRIME!

APOIE A ABP NESTA CAMPANHA

Psicofobia é o preconceito contra os portadores de Transtornos e Deficiências Mentais

Campanha da ABP contra o estigma

www.abp.org.br