

NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

NEW THERAPEUTIC TARGETS FOR BIPOLAR DISORDER

Resumo: O transtorno bipolar (TB) é crônico e incapacitante, sendo clinicamente caracterizado por episódios recorrentes de mania (ou hipomania) e depressão, além de estados mistos. O TB está associado a um aumento do risco de suicídio e a uma elevada prevalência de co-morbidades médicas e psiquiátricas, além de morte prematura e disfunção cognitiva. Os tratamentos disponíveis para o TB são insuficientes para uma proporção significativa de pacientes. Diversos novos alvos terapêuticos vêm sendo explorados para o desenvolvimento de novos fármacos com propriedades estabilizadoras do humor, incluindo: ⁽¹⁾ a via da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3); ⁽²⁾ o via do fosfatidil-inositol e da proteína quinase C; ⁽³⁾ o fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF); ⁽⁴⁾ as histonas deacetilases; ⁽⁵⁾ o sistema melatoninérgico; ⁽⁶⁾ fármacos anti-oxidantes e moduladores da função mitocondrial, além de ⁽⁷⁾ fármacos anti-inflamatórios. O presente artigo revisa o estado atual do conhecimento, além das dificuldades para o desenvolvimento de novos fármacos para o TB dentro de uma perspectiva translacional. O desenvolvimento de estratégias integrativas que analisem dados dimensionais de alta precisão, mesclando dados “ômicos” através de técnicas de bioinformática são necessárias para uma melhor elucidação da fisiopatologia complexa do TB. Tais achados podem levar ao desenvolvimento de novos fármacos para o TB, além de um tratamento personalizado.

Descritores: transtorno bipolar; pesquisa médica translacional; plasticidade neuronal.

Abstract: Bipolar disorder (BD) is a chronic and incapacitating mental illness associated with typified by recurring episodes of mania (or hypomania) and depression, along with mixed affective states. This mental disorder is associated with an elevated risk for suicide and with a high prevalence of medical and psychiatric comorbidities, along with a premature death and cognitive dysfunction. Standard treatments for BD remain sub-optimal for a substantial proportion of patients.

Several novel therapeutic targets have been explored for BD for the development of novel mood stabilizing medications, namely: ⁽¹⁾ the glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) pathway; ⁽²⁾ the phosphoinositide pathway and protein kinase C (PKC); ⁽³⁾ the brain derived neurotrophic factor (BDNF); ⁽⁴⁾ the histone deacetylases; ⁽⁵⁾ the melatonergic system; ⁽⁶⁾ antioxidant drugs and mitochondrial modulators, and ⁽⁷⁾ anti-inflammatory drugs. Here I review the current state of knowledge in this field, along with the main obstacles for the development of new drugs for BD from a translational perspective. The development of integrative strategies to analyse high precision dimensional data are required to open new perspectives for the development of new drugs for BD. The application of bioinformatics techniques integrating all “omics” data is a necessary step for the pathophysiological comprehension of this complex illness. The anticipated advances may lead to the development of novel drugs for BD as well as a more personalized therapeutic approach.

Keywords: bipolar disorder; translational medical research; neuronal plasticity.

Introdução

O TB é um transtorno mental grave, crônico e incapacitante que afeta aproximadamente 2,4% da população global ^(1, 2). O curso clínico do TB é caracterizado pela recorrência de episódios depressivos, (hipo) maníacos, além de estados mistos ⁽³⁾. O TB está associado a diversos desfechos negativos, incluindo um elevado risco de suicídio ⁽⁴⁾, uma alta prevalência de co-morbidades médicas e psiquiátricas ⁽⁵⁾, mortalidade precoce ⁽⁶⁾, além de disfunção cognitiva e funcional ^(7, 8).

O tratamento convencional do TB tem eficácia limitada; uma significativa proporção de pacientes permanece com sintomas afetivos e com disfunção cognitiva/funcional ⁽⁹⁾. Com exceção do lítio, todos os outros medicamentos aprovados para o tratamento do TB foram desenvolvidos inicialmente para outras condições médicas; anticonvulsivantes para epi-



lepsia e antipsicóticos para esquizofrenia. As três classes de fármacos têm mecanismos de ação que parcialmente se sobrepõem. Os anticonvulsivantes bloqueiam canais de sódio e de cálcio voltagem-dependentes, com efeitos secundários na neurotransmissão monoaminérgica; os antipsicóticos atuam sobre receptores monoaminérgicos. O mecanismo de ação do lítio permanece elusivo. O lítio e outros fármacos (por exemplo, anticonvulsivantes) atuam em vias de sinalização intracelulares (por exemplo, PKC e GSK-3) relacionadas à neuroplasticidade ⁽¹⁰⁾.

A resistência ao tratamento no TB é abordada usualmente pela combinação de fármacos (isto é, polifarmácia) ou através do aumento de dose dos estabilizadores do humor; ou, finalmente, por intermédio da associação de fármacos que tratam sintomas específicos (isto é, antidepressivos). Entretanto, muitos paciente permanecem sem responder ou não aderem ao tratamento, em parte por uma baixa tolerabilidade a regimentos terapêuticos cada vez mais complexos. Com o uso das estratégias terapêuticas disponíveis, muitos pacientes recebendo tratamentos padrão continuarão apresentando uma diminuição da qualidade de vida e do nível de funcionamento, além de instabilidade afetiva ^(9, 11).

Recentemente, diversas abordagens vêm sendo utilizadas para a descoberta de novos fármacos para o TB. Pesquisadores têm testado drogas utilizadas para outras condições neuropsiquiátricas para o TB. Por exemplo, anticonvulsivantes foram testados. Algumas tentativas foram bem sucedidas (por exemplo, lamotrigina), enquanto outras foram negativas (por exemplo, topiramato e fenitoína). Igualmente alguns antipsicóticos foram testados com eficácia para a mania aguda; alguns tiveram efetividade para a terapia de manutenção e outros com efetividade para o tratamento agudo da depressão bipolar (por exemplo, quetiapina e lurasidona). Apesar desta estratégia mais tradicional ter ampliado o arsenal terapêutico para o TB, esta não permite a descoberta de drogas com farmacodinâmica inusitada, baseada em alvos específicos oriundos de uma compreensão fisiopatológica deste transtorno.

Outra estratégia mais recente vem sendo a testagem em ensaios clínicos de drogas utilizadas para doenças médicas e que cruzam a barreira hemato-encefálica. Exemplos são drogas anti-inflamatórias, anti-oxidantes (por exemplo, ácido lipóico e N-acetilcisteína) e imuno-moduladoras (por exemplo, infliximab).

Finalmente, alguns pesquisadores têm buscado o desenvol-

vimento de fármacos para o TB utilizando um ângulo inovador. Ou seja, têm procurado identificar vias fisiopatológicas perturbadas no transtorno e têm desenvolvido drogas específicas para essas vias (por exemplo, inibidores de PKC e de GSK-3β).

O presente artigo sumariza aspectos importantes sobre o desenvolvimento de novos fármacos para o TB dentro de uma perspectiva da pesquisa translacional em psiquiatria.

Medicina Translacional: um diálogo com a psiquiatria

Há um consenso na literatura que diversos esforços para a descoberta de novos fármacos para transtornos mentais têm sido de um modo geral fracassados, o que tem feito que diversas companhias farmacêuticas retirem recursos direcionados a descoberta de novos psicotrópicos ⁽¹²⁾. Acredita-se que este insucesso é devido em parte ao relativo desconhecimento das vias patológicas específicas de cada transtorno mental e da falta de uma estratégia de desenvolvimento de psicofármacos direcionados a alvos mais precisos. Em outras áreas da medicina esse tipo de desenvolvimento farmacológico direcionado tem sido uma realidade cada vez mais próxima. Por exemplo, a pesquisa em anemia falciforme revelou um gene que reprime a produção da hemoglobina fetal, gerando diversos alvos terapêuticos específicos ⁽¹³⁾. Outro aspecto relevante é o redirecionamento dos desfechos nos ensaios clínicos em psiquiatria para dimensões neurocientificamente informadas. Por exemplo, disfunção executiva pode ser um alvo importante comum para o TB, depressão e esquizofrenia, dentre outros ⁽¹⁴⁾.

O termo 'translacional' apareceu pela primeira vez no PubMed/MEDLINE em 1993 com a descoberta do gene BRCA1 e suas implicações para o diagnóstico precoce e tratamento do câncer de mama ⁽¹⁵⁾. Apesar de o termo 'translacional' ter diversas definições possíveis todas se relacionam a uma melhor compreensão da fisiopatologia, objetivando o desenvolvimento de testes diagnósticos e tratamentos desafiadores para doenças específicas ⁽¹⁶⁾. Um dos objetivos mais importantes de pesquisa translacional é o de preencher o hiato entre a pesquisa pré-clínica (por exemplo, em animais de experimentação) para o tratamento e prevenção de doenças em seres humanos. Tal processo vem sendo mencionado como 'da bancada para a beira do leito' e 'da beira do leito para a bancada', acreditando-se que este processo gere impactos importantes em termos de saúde pública ⁽¹⁷⁾. Os desafios da implementação da pesquisa translacional objetivando o desenvolvimento de novos fármacos para o TB são sumarizadas nas seções seguintes.

Modelos animais para o transtorno bipolar: limitações e perspectivas

O uso de modelos animais em transtornos neuropsiquiátricos é uma etapa necessária para a compreensão fisiopatológica dos transtornos. Entretanto, o desenvolvimento destes modelos tem enormes obstáculos. O diagnóstico do TB em humanos requer a presença de sintomas emocionais (por exemplo, sentimentos de culpa) e distúrbios complexos do pensamento que não têm paralelo nos roedores. Um modelo animal em psiquiatria deve idealmente preencher os seguintes requisitos⁽¹⁸⁾:

- Validade de construto (ou etiológica): refere-se ao grau em que o modelo animal replica a fisiopatogênese da doença em humanos, e dessa forma os comportamentos observáveis. Ou seja, pesquisadores deveriam modelar em animais a etiopatogênese dos transtornos mentais, considerando componentes genéticos e ambientais;
- Validade de face: este critério refere-se à magnitude em que o modelo animal reflete achados anatômicos, neuroquímicos, comportamentais e neuropatológicos da doença em humanos;
- Validade preditiva (ou farmacológica): este critério implica que parâmetros comportamentais e/ou bioquímicos dos modelos animais devem responder a drogas com eficácia comprovada para o tratamento da doença em humanos.

Tais critérios de validade são difíceis de serem preenchidos para a grande maioria dos transtornos neuropsiquiátricos, inclusive o TB. Por exemplo, o TB é possivelmente ocasionado pela interação complexa entre diversos genes de pequeno tamanho de efeito com inúmeros fatores ambientais (por exemplo, infecções perinatais, abuso sexual, etc). Dessa forma, é difícil que um modelo animal recapitule com fidelidade esses eventos, comprometendo dessa maneira a validade de construto. Da mesma forma, há uma escassez de biomarcadores comprovados para os transtornos mentais e muitos são pouco específicos (isto é, não respeitam os limites categóricos do DSM-5). O projeto Research Domain Criteria do NIMH (National Institute of Mental Health) reflete uma necessidade de se desvendar biomarcadores neurocientificamente informados⁽¹⁴⁾. Entretanto, esse esforço ainda permanece inacabado. Finalmente, a maioria das drogas efetivas para o TB foram descobertas ao acaso; foram inicialmente testadas para outras condições médicas. A partir do estudo do mecanismo de ação desses fármacos, foram desvendados alguns processos fisiopatológicos das doenças. Dessa

forma, comumente um único fármaco pode ser efetivo para vários transtornos.

Diversos modelos de mania têm sido propostos. Dentre estes modelos, podemos incluir os modelos farmacológicos. Por exemplo o tratamento sistêmico de animais com a D-amfetamina⁽¹⁹⁾ ou a lisdexamfetamina⁽²⁰⁾. Tais compostos aumentam a neurotransmissão dopaminérgica que está envolvida na patogênese da mania em humanos, desde observações clínicas de longa data⁽²¹⁾. Outro modelo farmacológico de mania proposto tem sido o da administração de ouabaína⁽²²⁾. Este composto age bloqueando a bomba de sódio refletindo uma anormalidade comumente observada na mania aguda em humanos⁽²³⁾. Apesar desses modelos animais terem validade preditiva, ou seja, o tratamento com lítio e valproato é capaz de prevenir e reverter anormalidades bioquímicas e comportamentais observadas, não se pode admitir que tais alterações repliquem a fisiopatogênese complexa do transtorno, bem como as anormalidades bioquímicas e comportamentais da mania com integralidade. Dessa forma, esses modelos carecem de validade de construto e face⁽¹⁸⁾. De modo importante nenhum modelo animal de mania reflete a ciclagem espontânea de episódios (ou comportamentos relacionados) à mania e à depressão como ocorre com o TB em humanos⁽¹⁸⁾. Mais recentemente, tem sido desenvolvidos modelos genéticos para o TB em animais. Por exemplo, o aumento da expressão de GSK-3 β em roedores induziu comportamentos relacionados à mania, como hipofagia e hiperlocomoção⁽²⁴⁾. De forma semelhante, camundongos com uma mutação que confere uma diminuição da função da proteína codificada pelo gene CLOCK apresenta comportamentos maníacos-simile que são revertidos pelo lítio⁽²⁵⁾. Igualmente, camundongos com uma mutação que inativa a subunidade δ -3 da N⁺-K⁺-ATPase neuronal apresentam hiperlocomoção e outros achados bioquímicos relacionados à mania em humanos⁽²⁶⁾. Deve-se ressaltar que tais modelos representam um avanço, mas que igualmente uma minoria dos pacientes com TB têm seus quadros explicados por mutações específicas. Espera-se que a maior compreensão genética do TB um dia gere um modelo que reflita a ciclicidade afetiva do TB.

Em conjunto, os dados oriundos dos modelos animais de mania devem ser interpretados com cautela, devido à validade limitada conforme discutido acima. Aconselha-se que os achados sejam reportados em vários modelos⁽¹⁸⁾, até que modelos com validades etiológica e de face mais aprimorados sejam descobertos. No estado atual do conhecimento,

deve-se descobrir formas alternativas para que novos alvos terapêuticos para o TB sejam testados em humanos com maior brevidade e precisão ⁽¹²⁾.

Novos alvos terapêuticos para o transtorno bipolar

Transtorno bipolar e neuroprogressão

O TB desenvolve-se gradualmente a partir de indivíduos sob risco, passando por estados prodrômicos, até a doença episódica, e, finalmente culminando com a forma crônica desta psicopatologia ⁽²⁷⁾. Algumas evidências sugerem que a resposta terapêutica a fármacos aprovados para o TB diminuem à medida que a doença progride. Por exemplo, a resposta ao lítio na mania aguda foi similar ao placebo em pacientes com TB e com dez ou mais episódios afetivos prévios ⁽²⁸⁾. De modo semelhante, Berk e colaboradores em uma análise post hoc demonstraram que a resposta à olanzapina na mania aguda foi superior em paciente bipolares com < 5 episódios afetivos prévios ⁽²⁹⁾. Além do mais, uma revisão sistemática recente sugeriu que evidências provenientes de estudos prospectivos sugerem que disfunções executivas e diminuição do volume da substância cinzenta córtex pré-frontal e do cíngulo anterior podem ser neuroprogressivos ⁽³⁰⁾. Diversas vias biológicas podem estar envolvidas na etiopatogênese e na neuroprogressão no TB, como: estresse oxidativo e nitrosativo, disfunção mitocondrial, vias imuno-inflamatórias, fatores apoptóticos e fatores neurotróficos (por exemplo, BDNF). Drogas que impedem de algum modo a neuroprogressão do TB são denominadas de neuroprotetoras. O lítio, alguns fármacos usados correntemente no tratamento do TB, além de drogas como a N-acetilcisteína e as estatinas são drogas potencialmente neuroprotetoras ⁽³¹⁾.

De um modo geral, o lítio é o fármaco que reúne evidências mais convincentes que sugerem um efeito neuroprotetor. Por exemplo, estudos de neuroimagem estrutural sugerem que pacientes com TB tratados com lítio tem maiores volumes do hipocampo e da amígdala quando comparados a pacientes tratados com outros estabilizadores do humor ⁽³²⁾. Além do mais, o lítio pode impedir a progressão do declínio cognitivo leve para a demência franca ⁽³³⁾. Finalmente, o mecanismo de ação de lítio envolve diversas moléculas (por exemplo, Bcl-2, BDNF, GSK-3 β e PKC) que atuam em mecanismos relacionados à neuroplasticidade/neuroproteção ⁽³⁴⁾.

Apoptose e fatores neurotróficos

Diversas drogas comumente utilizadas para o TB modulam

a proteína do linfoma de células B 2 (Bcl-2), um regulador da apoptose ⁽¹⁰⁾. Por exemplo, o lítio aumenta a expressão de Bcl-2 ⁽³⁴⁾; a lamotrigina também aumenta a expressão de Bcl-2, diminui a excitotoxicidade glutamatérgica, e tem efeitos neuroprotetores sinérgicos quando combinada com o lítio ⁽³⁵⁾. Alguns antipsicóticos atípicos, mas não o haloperidol, aumentam a expressão do BDNF e modulam outras moléculas reguladoras da apoptose e fatores neurotróficos como Bcl-2, GSK-3 β e β -catenina ⁽³⁶⁾.

A desregulação de vias envolvidas na regulação da apoptose têm sido envolvidas nos processos neurodegenerativos. A ativação das caspases é um dos processos centrais na regulação da apoptose. Entretanto, esta regulação biológica é complexa e envolve diversos outros mediadores. O aumento do estresse oxidativo, a ativação anômala de vias imuno-inflamatórias, a desregulação da função mitocondrial e os distúrbios do metabolismo do cálcio são associadas a um aumento da apoptose no SNC (i.e., neurodegeneração). Dessa forma, drogas que modulam essas vias são potencialmente neuroprotetoras. A minociclina é um inibidor da caspase-1 e tem alguns efeitos terapêuticos no TB. Entretanto, essa droga têm outros mecanismos de ação que podem explicar seus potenciais efeitos terapêuticos ⁽³⁷⁾.

A excitotoxicidade induzida pelo glutamato é uma via importante promotora da apoptose em diversos transtornos mentais, incluindo o TB. Drogas como a N-acetilcisteína e o estrogênio podem ser neuroprotetoras em parte por inibirem esse processo ^(38, 39).

Inflamação

O TB está associado a um aumento nos níveis de citocinas inflamatórias, sugerindo que pode ser considerado um estado inflamatório crônico de baixo grau ⁽⁴⁰⁾. A ativação patológica do sistema imuno-inflamatório está envolvido no TB e uma gama de agentes imuno-moduladores vêm sendo testados como eventuais alvos terapêuticos. A ativação do sistema imuno-inflamatório no TB pode estar associada ao estresse e a um aumento da carga alostática ⁽⁴¹⁾. O estresse tem um efeito bidirecional no sistema imune; pode atuar aumentando o risco do câncer e a susceptibilidade a infecções, além de aumentar a susceptibilidade a alergias, doenças inflamatórias e autoimunes. O efeito do estresse agudo em ativar o sistema imune evoluiu da necessidade de proteger um organismo contra infecções e agressores ⁽⁴²⁾. Em contrapartida, o estresse crônico ocasiona um aumento da produção de ci-

tocinas inflamatórias como IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6 e interferon⁽⁴³⁾, além de um desequilíbrio no balanço de citocinas pro- e anti-inflamatórias e uma alteração no número e no tráfego de células do sistema imune⁽⁴⁴⁾. Além do mais, a ativação do sistema imune pode ter um efeito depressogênico⁽⁴⁵⁾. O estresse está associado a uma pior evolução no TB⁽⁴⁶⁾. Finalmente, a ativação do sistema imune pode estar envolvida na fisiopatologia de muitas co-morbidades médicas que são mais frequentes em pacientes bipolares que na população em geral (p.e., distúrbios metabólicos e obesidade)⁽⁴⁷⁾.

Diversas drogas que modulam o sistema imune são sugeridas como potenciais alvos terapêuticos para o TB. Por exemplo, drogas anti-inflamatórias, inibidoras da enzima ciclo-oxigenase tipo II (COX-2), como o celecoxib, rofecoxib e cimecoxib podem ser benéficos e evidências preliminares sugerem efeitos antidepressivos⁽⁴⁸⁾. A aspirina, um inibidor de COX-1 e COX-2, pode ter efeitos terapêuticos em pacientes bipolares com níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) ou outros marcadores inflamatórios⁽⁴⁸⁾. Da mesma forma, ácidos graxos omega-3 têm atividade anti-inflamatória e podem ter efeitos benéficos no manejo da depressão bipolar⁽⁴⁹⁾. De modo semelhante, o infliximab, um antagonista do receptor do TNF- α vem sendo testado em um ensaio clínico randomizado para depressão bipolar (Roger S. McIntyre, comunicação pessoal). Finalmente, as estatinas, além dos efeitos de redução do colesterol, têm atividade anti-inflamatória mediada por inibição da guanosina trifosfatase e do fator nuclear NF- κ B, o que impede a ativação de células inflamatórias⁽⁵⁰⁾. Evidências sugerem que as estatinas podem ter efeitos antidepressivos e neuroprotetores^(31,51).

Estresse oxidativo e nitrosativo

Diversas evidências sugerem que um aumento no estresse oxidativo e nitrosativo está presente no TB. Tal processo está associado a danos estruturais a diversas biomoléculas, como o DNA, os fosfolípidos de membrana, dentre outras. Além do mais, o estresse oxidativo e nitrosativo está claramente relacionado a processos inflamatórios e à apoptose. Devido à sua relevância este processo pode ser considerado um alvo terapêutico por si só.

Diversos fármacos antioxidantes vêm sendo testados no TB, incluindo a N-acetilcisteína⁽³⁹⁾, a minociclina⁽³⁷⁾, o ácido lipóico⁽⁵²⁾, o ácido ascórbico, os inibidores de coenzima Q10, o beta-caroteno, o ácido fólico, dentre outros⁽³¹⁾. De modo relevante, todos esses fármacos têm perfil de tolerabilidade

relativamente benigno e podem ser facilmente combinados a tratamentos convencionais para TB. Entretanto, estudos bem desenhados com maior tamanho amostral são necessários antes que tais fármacos possam ser formalmente recomendados para o tratamento do TB.

Disfunção mitocondrial

Há evidências de anormalidades nas enzimas do complexo I da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria em pacientes com TB⁽⁵³⁾. Como uma organela geradora de energia, a mitocôndria gera estresse oxidativo/nitrosativo, que são fisiologicamente contra-balançados por defesas anti-oxidantes, como a glutatona e as enzimas catalase e super-óxido desmutase. A própria mitocôndria pode ser vítima de estresse oxidativo.

Diversos moduladores da função mitocondrial foram propostos como agentes terapêuticos para o TB, incluindo: ácido lipóico, a N-acetil-cisteína, a acetil-L-carnitina, a S-adenosil-metionina, a coenzima Q⁽¹⁰⁾, a melatonina, e a monohidrato de creatina. Esses agentes são bem tolerados e são revistos em maior detalhe em outra fonte⁽⁵⁴⁾. Ensaio clínico controlado são aguardados.

Sistema purinérgico

Os receptores purinérgicos compõem uma família distinta de proteínas, incluindo canais iônicos e receptores acoplados à proteína G que se ligam à adenosina (receptores P1) e à adenosina trifosfato (receptores P2). O gene P2RX7 que codifica um canal iônico purinérgico tem um polimorfismo de bas única (rs2230912) que se mostrou associado ao TB e à depressão unipolar⁽⁵⁵⁾, e outro polimorfismo que está associado a sintomas de mania⁽⁵⁶⁾. A cafeína, um antagonista adenosinérgico pode piorar os sintomas do TB. Em contrapartida, o alopurinol, pode ter um efeito antimaníaco, sugerindo que o sistema purinérgico pode ser um interessante alvo terapêutico para o TB⁽⁵⁷⁾.

Sistema glutamatérgico

A cetamina apresentou efeitos antidepressivos e diminuiu agudamente a ideação suicida em pacientes com depressão bipolar⁽⁵⁸⁾; entretanto, esses efeitos duraram apenas três dias. Esses achados indicam que o receptor acoplado a canal iônico N-metil-D-aspartato (NMDA) pode ser um alvo terapêutico a ser explorado para o tratamento da depressão bipolar. O desenvolvimento de compostos alternativos que

explorem esse mecanismo de ação é esperado.

Neuropeptídeos

Evidências sugerem que o sistema opióide e o sistema das taquicinas podem estar envolvidos na fisiopatologia do TB.

Uma desregulação nos receptores opióides μ , Δ e k está presente em pacientes com TB. Algumas evidências sugerem que um antagonismo ao receptor k pode ter efeito antidepressivo, enquanto um agonista parcial ao receptor k teve efeitos antimaníacos. Estudos em animais de experimentação revelam que um agonismo aos receptores opióides μ e Δ podem ter atividades antidepressivas ⁽⁵⁹⁾.

A substância P que se liga aos receptores tipo I das neuropeptídeos (NK1) é o mediador mais estudado da família das taquicinas. Evidências sugerem que antagonistas dos receptores NK1 e NK2 podem ter efeitos antidepressivos ⁽⁵⁹⁾.

Histona deacetilases (HDACs)

A epigenética se refere a alterações da expressão gênica que não são explicadas pela alteração na sequência do DNA ou na estrutura da cromatina. Tais alterações na maioria das vezes são bioquimicamente caracterizadas por uma hipometilação do DNA ou por um aumento na acetilação das histonas. As histonas são proteínas pequenas que formam o núcleo do nucleossomo que se complexa com a molécula de DNA. Mudanças epigenéticas podem alterar permanentemente a expressão de um gene, e, dessa forma, alterar o comportamento. Entretanto, evidências sugerem que tais efeitos podem ser potencialmente reversíveis através do tempo. A acetilação das histonas diminui a afinidade dessas proteínas reguladoras ao DNA. Evidências sugerem que inibidores das enzimas HDACs que cruzam a barreira hematoencefálica podem ser alvos potenciais para o TB ⁽⁶⁰⁾. Além do mais, o divalproato, inibe enzimas HDAC, sugerindo que tal efeito pode ser relevante para a estabilização do humor ⁽⁶⁰⁾.

Conclusões e Perspectivas

O presente artigo demonstra que há diversos alvos terapêuticos potenciais para o TB. Tais alvos terapêuticos estão em diferentes estágios de desenvolvimento. São necessários mais estudos controlados e com amostras suficientemente grandes. É possível que em um futuro próximo alguns desses alvos sejam incorporados à prática clínica, outros se revelem ineficazes na prática, e ainda que novos alvos sejam descobertos.

De um modo geral, há a necessidade de uma maior compreensão fisiopatológica do TB. Tal avanço será possível através de esforços colaborativos que integrem os dados ômicos (i.e., genômicos, transcriptômicos, metabolômicos e proteômicos) provenientes de grandes amostras, através de técnicas potentes de bioinformática ⁽⁶¹⁾. Partindo-se de achados replicados em humanos com TB pode-se de modo mais preciso desenvolver-se novos fármacos direcionados a alvos cada vez mais específicos.

Correspondência:

André F. Carvalho

Rua Monsenhor Bruno 777

60115-190 – Fortaleza - CE

e-mail: andrefc7@terra.com.br

Fonte de Financiamento e Conflito de Interesse: Inexistentes

Referências

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68:241-51.
2. Belmaker RH. Bipolar disorder. *The New England journal of medicine*. 2004;351:476-86.
3. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381:1663-71.
4. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of affective disorders*. 2012;143:16-26.
5. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*. 2005;67:1-8.
6. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA psychiatry*. 2013;70:931-9.
7. Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26:54-9.
8. Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013;128:149-62.
9. Ketter TA. Nosology, diagnostic challenges, and unmet needs in managing bipolar disorder. *The Journal of clinical*

psychiatry. 2010;71:e27.

10. Soeiro-de-Souza MG, Dias VV, Figueira ML, Forlenza OV, Gattaz WF, Zarate CA, Jr., et al. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012;126:332-41.

11. Kulkarni J, Folia S, Berk L, Folia K, Dodd S, de Castella A, et al. Treatment and outcomes of an Australian cohort of outpatients with bipolar I or schizoaffective disorder over twenty-four months: implications for clinical practice. *BMC psychiatry*. 2012;12:228.

12. Insel TR, Sahakian BJ. Drug research: a plan for mental illness. *Nature*. 2012;483:269.

13. Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B, et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science (New York, NY)*. 2008;322:1839-42.

14. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*. 2013;11:126.

15. Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008;453:840-2.

16. Machado-Vieira R. Tracking the impact of translational research in psychiatry: state of the art and perspectives. *Journal of translational medicine*. 2012;10:175.

17. Weissman MM, Brown AS, Talati A. Translational epidemiology in psychiatry: linking population to clinical and basic sciences. *Archives of general psychiatry*. 2011;68:600-8.

18. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*. 2010;13:1161-9.

19. Frey BN, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2006;31:326-32.

20. Macedo DS, de Lucena DF, Queiroz AI, Cordeiro RC, Araujo MM, Sousa FC, et al. Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: relevance as an animal model of mania. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2013;43:230-7.

21. Post RM, Jimerson DC, Bunney WE, Jr., Goodwin FK. Dopamine and mania: behavioral and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. *Psychopharmacology*. 1980;67:297-305.

22. El-Mallakh RS, El-Masri MA, Huff MO, Li XP, Decker S, Levy RS. Intracerebroventricular administration of ouabain as a model of mania in rats. *Bipolar Disord*. 2003;5:362-5.

23. Herman L, Hougland T, El-Mallakh RS. Mimicking human bipolar ion dysregulation models mania in rats. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31:874-81.

24. Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, Lenaerts I, van Craenendonck H, Goris I, et al. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26:9022-9.

25. van Enkhuizen J, Minassian A, Young JW. Further evidence for ClockDelta19 mice as a model for bipolar disorder mania using cross-species tests of exploration and sensorimotor gating. *Behavioural brain research*. 2013;249:44-54.

26. Kirshenbaum GS, Clapcote SJ, Duffy S, Burgess CR, Petersen J, Jarowek KJ, et al. Mania-like behavior induced by genetic dysfunction of the neuron-specific Na⁺/K⁺-ATPase alpha3 sodium pump. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108:18144-9.

27. Berk M, Kapczynski F, Andreatza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:804-17.

28. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *The American journal of psychiatry*. 1999;156:1264-6.

29. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. 2011;13:87-98.

30. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:418-35.

31. Dodd S, Maes M, Anderson G, Dean OM, Moylan S, Berk M. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2013;42:135-45.

32. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of

individual adult patient data. *Biological psychiatry*. 2011;69:326-35.

33. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2011;198:351-6.

34. Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA, Jr., Manji HK. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology*. 2010;62:50-60.

35. Leng Y, Fessler EB, Chuang DM. Neuroprotective effects of the mood stabilizer lamotrigine against glutamate excitotoxicity: roles of chromatin remodelling and Bcl-2 induction. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2013;16:607-20.

36. Park SW, Phuong VT, Lee CH, Lee JG, Seo MK, Cho HY, et al. Effects of antipsychotic drugs on BDNF, GSK-3beta, and beta-catenin expression in rats subjected to immobilization stress. *Neuroscience research*. 2011;71:335-40.

37. Dean OM, Data-Franco J, Giorlando F, Berk M. Minocycline: therapeutic potential in psychiatry. *CNS drugs*. 2012;26:391-401.

38. Rong W, Wang J, Liu X, Jiang L, Wei F, Zhou H, et al. 17beta-estradiol attenuates neural cell apoptosis through inhibition of JNK phosphorylation in SCI rats and excitotoxicity induced by glutamate in vitro. *The International journal of neuroscience*. 2012;122:381-7.

39. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in pharmacological sciences*. 2013;34:167-77.

40. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*. 2013;74:15-25.

41. Grande I, Magalhaes PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiology & behavior*. 2012;106:46-50.

42. Anders S, Tanaka M, Kinney DK. Depression as an evolutionary strategy for defense against infection. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;31:9-22.

43. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis

are associated to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35:744-59.

44. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16:300-17.

45. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Forns X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73:1128-38.

46. Post RM, Altshuler L, Leverich G, Nolen W, Kupka R, Grunze H, et al. More stressors prior to and during the course of bipolar illness in patients from the United States compared with the Netherlands and Germany. *Psychiatry research*. 2013;210:880-6.

47. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, et al. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular medicine*. 2011;13:93-116.

48. Torrey EF, Davis JM. Adjunct treatments for schizophrenia and bipolar disorder: what to try when you are out of ideas. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2012;5:208-16.

49. Sylvia LG, Peters AT, Deckersbach T, Nierenberg AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2013;82:10-9.

50. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Current opinion in lipidology*. 2011;22:165-70.

51. O'Neil A, Sanna L, Redlich C, Sanderson K, Jacka F, Williams LJ, et al. The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2012;10:154.

52. Macedo DS, Medeiros CD, Cordeiro RC, Sousa FC, Santos JV, Morais TA, et al. Effects of alpha-lipoic acid in an animal model of mania induced by D-amphetamine. *Bipolar Disord*. 2012;14:707-18.

53. Andrezza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67:360-8.

54. Nierenberg AA, Kansky C, Brennan BP, Shelton RC, Perlis R, Iosifescu DV. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: a pathophysiologically informed paradigm for new

ARTIGO DE REVISÃO

ANDRÉ F. CARVALHO¹

REVISÃO

drug development. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013;47:26-42.

55. Lucae S, Salyakina D, Barden N, Harvey M, Gagne B, Labbe M, et al. P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. *Human molecular genetics*. 2006;15:2438-45.

56. Backlund L, Nikamo P, Hukic DS, Ek IR, Traskman-Bendz L, Landen M, et al. Cognitive manic symptoms associated with the P2RX7 gene in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13:500-8.

57. Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophrenia research*. 2013;149:88-95.

58. Zarate CA, Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological psychiatry*. 2012;71:939-46.

59. Machado-Vieira R, Zarate CA, Jr. Proof of concept trials in bipolar disorder and major depressive disorder: a translational perspective in the search for improved treatments. *Depression and anxiety*. 2011;28:267-81.

60. Fass DM, Schroeder FA, Perlis RH, Haggarty SJ. Epigenetic mechanisms in mood disorders: Targeting neuroplasticity. *Neuroscience*. 2013.

61. McIntyre RS, Cha DS, Jerrell JM, Swardfager W, Kim RD, Costa LG, et al. Advancing biomarker research: utilizing 'Big Data' approaches for the characterization and prevention of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013.

ESTÃO ABERTAS AS INSCRIÇÕES PARA PROVA DE TÍTULOS E ÁREAS DE ATUAÇÃO.

As inscrições vão de 07/02 a 30/06. Não perca esta oportunidade.
Faça já sua inscrição. Acesse o Portal da Psiquiatria - www.abp.org.br

**FIQUE ATENTO AOS EVENTOS APOIADOS PELA ABP.
ELES PONTUAM PARA A PROVA DE TÍTULOS**