



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria

Ano 4 • n°2 • Mar/Abr 2014
ISSN 2236-918X

REVISTA

DEBATES EM

psiquiatria

Publicação destinada exclusivamente aos médicos

www.abp.org.br

**Mala Direta
Postal**

9912341582/2014-DR/RJ
ABP

///CORREIOS///



**MODELOS ANIMAIS E NOVOS
ALVOS TERAPÊUTICOS**

**TRANSTORNO DE HUMOR
BIPOLAR ASSOCIADO AO BDNF
E ALTERAÇÕES MOLECULARES**

**NOVOS ALVOS PARA
O TRANSTORNO BIPOLAR**

NEUROIMAGEM DO TDAH

SAÚDE MENTAL DA MULHER E MBE



VOCÊ JÁ CONHECE O PEC DA ABP?

O **Programa de Educação Continuada (PEC)** é um sistema de e-learning oferecido pela ABP através do formato audiovisual.

Ele é transmitido via internet 24 horas por dia com **8 aulas** novas por ano e que acontecem também de forma presencial e gratuita.

Acesse agora e tenha um mundo de conhecimento.



Conheça, informe-se e participe!
www.pec-abp.org.br

EDITORIAL

EDITORIAL
OPINIÃO



ANTÔNIO GERALDO DA SILVA
EDITOR

Neste número da RDP apresentamos uma breve revisão de João Quevedo e colaboradores sobre o uso de modelos animais no estudo da mania induzida por anfetamina. A neurobiologia do transtorno bipolar é pouco conhecida e estudos neste sentido se fazem necessário para o desenvolvimento de terapias específicas que funcionem rapidamente e sejam mais eficazes e toleráveis que as terapias existentes. Os modelos animais de transtornos psiquiátricos são uma das ferramentas mais importantes para os estudos de alvos moleculares terapêuticos específicos no SNC.

Nessa mesma linha, outra revisão é apresentada pelas biólogas Suyan dos Santos e Carla Streit sobre a identificação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e alterações moleculares no transtorno bipolar. Embora haja diversos estudos relacionando polimorfismos à predisposição do TB. Nessa mesma linha o psiquiatra André Carvalho amplia o estudo da arte do tratamento do TB revisando os novos alvos terapêuticos em experimentação, notadamente as vias da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), do fosfatidilinositol e da proteína quinase C, o fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF), as histonas deacetilases, o sistema melatoninérgico, fármacos anti-oxidantes e moduladores da função mitocondrial, além de fármacos anti-inflamatórios.

Felipe Picon nos apresenta um revisão sobre achados de neuroimagem no TDAH. Na revisão ele descreve o funcionamento das metodologias de ressonância magnética e, em seguida, relata os principais achados da aplicação dessas técnicas no estudo deste transtorno.

Renan Rocha e colaboradores retornam com mais uma revisão sobre a saúde mental da mulher com considerações sobre a contribuição significativa dos métodos da Medicina Baseada em Evidências para a Saúde Mental da Mulher.

Boa leitura!



JOÃO ROMILDO BUENO
EDITOR

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'João Romildo Bueno'.

Dr. João Romildo Bueno - Diretor Tesoureiro da ABP

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Antônio Geraldo da Silva'.

Dr. Antônio Geraldo da Silva - Presidente da ABP

DIRETORIA EXECUTIVA

Presidente: Antônio Geraldo da Silva - DF
Vice-Presidente: Itiro Shirakawa - SP
1º Secretário: Claudio Meneghello Martins - RS
2º Secretário: Mauricio Leão - MG
1º Tesoureiro: João Romildo Bueno - RJ
2º Tesoureiro: Alfredo Minervino - PB

DIRETORES REGIONAIS

Diretor Regional Norte: Aparício Carvalho de Moraes - RO
Diretor Regional Nordeste: Fábio Gomes de Matos - CE
Diretor Regional Centro-Oeste: Juberty de Souza - MS
Diretor Regional Sudeste: Marcos Gebara - RJ
Diretor Regional Sul: Ronaldo Ramos Laranjeira - SP

CONSELHO FISCAL

Titulares:

Francisco Baptista Assumpção Júnior - SP
Florence Kerr-Corrêa - SP
Sérgio Tamai - SP

Suplentes:

José Toufic Thomé - SP
Fernando Grilo Gomes - SP
Géder Evandro Motta Grohs - SC

ABP - Rio de Janeiro
Av. Rio Branco, 257 - 13º andar
salas 1310/15 - Centro
CEP: 20040-009 - Rio de Janeiro - RJ
Telefax: (21) 2199.7500
Rio de Janeiro - RJ
E-mail: abpsp@abpbrasil.org.br
Publicidade: comercial@abpbrasil.org.br

////// EXPEDIENTE

EDITORES

Antônio Geraldo da Silva
João Romildo Bueno

Editores Associados

Itiro Shirakawa
Alfredo Minervino
Luiz Carlos Illafont Coronel
Maurício Leão
Fernando Portela Camara

Conselho Editorial

Almir Ribeiro Tavares Júnior - MG
Ana Gabriela Hounie - SP
Analice de Paula Gigliotti - RJ
Carlos Alberto Sampaio Martins de Barros - RS
Carmita Helena Najjar Abdo - SP
Cássio Machado de Campos Bottino - SP
César de Moraes - SP
Elias Abdalla Filho - DF
Érico de Castro e Costa - MG
Eugenio Horácio Grevet - RS
Fausto Amarante - ES
Flávio Roithmann - RS
Francisco Baptista Assumpção Junior - SP
Helena Maria Calil - SP
Humberto Corrêa da Silva Filho - MG
Irismar Reis de Oliveira - BA
Jair Segal - RS
João Luciano de Quevedo - SC
José Cássio do Nascimento Pitta - SP
José Geraldo Vernet Taborda - RS
Marco Antonio Marcolin - SP
Marco Aurélio Romano Silva - MG
Marcos Alexandre Gebara Muraro - RJ
Maria Alice de Vilhena Toledo - DF
Maria Dilma Alves Teodoro - DF
Maria Tavares Cavalcanti - RJ
Mário Francisco Pereira Juruena - SP
Paulo Belmonte de Abreu - RS
Paulo Cesar Geraldês - RJ
Sergio Tamai - SP
Valentim Gentil Filho - SP
Valéria Barreto Novais e Souza - CE
William Azevedo Dunningham - BA

Conselho Editorial Internacional

Antonio Pacheco Palha (Portugal), Marcos Teixeira (Portugal), José Manuel Jara (Portugal), Pedro Varandas (Portugal), Pio de Abreu (Portugal), Maria Luiza Figueira (Portugal), Julio Bobes Garcia (Espanha), Jerónimo Sáiz Ruiz (Espanha), Celso Arango López (Espanha), Manuel Martins (Espanha), Giorgio Racagni (Italia), Dinesh Bhugra (Londres), Edgard Belfort (Venezuela)

Jornalista Responsável: Brenda Ali Leal

Projeto Gráfico, Editoração Eletrônica e Ilustração: Daniel Adler
Produção Editorial: Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP
Revisão: Simone Paes
Impressão: Gráfica Editora Pallotti

ÍNDICE

//////////////////// **ÍNDICE**
MAR/ABR 2014



6/ **revisão**

Modelos animais e novos alvos terapêuticos por: ROGER BITENCOURT VARELA, WILSON RODRIGUES RESENDE, JOÃO QUEVEDO

16/ **artigo**

Transtorno de humor bipolar ao BDNF e alterações moleculares por SUYAN GEHLM RIBEIRO DOS SANTOS, CARLA STREIT

26/ **artigo**

Novos alvos para o transtorno bipolar por: ANDRÉ F. CARVALHO

36/ **artigo**

Neuroimagem do TDAH por FELIPE ALMEIDA PICON

44/ **revisão**

Saúde mental da mulher e MBE por RENAN ROCHA, JOEL RENNÓ JR, HEWDY LOBO RIBEIRO, JULIANA PIRES CAVALSAN, RENATA DEMARQUE, AMAURY CANTILINO, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO, GISLENE VALADARES, ÂNTONIO GERALDO DA SILVA

* As opiniões dos autores são de exclusiva responsabilidade dos mesmos

MODELO ANIMAL DE MÂNIA INDUZIDO POR ANFETAMINA COMO MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O TRANSTORNO BIPOLAR

ANIMAL MODEL OF MANIA INDUCED BY AMPHETAMINE AS A METHOD OF IDENTIFICATION OF NEW THERAPEUTIC TARGETS FOR BIPOLAR DISORDER

Resumo: O Transtorno Bipolar é um transtorno do humor grave com grande morbidade e mortalidade. É caracterizado por recorrentes episódios de mania e depressão. Pouco se sabe sobre a precisa neurobiologia do TB, que é essencial para o desenvolvimento de terapias específicas que funcionem rapidamente e sejam mais eficazes e toleráveis que as terapias existentes. Dadas as limitações das tecnologias não invasivas atuais para estudar o cérebro humano, os modelos animais de transtornos psiquiátricos são uma das ferramentas mais importantes para os estudos neurobiológicos. Nessa revisão são abordados alguns novos alvos terapêuticos para o tratamento do transtorno bipolar, descobertos através de estudo com modelos animais. Estudos com o modelo animal de mania induzido por anfetamina apresentam excelentes resultados apontando o envolvimento do estresse oxidativo, da Proteína Quinase C e das Histonas Deacetilases na fisiopatologia do transtorno bipolar, assim como seu potencial enquanto alvos terapêuticos, porém, esses alvos devem ser continuamente explorados nos transtornos de humor.

Descritores: Transtorno bipolar, fisiopatologia, Terapêutica

Abstract: Bipolar disorder is a severe mood disorder with high morbidity and mortality. It is characterized by recurrent manic and depressive episodes. Little is known about the precise neurobiology of TB, that is essential to the development of specific therapies that work quickly and be more effective and better tolerable than existing therapies. Given the limitations of actual noninvasive technologies to study the

human brain, the animal models of psychiatric disorders are one of the most relevant tools to neurobiological studies. This review focuses in some new therapeutic targets to the treatment of bipolar disorder, discovered through the animal model studies. Studies with animal model of mania induced by amphetamine shows excellent results indicating the involvement of oxidative stress, Protein Kinase C and histone deacetylase on bipolar pathophysiology, as its potential as therapeutic targets, however, these targets should be continuously explored on mood disorders

Keywords: Bipolar disorder, Pathophysiology, Therapeutics.

Pediatra. Psiquiatra da Infância e da Adolescência. Doutorado pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. E-mail: ekuczynski@uol.com.br

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno de humor grave com grande morbidade e mortalidade. Dados recentes apontam que cerca de 1 a 3% da população mundial é afetada por esse transtorno. O TB recebe essa denominação devido a sua característica básica de estados do humor que se alternam entre episódios maníacos onde o paciente apresenta sintomas como euforia, autoestima elevada, diminuição da necessidade de sono, irritabilidade, e o seu oposto, episódios depressivos, caracterizados por anedonia, diminuição da

libido, ideação e até mesmo tentativa de suicídio².

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) o TB é uma das principais causas de incapacitação no mundo³. Além disso, estudos revelam que esse transtorno é o terceiro transtorno mental com maior impacto sobre a qualidade de vida do paciente e familiares, ficando abaixo da depressão maior e transtorno obsessivo compulsivo⁴. A taxa de casos não tratados no TB é 30 vezes maior que a taxa de casos tratados e a taxa de suicídio foi estimada em 19%, igualando, e talvez superando, a de depressão maior^{3,5}.

Desde a sua descoberta, cerca de 60 anos atrás, o lítio ainda é o único fármaco estabilizador do humor utilizado exclusivamente para o TB. Atualmente, além do lítio, alguns anticonvulsivantes como o valproato e a carbamazepina, e antipsicóticos atípicos, como olanzapina e quetiapina, tem sido utilizados no tratamento desse transtorno, porém esses fármacos sozinhos não apresentam total eficácia, sendo a polifarmácia altamente aplicada no tratamento⁶. Apesar da gravidade, ainda não existe um fármaco completamente eficaz para o tratamento desse transtorno, muitos pacientes, mesmo medicados, apresentam uma série de sintomas residuais ou efeitos colaterais, que diminuem a taxa de adesão ao tratamento⁷.

Analisando o quadro atual do transtorno e seu tratamento, observa-se a necessidade de mais pesquisas a procura de novas terapias para TB, porém, pouco se sabe sobre a precisa neurobiologia do TB, que é essencial para o desenvolvimento de terapias específicas que funcionem rapidamente e sejam mais eficientes e toleráveis que as terapias já existentes^{8,9}.

O principal fator que limita o conhecimento sobre a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos é a complexa e desafiadora neurobiologia das funções cerebrais e as dificuldades éticas e práticas de avaliar o cérebro humano vivo¹⁰. As principais vitórias em psiquiatria biológica têm surgido a partir de achados clínicos acidentais na busca de fazer engenharia reversa. Foi explorando os efeitos biológicos dos tricíclicos, antipsicóticos e lítio respectivamente, que se elucidou o papel das monoaminas em depressão, dopamina na esquizofrenia, e dos sistemas de segundo mensageiro no transtorno bipolar⁹.

Dadas as limitações das tecnologias não invasivas atuais para estudar o cérebro humano, os modelos animais de transtornos psiquiátricos são uma das ferramentas mais

importantes para os estudos neurobiológicos atuais¹⁰.

Existem três validades que devem estar presentes para um modelo animal ser considerado um bom modelo de qualquer doença, não apenas transtornos mentais. A primeira é denominada validade de face, que é a habilidade do modelo de mimetizar um ou mais sintomas presentes na clínica. A validade de constructo é a capacidade do modelo de reproduzir alterações fisiopatológicas da doença, e por último, a validade preditiva se refere à capacidade do modelo de responder aos tratamentos clássicos utilizados na clínica I.

Atualmente, não existe um modelo que consiga induzir os dois espectros do TB no mesmo animal, sendo assim, modelos animais de mania tem sido amplamente utilizados para estudar essa condição¹⁰. Estudos demonstraram que psicoestimulantes, como a anfetamina, são capazes de produzir sintomas do tipo maníaco em controles saudáveis assim como induzir episódios maníacos em pacientes bipolares¹². A partir desses resultados começou-se a estudar a administração de anfetamina como modelo de mania, e observou-se que animais submetidos a esse protocolo apresentam hiperatividade locomotora, aumento na liberação de dopamina na fenda sináptica e essas alterações são revertidas após o tratamento com lítio e valproato¹³.

Nosso grupo tem se dedicado a descobrir novos alvos bioquímicos, assim como sugerir novos compostos com potenciais terapêuticos utilizando modelos animais de transtornos psiquiátricos. Nesse trabalho iremos enfatizar nossos principais achados neurobiológicos para o TB através de estudos com modelo animal de mania induzido por anfetamina.

Desenho Experimental

O modelo animal induzido por anfetamina possui dois protocolos, que são classificados devido à ordem de administração da droga e dos fármacos. Esses protocolos são denominados reversão ou prevenção como descrito por Frey e colaboradores¹³.

O protocolo de reversão é projetado para reproduzir o mecanismo do tratamento de um episódio maníaco agudo. Para isso, os animais recebem injeções intraperitoneais diárias de anfetamina (2mg/kg) durante sete dias, a fim de mimetizar no animal um episódio maníaco. Entre o oitavo e o décimo quarto dia de tratamento, além das injeções de anfetamina, os animais recebem injeções de um estabilizador do humor classicamente utilizado na clínica para simular o tratamento de pacientes. Vinte

ARTIGO DE REVISÃO

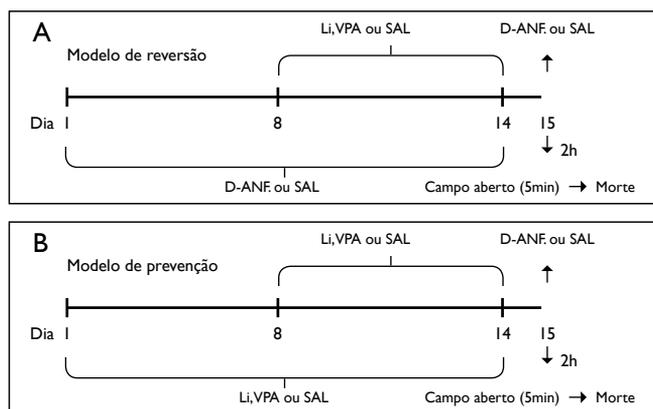
**ROGER BITENCOURT VARELA¹,
WILSON RODRIGUES RESENDE¹,
** JOÃO QUEVEDO^{1,2}**

REVISÃO

e quatro horas após as últimas aplicações, o animal recebe uma única injeção de anfetamina, para avaliar apenas o efeito crônico do tratamento, e é submetido ao teste de campo aberto para avaliação da atividade locomotora após duas horas, tempo de ação da anfetamina (fig. A).

O protocolo de prevenção visa mimetizar a fase de manutenção do tratamento de TB. Para isso, nos primeiros sete dias os animais recebem diariamente injeções de estabilizador de humor, e do oitavo ao décimo quarto dia, além do tratamento, os animais recebem injeções diárias de anfetamina, a fim de reproduzir os efeitos do tratamento prévio sobre um novo episódio maníaco. 24 horas após as últimas injeções, o animal recebe uma única injeção de anfetamina, e é submetido ao teste de campo aberto duas horas após (Fig. B).

Figura 1: Desenho experimental dos protocolos de reversão e prevenção do modelo animal de mania induzido por anfetamina



Legenda: (A) Modelo de reversão, do 1º ao 7º dia é administrado somente uma vez ao dia, o tratamento com antimaníaco começa a partir do 8º dia. No 15º os animais recebem somente anfetamina 2 horas antes do teste de campo aberto. (B) Modelo de prevenção, do 1º ao 7º dia os animais são tratados com antimaníacos ou soro uma vez ao dia, a partir do 8º dia começa-se administrar anfetamina ou soro. No 15º os animais recebem somente anfetamina 2 horas antes do teste de campo aberto.

Em um primeiro estudo do nosso grupo mostramos a eficácia dos dois protocolos. A administração de anfetamina foi capaz de causar hiperatividade locomotora nos animais, um parâmetro de comportamento maníaco, tanto no protocolo de reversão quanto no de prevenção. O tratamento com Li e VPA, fármacos classicamente utilizados na clínica, também foram capazes de prevenir e reverter esse aumento da atividade locomotora, contemplando as validades de face e preditiva de ambos os protocolos¹³.

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, uma série de

alvos bioquímicos foi avaliada assim como novos compostos e fármacos já utilizados em outras doenças foram testados nesse contexto. Os resultados mais significantes e inovadores da nossa pesquisa serão apresentados a seguir.

Novos Alvos Terapêuticos

Estresse oxidativo e modelo animal de mania

O cérebro é um órgão que necessita de uma grande demanda energética, energia essa armazenada na forma de adenosina trifosfato (ATP) gerada na mitocôndria durante a respiração celular. Porém, durante esse processo também são geradas espécies reativas de oxigênio (EROs), superóxido e peróxido de hidrogênio. Essas moléculas, denominadas radicais livres são altamente reativas e podem reagir e causar danos à diversas estruturas celulares¹⁴. O organismo possui enzimas denominadas antioxidantes que formam um sistema próprio de defesa natural contra os radicais livres. Dentre elas pode-se destacar a superóxido desmutase (SOD) e catalase (CAT). Essas enzimas podem reagir com essas moléculas, neutralizando-as antes que causem dano ou reparando o dano causado pelos radicais livres^{15,16}. Estresse oxidativo é o termo utilizado para expressar situações em que a geração de radicais livres excede a capacidade de defesa antioxidante, podendo causar danos diretos a proteínas celulares, lipídios e DNA, afetando o funcionamento normal e sobrevivência celular¹⁷. Como o cérebro é mais vulnerável a produção de EROs devido a sua alta atividade metabólica e possui uma capacidade limitada de antioxidantes¹⁸, acaba por possuir um delicado equilíbrio entre dano e proteção se tornando mais suscetível ao estresse oxidativo.

De fato alguns estudos com pacientes bipolares têm mostrado a presença de estresse oxidativo em sangue^{19,20,21} e cérebros de humanos em estudos post-mortem²¹. Com base nesse dados, nosso grupo investigou a relação do estresse oxidativo e a neurobiologia do TB. Nossos principais resultados que serão discutidos a seguir estão representados na Quadro.

Da-Rosa e colaboradores²³ e Frey e colaboradores²⁴ mostraram um aumento dos níveis de proteínas carboniladas, espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e superóxido após a administração crônica de anfetamina. Em outro estudo, Andreatza e colaboradores²⁵ descreveram que o modelo animal de mania induzido por anfetamina, tanto no protocolo de reversão quanto no protocolo de prevenção,

é capaz de causar dano ao DNA, porém o tratamento com Li e VPA não protegeu contra esse dano. Além de aumentar parâmetros de dano, a administração de anfetamina também diminuiu as atividades das enzimas antioxidantes SOD e CAT²⁶.

Frey e colaboradores²⁷ analisaram marcadores de dano neuronal e enzimas antioxidantes em um mesmo estudo e mostrou que o modelo de mania induzido por anfetamina foi capaz de gerar estresse oxidativo no cérebro de animais e que o tratamento com Li e VPA exerce efeito protetor sobre esses parâmetros.

Baseados na estreita relação entre estresse oxidativo e a fisiopatologia do TB evidenciada pelos estudos anteriores, Valvassori e colaboradores²⁸ avaliaram os efeitos do tratamento com dois antioxidantes, N-Acetilcisteína (NAC) e deferoxamina (DFX), sobre modelo animal de mania, para descrever os efeitos da modulação desse alvo especificamente. Nesse estudo os autores mostraram que o tratamento com os antioxidantes não foi capaz de reverter ou prevenir a hiperatividade causada pela anfetamina, porém, pode proteger parcialmente sobre os danos através do estresse oxidativo induzido pela anfetamina.

Apesar da vasta gama de evidências na literatura que apontam o importante papel do estresse oxidativo na fisiopatologia no TB, terapias que agem especificamente sobre esse alvo ainda são pouco discutidas. Substâncias com potencial antioxidante ou sua associação com outros fármacos podem ser uma alternativa viável para o tratamento, porém mais estudos são necessários para o melhor entendimento das vias relacionadas ao estresse oxidativo, bem como a investigação de novos alvos farmacológicos com ação nesse sistema para o tratamento do TB.

Proteína Quinase C e modelo animal de mania

A Proteína Quinase C (PKC) é uma grande família de proteínas quinase que é responsável pela transdução de diversos tipos de sinais extracelulares. Uma única célula pode expressar diversos isotipos de PKC, de acordo com seu isotipo essa proteína modula diferentes funções biológicas na célula, entre elas, crescimento celular, diferenciação, apoptose e liberação de neurotransmissores^{29,30,31}. Dentre os sistemas de neurotransmissão modulados por essa proteína, está amplamente descrito na literatura a importância da PKC sobre a sinalização dopaminérgica, modulando os processos de internalização, transporte e reciclagem desse neurotransmissor^{32,33}. A PKC age, principalmente, inibindo a atividade e expressão

dos receptadores de dopamina, consequentemente, aumentando sua atividade na fenda sináptica³⁴.

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o tamoxifeno (TMX), um inibidor sintético de estrogênio, o qual é amplamente utilizado no tratamento de câncer de mama, foi eficaz também para o tratamento da mania aguda em pacientes bipolares^{35,36,37}. Além da inibição de estrogênio, outro mecanismo de ação do TMX é a inibição da atividade da PKC, sendo assim, com base nessas observações a inibição da PKC foi proposta como um mecanismo terapêutico promissor para o tratamento do TB³⁸.

Diversos estudos avaliando o papel da PKC na fisiopatologia do TB foram realizados pelo nosso grupo, os principais trabalhos sobre esse possível alvo terapêutico estão representados no quadro.

Cechinel-Recco e colaboradores³⁹, primeiramente descreveram que o tratamento com TMX teve resultados semelhantes ao Li em animais submetidos ao modelo animal de mania, revertendo a hiperatividade induzida pela anfetamina. A administração de anfetamina também causou um aumento dos níveis de PKC, sendo esses reduzidos após o tratamento com Li e TMX, evidenciando o envolvimento do aumento dos níveis da PKC com o comportamento do tipo maníaco apresentado pelos animais, sendo que a inibição da PKC causaria subsequente redução dos níveis de dopamina na fenda sináptica. Além disso, o tratamento com TMX foi capaz de reverter as alterações causadas nos níveis de pPKA, pCREB, GSK-3, pGSK-3, BDNF e NGF, proteínas relacionadas a plasticidade e morte celular, amplamente discutida na literatura como papel chave na diminuição do volume cerebral vista em pacientes⁴⁰, correlacionando esses resultados com a inibição da PKC.

Outro estudo analisou os efeitos da inibição de PKC pela administração de TMX sobre o metabolismo energético no modelo de anfetamina. A administração de TMX reverteu a diminuição da atividade dos complexos I, II, III, IV da cadeia respiratória mitocondrial causada pela anfetamina, totalmente no protocolo de prevenção e parcialmente no protocolo de reversão. A atividade da creatina quinase, enzima que mantém os níveis de ATP elevados em situações de baixo metabolismo energético⁴¹, também foi diminuída em algumas estruturas pela administração de anfetamina e foi parcialmente revertida pela administração de TMX⁴².

Os efeitos da inibição da PKC sobre os parâmetros de estresse oxidativo também foram avaliados. Steckert e colabo-

radores⁴³ mostraram que o tratamento com TMX reverteu parcialmente o aumento dos marcadores de dano celular, superóxido, TBARS e proteínas carboniladas e a diminuição da enzima antioxidante superóxido dismutase causada pela anfetamina. Esses resultados sugerem que a inibição de PKC pode exercer um efeito antioxidante.

Esses resultados destacam o envolvimento da PKC na fisiopatologia do TB e a importância da sua modulação como possível novo alvo terapêutico. A investigação de outras vias e efeitos da inibição da PKC ainda se faz necessários, da mesma forma que estudos que busquem novos compostos que ajam sobre esse alvo específico são de extrema relevância científica.

Histonas deacetilases e modelo animal de mania

As histonas são proteínas responsáveis pelo empacotamento e organização do DNA em nucleossomos, desempenhando um papel importante na regulação da expressão gênica⁴⁴. Essas proteínas possuem sítios de ligação para grupamentos acetil, a enzima histona acetiltransferase é responsável por adicionar grupamentos acetil nesses sítios da histona, afastando umas das outras facilitando o acesso de fatores de transcrição ao DNA promovendo a transcrição gênica. Por outro lado, histonas deacetilases (HDAC) são enzimas que catalisam a remoção de grupos acetil dos sítios de ligação, aproximando as histonas resultando em um nucleossomo mais condensado e induzindo o silenciamento da expressão gênica^{45,46}.

Alguns compostos com diferentes grupos estruturais têm a capacidade de inibir a atividade das HDAC, aumentando os níveis de acetilação de proteínas histonas, facilitando assim a transcrição de proteínas, auxiliando nos processos de sobrevivência, crescimento e funcionamento neural⁴⁷. Um dos alvos do VPA, fármaco utilizado no tratamento de mania aguda, é a inibição das classe I e IIa das HDAC^{48,49,50}, porém seu uso está atrelado a vários efeitos colaterais de toxicidade⁵¹. Baseando-se nesse mecanismo de ação do VPA especificamente, tem se buscado novos fármacos com estrutura e ação parecidos, mas que apresentem menos efeitos colaterais.

O butirato de sódio, amplamente estudado para o tratamento de câncer^{52,53,54,55} e é um composto com um mecanismo de ação específico em inibir a atividade das HDACs⁵⁶. Alguns estudos mostraram que o butirato de sódio e o VPA controlam através de mecanismos epigenéticos a cognição e o comportamento⁴⁶, sendo assim, nosso grupo objetivou-se

a estudar o papel das histonas deacetilases no TB através do tratamento com butirato de sódio no modelo animal de mania induzido por anfetamina. Nossos principais resultados que serão discutidos abaixo estão dispostos no quadro.

Primeiramente Arent e colaboradores⁵⁷ delinearão o perfil neuroanatômico dos efeitos da inibição de histonas deacetilases sobre o modelo animal de mania induzido por anfetamina. Nesse estudo, os animais foram submetidos ao modelo, porém o tratamento foi realizado com injeções intracerebroventriculares em estruturas específicas. Os autores descreveram que o tratamento na amígdala, estriado e hipocampo isoladamente diminuíram a atividade das HDACs e reverteu a hiperatividade induzida pela anfetamina, evidenciando a relação entre a inibição das HDACs com o comportamento do tipo maníaco.

A partir desses resultados, diversos outros estudos foram realizados com o intuito de investigar os efeitos da inibição de HDAC sobre outros parâmetros de avaliação. A relação entre butirato de sódio e metabolismo energético foi descrita nos estudos de Valvassori e colaboradores⁵⁸ e Moretti e colaboradores⁵⁹, onde foi relatado que o butirato de sódio atua nas enzimas do ciclo de Krebs protegendo contra a redução da atividade dessas enzimas além de reverter a inibição dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial causada pela administração de anfetamina.

Os parâmetros de estresse oxidativo também foram avaliados após o tratamento com butirato de sódio, foi relatado que o tratamento com butirato além de reverter o aumento de parâmetros de dano, como TBARS, superóxido e proteínas também protegeu contra a inibição de SOD causada pela administração de anfetamina⁶⁰.

Nossos resultados, assim como de diversos outros grupos, demonstram a relevância da modulação de mecanismos epigenéticos como alternativas promissoras para o tratamento de diversos transtornos psiquiátricos. Pesquisas sobre esse novo alvo terapêutico para o tratamento do TB ainda são escassos na literatura, sendo de grande importância estudos que descrevam mais detalhadamente os mecanismos de substâncias já conhecidas, assim como apontar novos compostos que possam ter melhores efeitos que os tratamentos atuais.

Quadro 1: Estudos sobre novos alvos terapêuticos em modelo animal de mania induzido por Anfetamina

| Alvo | Autor | Tratamento | Parâmetros avaliados | Estruturas |
|--------------------|-------------------------------|-------------------|--|---|
| Estresse oxidativo | Frey B.N. et al., 2006b | **** | Níveis de superóxido e TBARS em partículas submitocondrial | Cortex pré frontal |
| | Frey B.N. et al., 2006c | **** | Atividades da SOD e CAT | Pré frontal, Hipocampo e estriado |
| | Frey B.N. et al., 2006d | Li e VPA | Níveis de TBARS; atividade da SOD E CAT | Pré frontal e Hipocampo |
| | Andreazza et al., 2008 | Li e VPA | Micro núcleo; Níveis de TBARS; atividade da SOD E CAT | Hipocampo e sangue |
| | Valvassori S.S. et al., 2008 | Nac e DFX | Níveis de proteínas carboniladas | Pré frontal e Hipocampo |
| | da-Rosa D.D. et al., 2012 | **** | Níveis de TBARS e proteínas carboniladas | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| Alvo | Autor | Tratamento | Parâmetros avaliados | Estruturas |
| PKC | Moretti M. et al. (2011) | TMX | Complexos da cadeia respiratória e atividade da creatina quinase | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| | Cechinel-Recco et al., (2012) | TMX | pPKC; NGF; BDNF; pCREB; pPKA; GSK-3 e pGSK-3 | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| | Steckert A.V. et al., (2012) | TMX | Níveis de TBARS e Carbinil; atividades da SOD e CAT | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| Alvo | Autor | Tratamento | Parâmetros avaliados | Estruturas |
| HDAC | Arent C. O. et al., 2011 | Butirato de sódio | Níveis de HDAC | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| | Moretti M. et al., 2011 | Butirato de sódio | Complexos da cadeia respiratória | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| | Steckert A.V. et al., 2013 | Butirato de sódio | Níveis de superóxido e TBARS em partículas submitocondrial; Níveis de TBARS e proteínas carboniladas | Pré frontal, Hipocampo, Amígdala e estriado |
| | Valvassori S.S. et al., 2013 | Butirato de sódio | Atividades do ciclo de Krebs | Pré frontal, Hipocampo e estriado |

Legenda: estudos de modelo animal de mania por anfetamina que tiveram como alvos terapêuticos estresse oxidativo, PKC e HDAC.

Conclusão

Apesar do grande avanço das técnicas não invasivas para estudos neurobiológicos, os modelos animais ainda são de extrema importância para a investigação de novos alvos terapêuticos assim como testes pré-clínicos de novos fármacos e terapias para os transtornos psiquiátricos. Nossos estudos com o modelo animal de mania induzido por anfetamina apresentam excelentes resultados apontando a PKC, as HDAC e o estresse oxidativo enquanto alvos terapêuticos, porém, esses alvos devem

ser continuamente explorados nos transtornos de humor.

Agradecimentos

O laboratório de neurociências é um dos centros do Instituto Nacional de Medicina Translacional (INCT-TM) e um dos membros do Centro de Excelência em Neurociências Aplicadas de Santa Catarina (NENASC). Nossa pesquisa foi subsidiada pelo CNPq, FAPESC, Instituto Cérebro e Mente e UNESC. Os autores, no presente estudo, não possuem conflitos de interesse.

Correspondência:

Prof. João Quevedo, MD, PhD
Laboratório de Neurociências, PPGCS, UNASAU,
Universidade do Extremo Sul Catarinense
Avenida Universitária, 1105
88806-000 – Criciúma – SC
e-mail: joq@unesoc.net

Fontes de auxílio: CNPq, FAPESC, Instituto Cérebro e Mente e UNESOC.

Conflitos de interesse: Inexistente

Referências

1. Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. *Med Clin North Am.* 2001; 85:645–661.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5ª ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349:1436–42.
4. Subramaniam M, Abidin E, Vaingankar JA, Nan L, Heng D, McCrone P, Chong SA. Impact of psychiatric disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life: Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord.* 2013 May;147:325–30.
5. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet.* 2002;359:241–7.
6. Kapczinski F, Hallak JE, Nardi AE, Roesler R, Quevedo J, Schröder N, Crippa JA. Brazil launches an innovative program to develop the National Institutes for Science and Technology (INCTs): the INCT for Translational Medicine. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 Sep;31:197–9. No abstract available.
7. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013; 381:1672–1682
8. Keck PE Jr, Kessler RC, Ross R. Clinical and economic effects of unrecognized or inadequately treated bipolar disorder. *J Psychiatr Pract.* 2008;2:31–8
9. Dean OM, Bush AI, Berk M. (2012) Translating the rosetta stone of N-acetylcysteine. *Biol. Psychiatry* 71: 935–936
10. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010 ;13:1161–9
11. McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol.* 2013 ; pii: S0006-295200492-9.
12. Young AH, Macpherson H. Detection of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2011 Jul;199:3–4.
13. Frey BN, Valvassori SS, Réus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Quevedo J. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci.* 2006 ;31:326–32.
14. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* 1979; 59:527–605.
15. Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1991; 30:109–412
16. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008; 30:243–245.
17. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res.* 2010;35:1295–301.
18. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222:236–245.
19. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, da Motta LL, Klamt F, da Silva RA, Kapczinski F. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 15:1043–1050.
20. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Moreira JC, de Bittencourt Pasquali MA, Fries GR, Quevedo J, Gama CS, Post R. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2011; 45:156–161.
21. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32:1677–81.
22. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant,

in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14:123-130.

23. da-Rosa DD, Valvassori SS, Steckert AV, Arent CO, Ferreira CL, Lopes-Borges J, Varela RB, Mariot E, Dal-Pizzol F, Andersen ML, Quevedo J. Differences between dextroamphetamine and methamphetamine: behavioral changes and oxidative damage in brain of Wistar rats. *J Neural Transm.* 2012 ;119:31-8.

24. Frey BN, Valvassori SS, Gomes KM, Martins MR, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Quevedo J. Increased oxidative stress in submitochondrial particles after chronic amphetamine exposure. *Brain Res.* 2006b;30(1):224-229.

25. Andrezza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, Giasson K, Valvassori SS, Réus GZ, Salvador M, Quevedo J, Gonçalves CA, Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci.* 2008 Nov;33(6):516-24.

26. Frey BN, Valvassori SS, Réus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Quevedo J. Changes in antioxidant defense enzymes after d-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. *Neurochem Res.* 2006c; 31(5):699-703.

27. Frey BN, Valvassori SS, Réus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Quevedo J. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci.* 2006d;31(5):326-332.

28. Valvassori SS, Petronilho FC, Réus GZ, Steckert AV, Oliveira VB, Boeck CR, Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Effect of N-acetylcysteine and/or deferoxamine on oxidative stress and hyperactivity in an animal model of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 May 15;32:1064-8.

29. Ohno S, Nishizuka Y. Protein Kinase C isotypes and their specific functions: Prologue. *J Biochem.* 2002; 132:509-511

30. Sanchez-Bautista S, Nicolas FE. Recent patents concerning modulators of protein kinase C. *Recent Patents on DNA & Gene Sequences.* 2013; 7, 74-81.

31. Wu-Zhang AX, Newton AC. Protein Kinase C pharmacology: Refining the toolbox. *Biochem. J.* 2013; 452:195:219.

32. Melikian HE. Neurotransmitter transport trafficking: endocytosis, recycling and regulation. *Pharmacology & Therapeutics.* 2004; 104:17-27.

33. Nissen-Meyer LSH, Chaudhry FA. Protein kinase

C phosphorylates the system N glutamine transporter SNI (Slc38a3) and regulates its membrane trafficking and degradation. *Frontiers in endocrinology.* 2013; 4:138.

34. Robinson MB. Regulated trafficking of neurotransmitter transporters: common notes but different melodies. *J Neurochem.* 2002; 80:1-11.

35. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA, Manji HK. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2007;9:561-70.

36. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, et al. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebocontrolled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:255- 63.

37. Yildiz A, Vieta E, Tohen M, Baldessarini RJ. Factors modifying drug and placebo responses in randomized trials for bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:863-75.

38. Zarate CA, Manji HK. Protein Kinase C Inhibitors: Rationale for Use and Potential in the Treatment of Bipolar Disorder. *CNS Drugs.* 2009; 23:569-582.

39. Cechinel-Recco K, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Arent CO, Vitto MF, Luz G, de Souza CT, Quevedo J. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *J Psychopharmacol.* 2012;26:1594-604.

40. Brambilla P, Glahm DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic Resonance Findings in Bipolar Disorder. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 2005; 28:443-467.

41. Lipskaya TY. The physiological role of the creatine kinase system: evolution of views. *Biochemistry (Mosc).* 2001; 66:115-129.

42. Moretti M, Valvassori SS, Steckert AV, Rochi N, Benedet J, Scaini G, Kapczinski F, Streck EL, Zugno AI, Quevedo J. Tamoxifen effects on respiratory chain complexes and creatine kinase activities in an animal model of mania. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011 ;98:304-10.

43. Steckert AV, Valvassori SS, Mina F, Lopes-Borges J, Varela RB, Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Protein kinase C and oxidative stress in an animal model of mania. *Curr Neurovasc Res.* 2012 ;9:47-57.

44. Choudhary C, Kumar C, Gnad F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, Olsen JV, Mann M. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science.* 2009; 325:834-40.

45. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ.

Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8:355-67.

46. Machado-Vieira R, Ibrahim L, Zarate CA Jr. Histone Deacetylases and Mood Disorders: Epigenetic Programming in Gene-Environment Interactions. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17:699-04.

47. New M, Olzscha H, La Thangue NB. HDAC inhibitor-based therapies: can we interpret the code? *Mol Oncol.* 2012; 6:637-56.

48. Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev.* 2013; 65:105-42.

49. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Coco FL, Nervi C, Pelicci PG, Heinzell T. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 2001; 20:6969-78.

50. Gurvich N, Tsygankova OM, Meinkoth JL, Klein PS. Histone deacetylase is a target of valproic acid-mediated cellular differentiation. *Cancer Res.* 2004; 64:1079-86.

51. Genton P, Semah F, Trinko E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf.* 2006; 29:1-21.

52. Dos Santos MP, de Farias CB, Roesler R, Brunetto AL, Abujamra AL. In vitro antitumor effect of sodium butyrate and zoledronic acid combined with traditional chemotherapeutic drugs: a paradigm of synergistic molecular targeting in the treatment of Ewing sarcoma. *Oncol Rep.* 2013; In press.

53. Taylor D, Hahn ER, Kale RK, Singh SV, Singh RP. Sodium butyrate induces DRP1-mediated mitochondrial fusion and apoptosis in human colorectal cancer cells. *Mitochondrion.* 2013; In Press

54. Gonçalves P, Martel F. Butyrate and colorectal cancer: the role of butyrate transport. *Curr Drug Metab.* 2013;14:994-1008.

55. Mu D, Gao Z, Guo H, Zhou G, Sun B. Sodium Butyrate Induces Growth Inhibition and Apoptosis in Human Prostate Cancer DU145 Cells by Up-Regulation of the Expression of Annexin A1. *PLoS One.* 2013; 8(9):e74922.

56. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003; 133:2485-2493.

57. Arent CO, Valvassori SS, Fries GR, Stertz L, Ferreira CL, Lopes-Borges J, Mariot E, Varela RB, Ornell F, Kapczinski F, Andersen ML, Quevedo J. Neuroanatomical profile of antimaniac effects of histone deacetylases inhibitors. *Mol Neurobiol.* 2011 ;43:207-14.

58. Valvassori SS, Calixto KV, Budni J, Resende WR, Varela RB, de Freitas KV, Gonçalves CL, Streck EL, Quevedo J. Sodium butyrate reverses the inhibition of Krebs cycle enzymes induced by amphetamine in the rat brain. *J Neural Transm.* 2013 ;120:1737-42.

59. Moretti M, Valvassori SS, Varela RB, Ferreira CL, Rochi N, Benedet J, Scaini G, Kapczinski F, Streck EL, Zugno AI, Quevedo J. Behavioral and neurochemical effects of sodium butyrate in an animal model of mania. *Behav Pharmacol.* 2011 ;22:766-72.

60. Steckert AV, Valvassori SS, Varela RB, Mina F, Resende WR, Bavaresco DV, Ornell F, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Effects of sodium butyrate on oxidative stress and behavioral changes induced by administration of D-AMPH. *Neurochem Int.* 2013 ;62:425-32

RELAÇÃO DO TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR COM O FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E ALTERAÇÕES MOLECULARES

RELATIONSHIP OF MOOD DISORDER BIPOLAR WITH BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) AND MOLECULAR CHANGES

TÍTULO RESUMIDO: TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR ASSOCIADO AO BDNF E ALTERAÇÕES MOLECULARES

Resumo: O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica crônica caracterizada por oscilações ou mudanças cíclicas de humor. Classificado em Tipo I (predomínio de episódios maníacos) forma mais severa da doença e o Tipo II (predomínio de episódios hipomaníacos). Possui origem multifatorial, incluindo influências ambientais, biológicas e genéticas acometendo cerca de 1% a 2% da população geral. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura nas bases de dados eletrônicos abordando o transtorno de humor bipolar com o papel do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e alterações moleculares. Devido ao elevado índice de pacientes acometidos e as diversas hipóteses estudadas por pesquisadores para elucidar os mecanismos envolvidos na doença, este estudo faz-se necessário a fim de contribuir na compreensão da mesma. Conclui-se, que embora haja diversos estudos relacionando polimorfismos à predisposição do THB a fisiopatologia da doença ainda não foi elucidada completamente, necessitando de pesquisas adicionais com o intuito de auxiliar na compreensão e progressão da mesma.

Descritores: Transtorno de Humor Bipolar; Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF); Alterações Genéticas, Polimorfismos.

Abstract: The Bipolar Disorder (BD) is a chronic psychiatric disease characterized by mood oscillations or mood cyclic changes. It is classified as Type I (one or more manic episodes), the most severe kind of the disease, and Type II (one or more hypomanic episodes). Its causes clinical variations between individuals, and the contributions may come from environmental, biological and genetic factors, epidemiologic varies among 1% to 2% of general population. The purpose of the present study was to perform a literature review on electronic data base approaching bipolar disorder with the role of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and molecular changes. Due to the high rate of patients affected and the various hypotheses studied by researchers to elucidate the mechanisms involved in the disease, this study is necessary in order to contribute to the understanding of it. It was conclude that, even though there are many studies relating polymorphisms to predisposition do bipolar disorder, the physiopathology of the disease was not elucidated completely yet, and additional researches are needed in order to help understanding its progression.

Keywords: Bipolar Disorder; Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF); Genetic Changes, Polymorphisms. *Pediatra. Psiquiatra da Infância e da Adolescência.*

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista, IPA.

² Bióloga, Mestre e Doutora em Bioquímica, Psicóloga especialista em Terapia Cognitiva Comportamental e Professora do Curso de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário Metodista, IPA. Professora Doutora do Centro Universitário Metodista, IPA.

Doutorado pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. E-mail: ekuczynski@uol.com.br

I. Introdução

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é a sexta causa mais comum de incapacidade entre jovens e adultos e um dos três distúrbios psiquiátricos mais comuns, além de esquizofrenia e depressão. É uma doença crônica caracterizada por dois ou mais episódios de oscilações de humor compreendendo diferentes fases: maníaca (euforia), hipomaníaca, depressão e mista, que ocorre normalmente entre a adolescência e o início da fase adulta. A fase maníaca é representada, principalmente, por sintomas intensos. Nesta, todas as demonstrações de sentimentos são extravagantes: sensação de euforia (independentemente dos eventos ocorridos), extrema irritação, sensação de poder, elevação de energia física, aceleração cognitiva e hiperatividade. A fase hipomaníaca é caracterizada por sintomas mais brandos quando comparado à fase maníaca. No estágio de depressão observa-se o oposto da fase maníaca: redução do humor, sentimento de tristeza acompanhado de melancolia, perda de interesse nas atividades, baixa autoestima, entre outros. Já o estado misto ocorre quando o estágio de mania ou hipomania e depressão se alternam por um período instável. Os pacientes com características graves de mania ou depressão podem apresentar sintomas psicóticos, como alucinações e delírios^{1,2,3}. Todos os pacientes portadores do THB têm episódios maníacos ou hipomaníacos, mas não necessariamente tenham episódios depressivos⁴.

O Transtorno de Humor Bipolar é subdividido em Transtorno de Humor Bipolar tipo I, que é a forma mais grave da doença, sendo caracterizado, principalmente, por episódios severos de mania, depressão ou episódios mistos. O Transtorno de Humor Bipolar tipo II é a forma mais branda, sendo definido por episódios hipomaníacos³. A fisiopatologia da doença ainda é muito complexa, pois envolve múltiplos fatores, incluindo influências ambientais e genéticas, como genes relacionados com a predisposição e polimorfismos responsáveis por alterações nas funções celulares. Estudos prévios relataram que existem contribuições biológicas significativas para a etiologia do transtorno. Dentre estas destacam-se as vias de sinalização celular responsáveis pela regulação da neuroplasticidade e sobrevivência das células e, também, a diminuição dos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do

Cérebro (BDNF). Tais fatores acarretam uma redução da neurogênese e o aumento da vulnerabilidade celular⁵.

O nível de estresse pode predispor ao desencadeamento da doença e influencia diretamente no curso da mesma. Os pacientes bipolares apresentam uma desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é responsável pela modulação do estresse^{6,7}. Essas diversas hipóteses, correlacionadas, tornam o tratamento e o diagnóstico de difícil acesso e entendimento. Os estudos de Emil Kraepelin (1899) foram decisivos no curso da doença, pois separaram as psicoses em dois grupos, a demência precoce e a insanidade maníaca-depressiva, servindo como base para as classificações de diagnósticos usadas hoje em dia⁸. Os critérios de diagnósticos mais utilizados pelos profissionais de saúde mental para determinar o Transtorno de Humor Bipolar são estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e pelo Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª edição (DSM-IV-TR), sendo que as classificações da doença são de acordo com os estágios. Segundo a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10 F31) o transtorno afetivo bipolar se enquadra entre os transtornos do humor (afetivos)^{3,9}. A expectativa de vida dos pacientes é reduzida em 25 a 30 anos em comparação com indivíduos saudáveis, pois normalmente possuem um estilo de vida sedentário elevando o risco de doenças cardiovasculares, neurológicas e distúrbios metabólicos e tendem a exibir mais comportamentos de risco do que indivíduos saudáveis^{17,1}. O THB tem a maior taxa de todas as doenças psiquiátricas. Aproximadamente 26% do pacientes tentam suicídio, sendo que 4% conseguem efetivamente. Quando os pacientes são diagnosticados e tratados corretamente, esse índice diminui cerca de 10%^{11,12}.

Tendo em vista as diversas hipóteses sugeridas por pesquisadores nos últimos anos para tentar elucidar a fisiopatologia do THB, faz-se necessária a ampliação de estudos da área. Vale ressaltar a alta prevalência afetando aproximadamente 254 milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo 2,4 milhões de pessoas no Reino Unido, 12 milhões nos Estados Unidos (EUA) e cerca 7,6% de pessoas afetadas no Brasil^{13,14}. Já na população em geral, o índice varia entre 1,0% e 2,0%. Assim, fica evidente que o THB é um problema de saúde de significativa relevância mundial¹⁵. Em decorrência de um diagnóstico tardio ou ineficaz, deve-se considerar a elevada porcentagem de pacientes que possuem restrições de desenvolver suas funções sociais e pessoais. Em razão disto, este estudo é de suma importância. O presente trabalho teve como ob-

jetivo realizar uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados eletrônicas PUBMED, SCIENCE DIRECT e SCIELO em busca de artigos originais e de revisão abordando o transtorno de humor bipolar destacando o papel da neurotrofina Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e polimorfismos genéticos. Nesta perspectiva, teve como objetivo complementar auxiliar profissionais da saúde na compreensão dos principais mecanismos envolvidos na doença.

II. Neurotrofinas

As neurotrofinas ou fatores neurotróficos constituem um grupo de proteínas que auxiliam na sobrevivência dos neurônios ligando-se aos receptores nas terminações neuronais. Após serem internalizadas, algumas são transportadas para o corpo celular do neurônio dando origem a proteínas participantes dos processos de crescimento, desenvolvimento e sobrevivência neuronal. As demais neurotrofinas são transportadas para a terminação neuronal sendo responsáveis pela conservação da integridade do neurônio pós-sináptico¹⁶.

O Fator de Crescimento Nervoso (Nerve Growth Factor - NGF) foi o primeiro membro da família das neurotrofinas a ser descoberto em 1951, molécula que em 1986 rendeu o Prêmio Nobel. O segundo membro foi o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em 1982. A família das neurotrofinas é formada principalmente pelo fator de crescimento nervoso (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotrofina-3 (NT3), a neurotrofina-4/5¹⁷.

As funções das neurotrofinas são reguladas por receptores da família tirosina-quinase (TrKA, TrKB e TrKC), embora possam se ligar com menor afinidade ao receptor p75NTR (membro da família do fator de necrose tumoral). O Fator de Crescimento Nervoso interage com os receptores TrKA que é a molécula que desempenha um papel fundamental na regeneração de nervos periféricos e o BDNF ativa principalmente os receptores TrKB. Neurotrofina-3 (NT3), neurotrofina-4/5 possuem ligação ao receptor TrKC¹⁸. Há uma hipótese que neurotrofinas, como o Fator Neurotrófico cerebral (Brain-Derive Neurotrophic Factor/BDNF) e os neuropeptídeos induzidos por BDNF, possuam papel importante nas desordens afetivas^{7,19}. Após a exposição ao estresse crônico, ocorre uma diminuição dos níveis de BDNF e também de outras neurotrofinas. Consequentemente, há redução da neurogênese, diminuição da formação dendrítica e aumento da vulnerabilidade celular⁵.

III. Papel do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no Transtorno de Humor Bipolar

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro possui importante função na diferenciação e sobrevivência dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), na regulação da plasticidade sináptica, neurogênese, na aprendizagem e na memória na fase adulta. Está envolvido, diretamente, no crescimento e na plasticidade neuronal do hipocampo e da amígdala¹⁷.¹⁹. Estudos sugerem que mudanças na neuroplasticidade, na capacidade de resistência da célula e na conexão neuronal são as principais descobertas neuropatológicas da doença²⁰.

As alterações nos níveis de BDNF em pacientes portadores de THB estão sendo descritas, ultimamente, como os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença^{21,22}. O BDNF no sangue periférico pode ser dosado no soro e no plasma sanguíneo e estes níveis possuem uma significativa relação com os níveis do BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR), pois esta neurotrofina atravessa a barreira hematoencefálica sendo plausível que os níveis periféricos de BDNF informem seus níveis cerebrais. No THB, esses dados se tornaram aliados na compreensão da fisiopatologia da doença, pois entende-se que os níveis de BDNF se alterem de acordo com o estágio do transtorno, ou seja, mania, depressão e eutímia²³.

Os níveis de BDNF no soro de pacientes bipolares nos episódios maníacos e depressivos encontram-se diminuídos, restabelecendo-se aos níveis normais na eutímia. Essa neurotrofina também se mostrou diminuída na progressão da doença, pois foram encontrados níveis baixos em indivíduos na fase crônica ou na fase final da doença quando comparados com indivíduos na fase inicial. Sabe-se que os níveis séricos da molécula de BDNF estão reduzidos nos pacientes com depressão maior e transtorno de humor bipolar^{24,25}. Assim, sugere-se que o BDNF represente uma importante função na progressão do THB, podendo ser considerado um biomarcador^{26,27}.

Os níveis de BDNF também podem ser influenciados pela idade. Em pacientes jovens, os níveis tendem a ser semelhantes com indivíduos saudáveis²⁷. Estudos prévios relataram que jovens com THB tratados no início da doença apresentam menor toxicidade sistêmica, evidenciando a importância de diagnóstico e intervenção precoce²⁸. Por outro lado, segundo Magalhães e colaboradores (2012) a toxicidade estaria mais relacionada ao número de episódios do que à idade, a cada episódio ocorre mais prejuízo cognitivo e disfunção

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista, IPA.

² Bióloga, Mestre e Doutora em Bioquímica, Psicóloga especialista em Terapia Cognitiva Comportamental e Professora do Curso de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário Metodista, IPA. Professora Doutora do Centro Universitário Metodista, IPA.

celular ao retornar a fase de eutímia ²⁹. Diversos são os fármacos com ações para estabilizar o humor que são capazes de aumentar os níveis de BDNF no hipocampo. O lítio é um dos representantes farmacológicos característicos com função de elevar os níveis desta neurotrofina. Tal fármaco possui propriedade anti-apoptótica, evitando a atrofia celular e promovendo a neuroproteção ²⁹. Existem ainda indicativos de que o tratamento bem-sucedido da mania associa-se com a normalização dos níveis da neurotrofina ³⁰.

Um estudo avaliou os níveis de BDNF no plasma de pacientes bipolares com a doença em longo prazo (+/- 20 anos de doença) em comparação com indivíduos saudáveis. Os pacientes com THB na fase de mania apresentaram um aumento de 1,90 vezes nos níveis plasmáticos de BDNF ($p = 0,001$), enquanto que os doentes em remissão apresentaram um aumento de 1,64 vezes nos níveis plasmáticos de BDNF ($p = 0,03$). Assim, conclui-se que os pacientes com a doença em longo prazo apresentam altos níveis de BDNF na circulação ²². No entanto, os mecanismos de ação da redução dos níveis plasmáticos de BDNF ainda não estão completamente elucidados ²⁹.

IV. Genética do Transtorno de Humor Bipolar

De acordo com alguns estudos, a genética representa um forte componente para o desenvolvimento do transtorno de humor bipolar. Indivíduos podem possuir uma predisposição ao transtorno através de ações e interações de múltiplos genes que em conjunto com fatores ambientais podem propiciar o surgimento da doença. Diversas hipóteses estão sendo utilizadas para identificar regiões do genoma e dos genes para que se possa compreender a fisiopatologia da doença. Estudos como de ligação, estudos de associação de genes candidatos e estudos de associação do genoma se fazem presentes³¹.

Estudos realizados com gêmeos idênticos (monozigóticos), irmãos de adoção e famílias com mais de uma pessoa portadora do transtorno de humor bipolar ressaltam a ideia da etiologia multifatorial da doença, em que, fatores genéticos e fatores ambientais estão interligados no desenvolvimento do transtorno. A prevalência entre gêmeos monozigóticos varia de 61% a 75% e o risco de desenvolver THB em parentes de primeiro grau de um portador encontra-se entre 1,5% e 15%. A importância da participação dos fatores ambientais esclarece a ocorrência de gêmeos monozigóticos, que compartilham grande parte do genoma, onde só um desenvolve o THB ³².

As alterações moleculares possuem associação com a suscetibilidade do desenvolvimento do THB. Entre eles estão principalmente, os genes envolvidos com os sistemas de neurotransmissão, o gene transportador da serotonina (5-HTTR), gene da enzima que degrada as catecolaminas (Catechol-O-Methyltransferase – COMT) e o gene da enzima que degrada as monoaminas (Monoamine Oxidase – MAO). O gene envolvido com a maturação e a sobrevivência neuronal, o Fator Neurotrófico cerebral (BDNF) e mudanças na via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) ^{33,34}.

O gene da neurotrofina BDNF está fortemente associado com a predisposição do desenvolvimento do THB. Este gene possui uma estrutura complexa composta por 11 exons e nove promotores funcionais, está localizado no cromossomo 11 e possui um polimorfismo de base única (single nucleotide polymorphism – SNP) rs6265 ⁴⁹. O polimorfismo é definido por uma substituição nucleotídica de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo 196 levando a uma substituição de aminoácido valina por uma metionina (Val/Met) no códon 66 do BDNF em humanos (Val66Met). Essa substituição afeta o transporte intracelular e secreção da molécula, ocasionando a redução da sua secreção e associando-se às disfunções relacionadas ao estresse como ansiedade e depressão ^{24, 35}. O polimorfismo Val66Met também está associado na morfologia cerebral, pois a presença do alelo Met conduz a três defeitos de tráfico celular: a diminuição da variação da distribuição do BDNF em dendritos neuronais, a diminuição do BDNF variante para grânulos de secreção e a insuficiência da regulação da secreção. Os pacientes portadores do alelo Met66 geralmente possuem volumes menores de substância cinzenta do cérebro ³⁶.

O sistema dopaminérgico tem sido extensivamente estudado em THB ³³. A enzima que degrada as catecolaminas (Catechol-O-Methyltransferase – COMT) exerce um importante papel na degradação dos neurotransmissores, dopamina, epinefrina e norepinefrina. O gene que codifica essa enzima contém um polimorfismo de nucleotídeo único (rs4680) que altera um códon de valina para um códon de metionina (Val/Met) na posição 158 da forma ligada a membrana e na posição 108 da forma solúvel (Val108/158Met), localizado no cromossomo 22q11.1 tem sido associado com a esquizofrenia e o transtorno de humor bipolar ^{37, 38}.

As disfunções da Monoamina Oxidase (MAO) estão associadas aos níveis anormais de neurotransmissores, tais como

ARTIGO DE REVISÃO

**SUYAN GEHLM RIBEIRO DOS SANTOS¹,
CARLA STREIT²**

REVISÃO

a serotonina que são essenciais nos transtornos de humor. Este gene codifica a enzima que degrada as monoaminas, como os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina. Existem duas formas descritas, a MAOA que exerce sua função principalmente sobre a serotonina 5-HT e a noradrenalina e a MAOB que age sobre as sobre as feniletilaminas e a benzilamina³⁹. O gene que codifica a MAOA encontra-se no braço curto do cromossomo X, entre as bandas Xp11.23 e Xp11.43, possuindo 15 exons na sua estrutura. Diversos polimorfismos foram identificados na região promotora da MAOA em seus introns e exons³⁹. A primeira hipótese de que a MAOA estaria relacionado à variação do comportamento humano foi descrita a partir de uma família holandesa, onde diversos membros eram portadores de deficiência mental e mudanças de comportamento. Foi evidenciado que essa mutação era funcional sendo responsável pela diminuição da atividade da MAOA.³⁹ Todavia, Nishioka e colaboradores (2011) após realizar uma revisão da literatura concluíram que não houve associação significativa entre os polimorfismos MAOA-mVNTR e transtorno de humor bipolar e esquizofrenia³⁹.

As crescentes compreensões da fisiopatologia do THB relatam associações entre os genes que regulam a neurotransmissão de serotonina (hidroxitriptamina - 5-HT) e o desenvolvimento da doença, como o gene transportador da serotonina (5-HTT). A serotonina é um neurotransmissor responsável pela regulação de processos biológicos e psicológicos incluindo o humor, o sono, o apetite, o ritmo cardíaco, a temperatura corporal, a sensibilidade à dor, a atividade motora, o tônus muscular e as funções intelectuais. O gene que codifica uma proteína que transporta a serotonina é chamado de família portadora de soluto⁶ (neurotransmissor transportador, serotonina), membro⁴ (SLC6A4) localizado cromossomo¹⁷ (17q11.1-q12)^{31,40}. Um polimorfismo funcional (5-HTTLPR) no promotor do gene resulta em duas variações alélicas primárias de diferentes comprimentos e atividade, um alelo de comprimento (L) que consiste em 16 repetições e um alelo curto (S), constituído por 14 repetições^{31,41}. O alelo S pode estar relacionado ao comportamento suicida⁴². Um estudo avaliou a frequência do polimorfismo 5-HTTLPR em 198 pacientes bipolares e 103 controles saudáveis. A frequência de portadores do alelo S foi maior apenas em pacientes que haviam feito uma tentativa de suicídio violento quando comparados com os controles saudáveis. Assim, foi demonstrado que o polimorfismo está relacionado com o compor-

tamento suicida de pacientes com o transtorno de humor bipolar, podendo ser um aliado para previsão do suicídio⁴¹.

Um estudo comparativo entre a frequência do polimorfismo do gene transportador da serotonina revela que a atividade do alelo S foi maior nos pacientes comparada com os controles (51,1% em bipolar, 54,3% em unipolar e 39,4% no grupo controle). Estes dados reforçam a ideia de que a presença do alelo S pode aumentar a suscetibilidade à ocorrência de distúrbio afetivo⁴³. Outros autores relataram que o genótipo S/S e o alelo S foram significativamente mais frequentes no grupo de pacientes com transtorno de humor bipolar que não responderam ao tratamento com o estabilizador de humor, lítio, comparado com os grupos de pacientes que obtiveram uma resposta parcial (redução de 50% no índice de episódios de alteração de humor) e o grupo que obteve resposta (não teve episódios de alteração de humor)^{44,45}.

A via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) envolvida no crescimento celular, diferenciação, apoptose e expressão gênica representa uma importante função na transdução de sinal celular e esta diretamente ligada a fisiopatologia do THB. É formada a partir da enzima intracelular adenililciclase e é ativada pelas subunidades da proteína G que converte o ATP (Trifosfato de adenosina) no segundo mensageiro, AMP cíclico. AMPC ativa a proteína quinase A (PKA) que por sua vez fosforila diversas proteínas intracelulares regulando elementos do citoesqueleto, fatores de transcrição e canais iônicos, como por exemplo, a família de proteínas CREB (fator de transcrição, proteína de ligação ao elemento de resposta AMPC) que regula diversos processos neuronais, incluindo excitação, desenvolvimento e apoptose de neurônios e plasticidade sináptica. Tem sido demonstrado o aumento de atividade desta via em pacientes com THB^{33,46}. Um estudo relatou que polimorfismos SNP nos genes da família CREB, principalmente no gene CREB1 localizado no cromossomo 2q32-34 (CREB1-IH e CREB1-7H ambos com $p < 0,002$) estariam associados com a resposta do lítio em pacientes com transtorno de humor bipolar. O lítio diminui a fosforilação do CREB, resultando em alterações na expressão de genes de resposta AMPC⁴⁷. Estes achados sugerem que as modificações nas expressões dos genes podem estar envolvidas no mecanismo de ação do tratamento com lítio, uma opção farmacológica amplamente utilizada em pacientes com THB³³. Um estudo, previamente publicado, testou a associação de 29 variantes genéticas SNPs que co-

dificam os componentes da via de sinalização AMPc com o transtorno de humor bipolar tipo I e Tipo II e concluiu que o gene PDE10A teve associação ao THB tipo I e os genes DISC1 E GNAs com o THB tipo II ⁴⁸.

V. Considerações Finais

O transtorno de humor bipolar é considerado uma doença grave de grande abrangência mundial e de diagnóstico complexo, pois envolve múltiplos fatores. Nos últimos anos, diversos pesquisadores vêm tentando elucidar a fisiopatologia da doença na busca de uma possível prevenção e um tratamento mais efetivo. Diversas hipóteses genéticas são sugeridas, dentre elas a associação de genes e polimorfismos como precursores da predisposição ao THB. Os principais alvos estudados são as alterações nas neurotrofinas, em especial no BDNF e alterações moleculares nos genes envolvidos com os sistemas de neurotransmissão. A salientar o gene transportador da serotonina (5-HTTR), o gene da enzima que degrada as catecolaminas (COMT) e o gene da enzima que degrada as monoaminas (Monoamine Oxidase – MAO) bem como as mudanças na via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Como o BDNF exerce importante função na diferenciação e sobrevivência dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), como a formação de novos neurônios, a aprendizagem e a memória, as alterações nos seus níveis podem ser consideradas mecanismos de suma importância na fisiopatologia na doença. Essa neurotrofina pode ser considerada um potencial biomarcador no diagnóstico, pois pode ser dosada no plasma sanguíneo e estes níveis possuem significativa relação com os níveis do BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR), representado os níveis cerebrais. Outra justificativa para o BDNF ser considerado um biomarcador é que seus níveis podem estar correlacionados aos estágios da doença. Em episódios maníacos e depressivos os mesmos encontram-se diminuídos restabelecendo-se aos níveis normais, na eutímia. Além disso, os pacientes com a doença em longo prazo apresentam altos níveis de BDNF na circulação facilitando a identificação do estágio e progressão da doença. O polimorfismo do gene do BDNF afeta o transporte intracelular e a secreção da molécula, ocasionando a redução da sua secreção e associando-se às disfunções relacionadas ao estresse como ansiedade e depressão. A identificação deste polimorfismo poderá facilitar a compreensão dos mecanismos envolvidos na doença.

Os genes envolvidos nas enzimas que degradam os neurotransmissores dopamina, epinefrina, norepinefrina e serotonina têm sido foco de estudos entre os pesquisadores pelo seu envolvimento na regulação do humor, podendo ocasionar ou facilitar o acometimento de transtornos afetivos. Entre eles destaca-se um polimorfismo de nucleotídeo único (rs4680) no gene que codifica a enzima das catecolaminas (COMT) e polimorfismos no gene da enzima que degrada as monoaminas (MAO), embora não haja evidências significativas dos seus envoltimentos na doença até o momento. Já o polimorfismo no gene transportador da serotonina vem sendo relacionado ao comportamento suicida de pacientes. A via de sinalização intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) esta associada diretamente à fisiopatologia do THB por estar envolvida principalmente no crescimento celular, diferenciação, apoptose e expressão gênica além de mostrar-se ligada à resposta ao lítio nos pacientes com THB. As expressões dos genes podem estar envolvidas no mecanismo de ação do tratamento com lítio, possuindo ação regulatória nesta via de sinalização. Tal fator é de extrema relevância para o manejo do paciente por abarcar a prescrição da medicação para tal transtorno.

Embora existam diversos estudos relatando a associação de diferentes polimorfismos e as alterações nos processos fisiológicos na fisiopatologia do THB, ainda são extremamente importantes novos estudos na tentativa de elucidar a complexidade do mecanismo da doença bem como as alterações moleculares, bioquímicas e fisiológicas.

Correspondência:

Carla Streit
Centro Universitário Metodista, IPA
Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80.
90000-000 - Porto Alegre - RS
e-mail: Carla.Streit@metodistadosul.edu.br

Fonte de Financiamento e Conflito de Interesse: Inexistentes

Referências

1. Czepielewski L, Filho LD, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013; 35:88-93
2. World Health Organization Who. The ICD10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 2010.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV, A.P.A. Washington, DC. 2000
4. APA: Associação Americana de Psicologia [acessado em 07.05.2013]. Available from: <http://www.apa.org/topics/bipolar/index.aspx>
5. Perito MES, Fortunato JJ. Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos. *Rev Neurocienc.* 2012; 20(4):597-603
6. Levy B, Manove E. Functional Outcome in Bipolar Disorder: The Big Picture. *Depression Research and Treatment.* 2012; 12 pages
7. Thakker-Varia S, Alder J. Neuropeptides in depression: Role of VGF. *Behavioural Brain Research.* 2009; 197: 262–278
8. Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín.* 2005; 32: 7-14
9. Classificação Internacional De Doenças CID-10, O.M.D.S. 2008.
10. Almeida KM, Moreira CLRL, Lafer B. Metabolic Syndrome and Bipolar Disorder: What Should Psychiatrists Know?. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2012;18:160–166
11. Proudfoot J, Doran J, Manicavasagar V, Parker G. The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders.* 2011; 133:381–387
12. ABP: Associação Brasileira de Psiquiatria [acessado em 05.05.2013]. Available from: <http://www.abp.org.br/portall/archive/12566>
13. Equilibrium The Bipolar Foundation [acessado em 20.01.2013]. Available from:<http://www.bipolar-foundation.org/bipolar-disorder/specific-populations/>
14. Castelo M.S et al. Screening for bipolar disorder in the primary care: a Brazilian survey. *J Affect Disord.* 2012, 143: 118-24
15. Merikangas K, Jin R, Jian-Ping He, Kessler RC, Lee S, Sampson NA et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 241–251.
16. Barman SM. Introdução ao Sistema Nervoso. In: RAFF H, LEVITZKY M. *Fisiologia Médica, uma abordagem integrada.* São Paulo: ARTMED. 2011; 105-115
17. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2010; 3
18. Sebben AD, Cocolichio F, Schmitt APV, Curra MD, Silva PV, Tres GL et al. Efeito de fatores neurotróficos sobre o reparo de nervo periférico. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2011; 21:81-89
19. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Psychiatric Research.* 2011; 995 e1004
20. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig* 2010;7:243-250
21. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *Journal of Affective Disorders.* 2012; 137:151–155
22. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:067-069
23. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Serum of Depressed Patients Probably Results from Lowered Platelet BDNF Release Unrelated to Platelet Reactivity. *BIOL PSYCHIATRY* 2005;57:1068–1072
24. Yuluga B, Ozan E, Gonulo AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Research Bulletin.* 2009; 78: 267–269
25. Aan M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj.* 2009 Feb; 180: 305-13
26. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andrezza AC, Bond DJ, Lam RW, Young T, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2009; 12: 447–458.
27. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista, IPA.

² Bióloga, Mestre e Doutora em Bioquímica, Psicóloga especialista em Terapia Cognitiva Comportamental e Professora do Curso de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário Metodista, IPA. Professora Doutora do Centro Universitário Metodista, IPA.

review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:70-74

28. Magalhaes PV, Jansen K, Pinheiro RT, Klamt F, Teixeira AL, Da Silva RA et al. Systemic toxicity in early-stage mood disorders. *J Psychiatr Res.* 2011;45:1407-9.

29. Magalhães PVS, Fries GR, Kapczinski F. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Rev Psiq Clín.* 2012;39:60-7

30. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neuroscience Letters.* 2009; 452:111-113

31. Kenna GA, Roder-Hanna N, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2012; 5: 19-35

32. Michelin L, Vallada H. Genética do transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26:12-6

33. Andreazza AC, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013; 1:14

34. Tramontina JF, Miranda DM, Filho HCS, Romano-Silva MA. Genética e transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J. *Transtorno Bipolar e teórica clínica.* São Paulo: ARTMED. 2009; 61-74

35. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell.* 2003 Jan; 112: 257-269

36. Teh CA, Lee TS, Kuchibhatla M, Ashley-Koch A, MacFall J, Krishnan R et al. Bipolar Disorder, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphism and Brain Morphology. *PLoS ONE.* 2012; 7:38469

37. Mercedes Z' R, Ricardo D' V, Nieves B, Aurora A, Biotza G, Mari'a I. Z et al. Catechol O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes, and plasma catecholamine metabolites in bipolar and schizophrenic patients. *Neurochemistry International.* 2010, 56:774-779

38. Virit O, Erdal ME, Savas HA, Barlas O, Yumru M, Gokdogan T et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism in bipolar disorder. *Neurology, Psychiatry and Brain Research.* 2011; 1 7:4 6 -50

39. Nishioka AS, Perin EA, Sampaio AS, Cordeiro Q, Cappi C, Mastrorosa RS et al. O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. *Rev Psiq Clín.* 2011; 38:34-42

40. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *Am J Psychiatry* 2010; 167:509-527

41. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Aguiar GC, Matos LO, Correa H. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients?. *Journal of Affective Disorders.* 2010; 125:98-102

42. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Molecular Psychiatry.* 2007; 12:47-54

43. Hauser J, Leszczynska A, Samochowiec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chlopocka M et al. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry.* 2003 May;18:129-32.

44. Rybakowski JK. Genetic Influences on Response to Mood Stabilizers in Bipolar Disorder. *CNS Drugs.* 2013; 27:165-173

45. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep.* 2005; 57:124-7

46. Dwivedi Y, Pandey GN. Adenyl cyclase-cyclicAMP signaling in mood disorders: Role of the crucial phosphorylating enzyme protein kinase A. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008; 4:161-176

47. Mamdani F, Alda M, Grof P, Young LT, Rouleau G, Turecki G. Lithium Response and Genetic Variation in the CREB Family of Genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 June 5; 147B: 500-504.

48. McDonald ML, MacMullen C, Liu DJ, Leal SM, Davis RL. Genetic association of cyclic AMP signaling genes with bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2012 ; 2:2:e169.

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 estrógeno 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 cemecoxib 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 opioide 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, Kapczinski 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**

CONHEÇA A COLEÇÃO TEORIA E CLÍNICA



Depressão
João Quevedo,
Antônio Geraldo da Silva (Orgs.)
17,5x25cm | 248p.



Transtorno de Pânico
Antonio Egídio Nardi,
João Quevedo,
Antônio Geraldo da Silva (Orgs.)
17,5x25cm | 208p.



Transtorno Bipolar
Flávio Kapczinski,
João Quevedo (Orgs.)
17,5x25cm | 400p.

Na obra mais recente da série o leitor encontra, entre outros tópicos, a história, a epidemiologia, o diagnóstico, as comorbidades e os tratamentos para o transtorno de ansiedade social.

17,5x25cm | 172p.



Coleção publicada em parceria com a ABP.

**ASSOCIADO ABP TEM
20% DE DESCONTO!**

Para acessar o desconto, compre pelo SAC 0800 703 3444 ou na página www.grupoa.com.br/site/abp

Conheça todo o catálogo em www.grupoa.com.br



A Artmed é a editora oficial da ABP

grupo a
Conhecimento que transforma.

NEUROIMAGEM DO TDAH: ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL E FUNCIONAL

ADHD NEUROIMAGING: FINDINGS FROM STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Resumo: Essa revisão descreve primeiramente o funcionamento das metodologias de ressonância magnética: morfometria baseada em voxels, morfometria baseada em superfície, imagem por tensor de difusão, ressonância magnética funcional com aplicação de tarefas neuropsicológicas e sem tarefas, historicamente conhecida como ressonância funcional em estado de repouso. Em seguida, traz os principais achados da aplicação dessas técnicas no estudo do TDAH.

Descritores: TDAH, ressonância magnética estrutural, ressonância magnética funcional, rede cerebral padrão, conectividade funcional intrínseca, conectividade funcional em estado de repouso.

Abstract: This review first describes the operation of the following MRI methodologies: Voxel-based morphometry, surface-based morphometry, diffusion tensor imaging, task-based fMRI and resting state fMRI. Then brings the key findings of these techniques in the study of ADHD.

Keywords: ADHD, structural MRI, functional MRI, default mode network, intrinsic functional connectivity, resting state functional connectivity.

1. Introdução:

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) caracteriza-se por ser um transtorno prevalente, persistente e mais comumente diagnosticado na infância. Visando a segurança de crianças e adolescentes nos estudos de neuroimagem do TDAH, a aplicação de métodos que utilizam as imagens de ressonância magnética ganha um

maior destaque, já que é um método seguro, não invasivo e que fornece imagens de alta resolução espacial e temporal. Através do uso dessas imagens cerebrais, as bases neurais do TDAH vêm sendo gradativamente mais estudadas. Alterações em redes associadas com processamento sensorial e cognitivo vêm sendo analisadas através de técnicas de ressonância funcional e estrutural e associadas com os prejuízos cognitivo, afetivo e de comportamento motor presentes no TDAH.

A literatura científica de neuroimagem do TDAH vem crescendo rapidamente a cada ano e esse crescimento tem sido acompanhado por: 1) uma mudança de conceitualização do TDAH de um transtorno primariamente fronto-estriatal para uma condição caracterizada pelo inter jogo de diversas redes neurais funcionais e estruturais envolvendo diversas regiões cerebrais; 2) a introdução de novas técnicas de neuroimagem; e 3) a utilização de métodos de análise mais sofisticados². Considerando a velocidade e o número progressivo de publicações nesse campo, o objetivo deste artigo de atualização é relatar os achados mais importantes do campo de estudo da neuroimagem do TDAH focando exclusivamente nos achados de ressonância magnética. Discutiremos os resultados desses estudos para o entendimento dos mecanismos patofisiológicos e da trajetória desenvolvimental observados no TDAH, descrevendo, também, as particularidades das técnicas de ressonância magnética utilizadas.

2. Ressonância Magnética Estrutural

Dentro do contexto diário da utilização de imagens de ressonância magnética de crânio, a abordagem mais frequentemente utilizada é a estrutural, também chamada de ana-

¹ Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos – ProDAH-A – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

² Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento – INPD

³ Grupo de Estudos sobre Adições Tecnológicas – GEAT

tômica ou volumétrica. No contexto de pesquisa sobre os transtornos psiquiátricos podemos subdividir essa categoria em pelo menos outros três subgrupos conforme a metodologia de processamento computacional aplicada às imagens. Assim, os estudos de ressonância magnética estrutural do cérebro utilizam predominantemente: ^{2.1}) Morfometria baseada em voxels (voxel-based morphometry – VBM); ^{2.2}) Morfometria baseada em superfície (surface based morphometry – SBM), mais utilizada para o cálculo da espessura cortical e ^{2.3}) imagem por tensor de difusão (diffusion tensor imaging – DTI).

2.1. Morfometria baseada em voxels

Morfometria baseada em voxels (VBM) é uma técnica de análise de imagens cerebrais que possibilita o estudo de diferenças focais na anatomia cerebral. Trata-se da comparação de cérebros de indivíduos ao nível de cada voxel (menor unidade do volume), geralmente medindo 1mm^3 . Todas as imagens coletadas de cada indivíduo são comparadas voxel-a-voxel, ao final, demonstrando as diferenças de volumes (em mm^3) dentre os grupos comparados. Dessa forma, é possível comparar os volumes das diversas regiões cerebrais de todos os sujeitos de estudo ao mesmo tempo.

A aplicação da morfometria baseada em voxels em TDAH já foi estudada em algumas meta-análises. A primeira evidenciou reduções de volumes cerebrais em crianças com TDAH quando comparadas a controles nas regiões de vermis cerebelar posterior inferior; esplênio do corpo caloso, caudado direito, volume cerebral total e volume cerebral direito. Contudo, como os estudos não possuíam registro do uso ou não de medicação para TDAH, não foi possível remover a possível interferência do uso de medicação nos volumes cerebrais³. Outra meta-análise de estudos que utilizaram VBM encontrou apenas que a redução de volume do putamen direito foi significativa. Contudo não dá para considerar essa meta-análise definitiva, pois incluiu apenas 7 estudos⁴. Uma meta-análise mais recente encontrou que indivíduos com TDAH tinham redução global de volumes de massa cinzenta, mais proeminentemente em núcleo lentiforme direito e se estendendo para núcleo caudado. O aumento da idade e o uso de medicação foram associados com volumes dessas regiões mais similares aos controles⁵.

2.2. Morfometria baseada em superfície

Morfometria baseada em superfície (SBM) é uma técnica

que utiliza superfícies para estabelecer limites/fronteiras estruturais no cérebro a fim de medir distâncias entre regiões do cérebro. Uma dessas delimitações cerebrais é a superfície entre a substância cinzenta e a substância branca. A partir dessa delimitação torna-se possível calcular a distância entre a fronteira do início da substância cinzenta até o seu limite junto ao espaço liquorico. Assim, calcula-se a espessura do córtex cerebral que vem sendo muito utilizada no estudo de diversos transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas. Além disso, SBM permite medir a profundidade de sulcos, curvatura de giros, área e volume de diversas regiões cerebrais.

Sua aplicação no estudo do TDAH possibilitou o estudo da espessura cortical, área de superfície e do grau de curvatura dos giros corticais. Num dos primeiros estudos com essa abordagem, em crianças e adolescentes com TDAH, observou-se uma redução da densidade em córtex dorso lateral pré-frontal, junto com aumento de densidade em córtex temporal posterior e parietal inferior em crianças e adolescentes com TDAH⁶. Em outro estudo também com crianças e adolescentes evidenciou-se uma redução global da espessura do córtex cerebral e mais proeminentemente em córtex pré-frontal superior, córtex pré-frontal medial e regiões pré-centrais⁷. A partir de outro estudo apenas com crianças, os autores sugeriram que a redução do grau de curvatura dos giros do córtex seria responsável pela redução global do volume cortical previamente relatada no TDAH⁸.

Preocupados com os achados conflitantes dos estudos de espessura cortical, devido as diferenças metodológicas dos mesmos, Narr e colaboradores empregaram análises matemáticas sofisticadas que consideraram o achado da redução global da espessura cortical como significativamente robusto⁹. A afinamento do córtex é um processo que também ocorre naturalmente no desenvolvimento cerebral normal durante os estágios tardios do desenvolvimento cortical. Contudo, foi observada uma diferença nesse processo em crianças e adolescentes com TDAH. Shaw e colaboradores encontraram similaridade entre TDAH e controles saudáveis na sequência ordenada de desenvolvimento regional do córtex cerebral (com 223 sujeitos em cada grupo). Contudo, evidenciaram, que a idade média na qual 50% dos pontos corticais atingiam pico de espessura nas crianças com TDAH foi de 10.5 anos enquanto que nos controles foi de 7.5 anos. O atraso foi mais proeminente em regiões frontais importantes para o controle de processos cognitivos, incluindo atenção e planejamento

motor¹⁰. Esse achado deixou mais clara a noção do TDAH ser um transtorno do atraso desenvolvimento neural, já que a imaturidade que é vista clinicamente nos pacientes pode ser demonstrada pelas imagens de ressonância magnética estrutural. Em outros estudos relacionados, o mesmo grupo de pesquisa reportou que TDAH persistente foi caracterizado por uma trajetória de desenvolvimento desviante, enquanto que aqueles que obtinham remissão tendiam a estarem associados com a normalização dos déficits anatômicos¹¹.

A aplicação da morfometria baseada em superfícies em outras regiões cerebrais que não o córtex cerebral, resultou em achados interessantes. Dois estudos relatam anormalidades no formato de estruturas subcorticais como a amígdala e tálamo de sujeitos com TDAH. Esses achados podem fornecer evidências neurobiológicas que dão suporte às alterações sensoriais e emocionais frequentemente descritas clinicamente no TDAH¹².

2.3. Imagem por tensor de difusão

Imagem por Tensor de Difusão (DTI) determina a morfologia dos feixes axonais na substância branca valendo-se das características de restrição de movimento da molécula de água dentro da bainha de mielina. Os axônios, com sua conformação em feixes restringem o movimento das moléculas de água num determinado sentido e, assim, é possível estabelecer o trajeto de determinado feixe de axônios (tractografia) ou se calcular sua anisotropia (como em estudos de Fractional Anisotropy - FA). Essas são medidas de conectividade estrutural entre regiões cerebrais, sendo de grande interesse para o estudo de transtornos psiquiátricos.

As aplicações de DTI em TDAH, até o momento, têm evidenciado alterações de conectividade estrutural em tratos previamente implicados por outras metodologias na gênese desse transtorno. Diversos estudos utilizaram essa metodologia e evidenciaram alterações em tratos axoniais nas regiões pré-motoras direita, regiões estriatais direitas, pedúnculo cerebral direito, pedúnculo cerebelar médio esquerdo, áreas cerebelares esquerda e áreas parieto-occipitais esquerda¹³, tratos de fibras prefrontais direitas¹⁴, fascículo longitudinal superior e trato cortiço-espinal¹⁵, radiata corona anterior, istmo do corpo caloso¹⁶, pedúnculo cerebelar médio direito¹⁷, fórnix posterior esquerdo, fórnix posterior esquerdo¹⁸, região superior e membro anterior direito da capsula interna¹⁹.

No presente momento, questões de divergências metodológicas entre os referidos estudos prejudicam uma interpre-

tação mais homogênea entre os resultados. Estudos futuros, nos quais devem ser aplicadas metodologias mais refinadas prometem fornecer achados mais consistentes para a melhor elucidação da contribuição da conectividade estrutural para o TDAH.

3. Ressonância Magnética Funcional (fMRI)

Utilizando mudanças de fluxo sanguíneo no cérebro, a ressonância magnética funcional possibilita o estudo da atividade cerebral in vivo desde 1990²⁰ e, atualmente, em tempo real. O componente Heme das hemácias causa uma distorção do campo eletromagnético que serve como contraste para a formação da imagem funcional. Quando o oxigênio está ligado a hemácia (antes da função cerebral consumi-lo), a hemácia tem um comportamento eletromagnético diferente em relação a quando a hemácia está sem oxigênio (após ter sido utilizado pela função cerebral). Essa diferença de comportamento eletromagnético, devido a mudança de estado oxidativo da hemácia, faz com que o aparelho de ressonância consiga detectar onde houve utilização de oxigênio e, por sua vez, podendo calcular e codificar, em mapas cerebrais (colorindo as regiões cerebrais em destaque), uma maior ou menor ativação nas regiões cerebrais envolvidas em algum processo mental. Esse é o efeito *BOLD* (Blood Oxygenated Level Dependent) no qual a ressonância funcional se baseia para formar a imagem funcional.

Tradicionalmente, desde o início da aplicação de fMRI na década de 90, os estudos utilizando esse método obtinham seus resultados através da comparação de momentos de fluxo sanguíneo cerebral durante e após da realização de uma tarefa neuropsicológica específica. Nessa abordagem imagens são coletadas enquanto a pessoa realiza uma dessas tarefas dentro do aparelho de ressonância e posteriormente se realiza a comparação com imagens enquanto a pessoa não estava realizando a tarefa. Trata-se de uma subtração de sinais, obtendo-se um sinal resultante da função de determinadas regiões do cérebro. A essa modalidade chama-se ressonância magnética funcional baseada em tarefas, no inglês *task-based fMRI*.

3.1. Ressonância magnética funcional baseada em tarefas neuropsicológicas

O número de estudos com ressonância funcional baseada em tarefas cresce continuamente, utilizando diversas tarefas neuropsicológicas em seu desenho (*Winsconsin Card Sorting*

¹ Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos – ProDAH-A – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

² Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento – INPD

³ Grupo de Estudos sobre Adições Tecnológicas – GEAT

Test, No/No-Go test, Stroop Test entre outras). Uma meta-Análise desses estudos utilizando a abordagem de activation likelihood estimation encontrou hipoatividade significativa em indivíduos com TDAH comparado com controles nas regiões frontais, incluindo córtex do cíngulo anterior, córtex pré-frontal dorsolateral, pré-frontal inferior, orbitofrontal, assim como em regiões relacionadas: porções dos núcleos da base, tálamo e córtex parietal²¹. É interessante ressaltar que esses achados são muito parecidos com os encontrados utilizando-se as abordagens estruturais. Também foram evidenciadas regiões com hiperativação em relação aos controles: regiões frontais e parietais. Essas hiperativações nessas regiões podem refletir mecanismos compensatórios, contudo também podem ser a expressão da “interferência” do funcionamento de regiões onde a ativação iria normalmente diminuir durante uma atividade cognitiva, como as regiões pertencentes a rede cerebral padrão (default mode network - DMN).

A rede cerebral padrão (RCP) consiste num conjunto de regiões cerebrais, incluindo estruturas corticais da linha média como córtex pré-frontal ventromedial e giro do cíngulo posterior e áreas de córtex parietal lateral e giro temporal superior bilateralmente, que estão mais ativadas quando se está pensando no futuro, lembrando o passado ou sonhando acordado²². Historicamente, o descobrimento da RCP foi feito a partir do estudo do estado de “repouso” que ocorriam em estudos funcionais baseados em tarefas (momentos nos quais o sujeito não estava realizando a tarefa cognitiva). Como sabe-se que o cérebro vivo nunca está, de fato, em repouso faz-se essa ressalva quanto ao sentido da palavra repouso na descrição da técnica.

A importância do estado de “repouso” e da Rede Cerebral Padrão vem aumentando progressivamente na literatura de estudos funcionais do TDAH, principalmente pela hipótese sugerida por Sonuga-Barke e Castellanos de que em indivíduos com TDAH a atividade da RCP poderia persistir ou emergir durante períodos nos quais o sujeito estaria executando uma tarefa, assim, prejudicando o desempenho da mesma, pela competição com o processamento neural específico da tarefa que é diferente do funcionamento da Rede Cerebral Padrão. Essa hipótese vem sendo exaustivamente testada através da aplicação da ressonância magnética funcional sem utilização de tarefas neuropsicológicas ou, como era chamada anteriormente, ressonância magnética em estado de repouso²³.

3.2. Ressonância magnética funcional sem utilização de tarefas neuropsicológicas

O fato de não serem realizadas quaisquer atividades cognitivas dentro do aparelho de ressonância enquanto se realiza o exame é um fato que traz algumas facilidades tanto para o pesquisador quanto para o sujeito de pesquisa, assim como algumas desvantagens também. Essa técnica pode ser mais facilmente utilizada em populações de crianças, idosos ou pessoas com dificuldades cognitivas diversas, permitindo também seu uso em situações como coma, sono ou sedação anestésica. Além disso, diminui a chance de o sujeito movimentar-se dentro da máquina o que, por sua vez, é algo que prejudica imensamente a análise dos dados adquiridos. A desvantagem é que os métodos utilizados para analisar o sinal adquirido dessa forma são altamente sofisticados e demandam uma metodologia diferente daquela utilizada em pesquisas funcionais com tarefas, já que não há um parâmetro de comparação explícito, como o período de “repouso” versus o período de “atividade” da outra técnica.

Um exemplo dessa diferença de metodologia é que essa abordagem estuda a conectividade funcional entre regiões cerebrais. Dessa forma, o que é possível evidenciar com essa abordagem são as regiões que estão se “comunicando” no momento do exame, não tratando-se de uma área mais ativada do que outra, como acontece na ressonância funcional baseada em tarefas. Essa característica, talvez, seja um dos motivos pelos quais essa metodologia vem sendo mais empregada no estudo do TDAH e também nos mais diversos transtornos psiquiátricos, já que é possível elucidar os circuitos funcionais que estão envolvidos nos processos cognitivos e afetivos do transtorno em estudo.

As alterações anatômicas descritas nos estudos citados estão envolvidas na funcionalidade dessas diversas redes neurais, sabidamente relacionadas ao TDAH, como os circuitos fronto-striatal, fronto-parietal e fronto-temporo-parietal²⁴. O envolvimento da RCP no TDAH dentro da hipótese de sua interferência no funcionamento de outras redes responsáveis pela execução de uma tarefa cognitiva, por exemplo, vem sendo embasada com evidências em estudos com crianças²⁵ e adultos²⁶. A partir dessa hipótese, realizaram-se estudos com o uso de metilfenidato que, por sua vez, ocasionou a diminuição da interferência da RCP normalizando o desempenho cognitivo dos sujeitos com TDAH ao mesmo nível dos controles²⁷.

Estudos de conectividade funcional em sujeitos com TDAH

estão também elucidando aspectos desenvolvimentais desse transtorno. Fair e colaboradores estudaram crianças com TDAH com conectividade funcional aberrante em partes da RCP conhecidas por serem dinâmicas durante o desenvolvimento, sugerindo que a maturação incorreta ou incompleta dessa rede contribui para a patofisiologia do TDAH²⁵.

4. Conclusão

A abrangência dos métodos aqui apresentados faz da neuroimagem do TDAH um campo com inúmeras possibilidades de estudos e crescentes oportunidades de descobertas. As diferenças entre as metodologias utilizadas ainda são uma característica que dificulta a compilação dos resultados, mas achados convergentes nas diversas técnicas já existem e vêm aumentando seu número, tendo como exemplo regiões que demonstraram tanto alterações estruturais como alterações de redes cerebrais. Os achados em crianças e adultos também colaboram para o entendimento de como se dá o desenvolvimento cerebral durante o curso do TDAH. Esse aspecto ainda será melhor explorado na medida que estudos de seguimento populacionais começarem a ser publicados, possivelmente mostrando como transcorre essa trajetória em crianças que foram acompanhadas antes de apresentarem TDAH em comparação com quando já com o transtorno em curso. Possivelmente, então, permitindo uma melhor abordagem terapêutica durante esse processo.

Insights a partir de novas técnicas de neuroimagem ou novos modelos de análises dos resultados serão de alto valor para acrescentarem informações às lacunas do conhecimento da neurobiologia dos circuitos funcionais do TDAH. A mudança de foco do estudo dessas redes de um modelo baseado em diferenças entre regiões cerebrais para um modelo focado em desvendar as alterações de conectividade funcionais entre diversas regiões por todo cérebro poderá ser beneficiada com a aplicação de múltiplas técnicas de neuroimagem num único estudo (ressonância estrutural, funcional, EEG, SPECT-CT e outras).

A compreensão da neuroimagem do TDAH, assim como o estudo por imagem do funcionamento cerebral como é um todo, é uma tarefa de extrema complexidade. Para tal, se fazem necessários estudos de seguimento populacionais com grandes tamanhos amostrais e diversas equipes dedicadas às inúmeras análises de dados possíveis, os quais serão atingidos apenas com colaboração internacional. Estudos como esse já vem sendo feitos dentro da comunidade que estuda TDAH

e esperamos que possam dar frutos num futuro próximo²⁸.

Correspondência:

Felipe Almeida Picon
Rua 24 de Outubro, 850 sala 207
90510-000 - Porto Alegre – RS
e-mail: felipepicon@gmail.com

Fonte de Financiamento e Conflito de Interesse: Inexistentes

Referências

1. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;11.Epub ahead of print.
2. Cortese S, Castellanos FX. Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:568–78.
3. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61:1361–9.
4. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in ADHD identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008;8:1–8.
5. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1154–63.
6. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362:1699–707.
7. Shaw P, Clasen L, Giedd J, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:540–9.
8. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB, Mostofsky SH. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:175–84.
9. Narr KL, Woods RP, Lin J, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:1014–22.
10. Shaw P, Eckstrand K, Lerch JP, Greenstein D, Clasen

¹ Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos – ProDAH-A – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

² Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento – INPD

³ Grupo de Estudos sobre Adições Tecnológicas – GEAT

L. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *PNAS*. 2007;1–6.

11. Shaw P, Gornick M, Lerch J, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:921–31.

12. Ivanov I, Bansal R, Hao X, et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167:397–408.

13. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:448–55.

14. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, et al. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1729–36.

15. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, et al. Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*. 2008;19:1705–8.

16. Cao Q, Sun L, Gong G, et al. The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: A combined morphometric and diffusion tensor MRI study. *Brain Res*. 2010;1310:172–180.

17. Kobel M, Bechtel N, Specht K, et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? *Psychiatry Res*. 2010;183:230–6.

18. Davenport ND, Karatekin C, White T, Lim KO. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;181:193–8.

19. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:904–16.

20. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9868–72.

21. Dickstein SG, Bannon K, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:1051–62.

22. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38.

23. Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological

conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31:977–86.

24. Lin P, Sun J, Yu G, et al. Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;11.Epub ahead of print.

25. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68:1084–91.

26. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63:332–7.

27. Rubia K, Halari R, Mohammad A-M, Taylor E, Brammer M. Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70:255–62.

28. Nooner KB, Colcombe SJ, Tobe RH, et al. The NKI-Rockland Sample: A Model for Accelerating the Pace of Discovery Science in Psychiatry. *Front Neurosci*. 2012;6:152.

RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENATA DEMARQUE⁵, AMAURY CANTILINO⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS E SAÚDE MENTAL DA MULHER

EVIDENCE-BASED MEDICINE AND WOMEN'S MENTAL HEALTH

Resumo: Progressivamente, métodos de pesquisa científica têm sido utilizados para aperfeiçoar o conhecimento médico, as condutas nosológicas e a confiabilidade dos tratamentos. A Psiquiatria tem sido tema de centenas de estudos clínicos que buscam investigar medidas de eficácia terapêutica e acurácia diagnóstica. Mais recentemente, a Medicina Baseada em Evidências proporcionou e promoveu o emprego da metodologia em Bioestatística para o aprimoramento dos desfechos médicos. Neste sentido, Metanálises e Revisões Sistemáticas contribuem significativamente para a Saúde Mental da Mulher

Descritores: medicina baseada em evidências; saúde mental da mulher.

Abstract: Increasingly, scientific research methods have been used to improve medical knowledge, nosological approaches and the reliability of treatments. Psychiatric medicine has been the subject of hundreds of clinical studies that seek to investigate therapeutic efficacy measures and diagnostic accuracy. Evidence-Based Medicine has provided and promoted the use of Biostatistical methodology for the improvement of clinical outcomes. In this sense, Meta-analyzes and Systematic Reviews has significantly contributed to Women's Mental Health

Keywords: evidence-based medicine; women's mental health.

Medicina e Ciência: Uma Nova Tradição

Historicamente, as condutas médicas foram baseadas na experiência clínica particular, nas orientações de mestres

acadêmicos e nas recomendações de expertos. Há cerca de duas décadas, o conhecimento médico busca fundamentar suas respostas aos desafios clínicos com uma progressiva ênfase sistemática e científica. De fato, pesquisas clínicas elaboradas com o auxílio de métodos bioestatísticos contribuem para decisões técnicas mais efetivas e eficazes. Preceitos ético-profissionais, deveres legais e demandas econômicas também foram fatores importantes para o estímulo do desenvolvimento e da aplicação da pesquisa científica, considerada a principal fonte do melhor conhecimento médico disponível e referência para decisões profissionais.

O termo Medicina Baseada em Evidências (MBE) surgiu pela primeira vez na literatura médica em 1991, no American College of Physicians' Journal Club. O neologismo foi criado por Gordon Henry Guyatt, médico dos Departamentos de Medicina e de Epidemiologia Clínica e Bioestatística da McMaster University, que atualmente é um dos principais centros mundiais em Medicina e Epidemiologia Clínica. Na época, Gordon Guyatt era Coordenador e Professor da Residência Médica em Medicina Interna da McMaster University. Ele começou a utilizar uma abordagem de ensino na qual o conhecimento e a prática médica eram sistematicamente questionados do ponto de vista científico. Um marco na divulgação e no estabelecimento da MBE foi a série de vinte e cinco artigos de autoria do Evidence-Based Medicine Working Group, publicada de 1993 até 2000 no JAMA².

A MBE dedica-se à resolução de questões médicas e seu método é considerado uma mudança no paradigma profissional. Propõe que a medicina integre com relevância em sua prática as melhores informações provenientes da interpretação sistemática dos resultados de pesquisas clínicas realizadas



¹ Médico Psiquiatra. Programa de Saúde Mental da Mulher das Clínicas Integradas, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Laboratório de Epidemiologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

² Médico Psiquiatra. Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. Doutor em Psiquiatria pela FMUSP. Membro fundador da International Association for Women's Mental Health. Médico do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein – SP.

³ Psiquiatra Forense, Psicogeriatra e Psicoterapeuta pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Psiquiatra do ProMulher do Instituto de Psiquiatria da USP. 4 Psiquiatra do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo.

⁵ Psiquiatra do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. 6 Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor Adjunto do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE

com metodologia científica. A MBE recomenda que tais informações ou evidências sejam consideradas de modo particular, conforme as circunstâncias clínicas e os valores pessoais de cada paciente. Frente à imensa quantidade e à diversa qualidade de informações e em função da necessidade de permanente reavaliação e atualização do conhecimento adquirido, a MBE propõe e dispõe ao médico Revisões Sistemáticas e Metanálises. Estas fontes de conhecimento tornam-se muito valiosas quando elaboradas de acordo com as suas próprias diretrizes, embora dependam, intrinsecamente, da qualidade original das pesquisas primárias, fato permanentemente subjacente e fundamental para a compreensão científica da Medicina³.

A Psiquiatria da Mulher em Evidência

A MBE contribui significativamente para a Psiquiatria. A Psiquiatria Baseada em Evidências utiliza os princípios da MBE para analisar a qualidade das informações disponíveis. Serve, por exemplo, para avaliar a existência ou ausência de benefício ao paciente em determinada prática psiquiátrica diagnóstica ou terapêutica, bem como seus possíveis riscos. Um dos principais desafios da Psiquiatria Baseada em Evidências é contemplar e avaliar a pertinência das condutas psiquiátricas em áreas complexas e peculiares tais como a Psicofarmacologia⁴.

Dentre os relevantes campos da Psiquiatria, a Saúde Mental da Mulher identificou que o gênero feminino apresenta particularidades nos diagnósticos e tratamentos. Por exemplo, foram constatadas diferenças entre os gêneros em relação à farmacocinética e à farmacodinâmica. Outras peculiaridades que influenciam a psicofarmacologia da mulher também ocorrem ao longo das etapas da sua vida reprodutiva⁵.

No entanto, lamenta-se a ausência ou inadequada inclusão do gênero feminino em pesquisas. Quando incluem mulheres, muitos estudos não investigam os desfechos por gênero. Nos Estados Unidos da América, a agência governamental Food and Drug Administration recomenda que o medicamento que pretenda ser utilizado em ambos os sexos apresente pesquisas clínicas com proporções de gênero semelhantes. Infelizmente, na maioria dos estudos os sujeitos são do sexo masculino em sua grande parte. Isso tem ocorrido mesmo em ensaios clínicos de medicamentos voltados às mulheres^{6,7}.

Ao longo do século XX, alguns estudos sobre gênero sofreram severas críticas por supostamente terem sido in-

fluenciados pelas predisposições pessoais dos investigadores. Trata-se de um importante viés de pesquisa, comum a todas as áreas do conhecimento, mas que, por suas consequências, assume maior gravidade em estudos que envolvam a saúde da mulher. A partir de 1970, a pesquisa em Saúde Mental da Mulher progrediu significativamente, principalmente no Canadá e EUA. Diversos temas relacionados começaram a ser investigados e aprofundados. Atualmente, dezenas de Universidades apresentam disciplinas e programas assistenciais e de pesquisa vinculados à Saúde Mental da Mulher⁸.

Portanto, o médico psiquiatra interessado no aperfeiçoamento de suas condutas em Saúde Mental da Mulher dispõe dos recursos da MBE. Dentre eles, destaca-se a Metanálise de Revisão Sistemática. A Revisão Sistemática responde a uma questão clínica específica por meio de uma investigação metódica da literatura médica. E, em síntese, a Metanálise é uma integração estatística dos resultados de duas ou mais pesquisas quantitativas independentes. É possível, portanto, a realização de uma Metanálise na ausência de uma Revisão Sistemática anterior. Porém, este estudo estaria muito mais vulnerável a diversos erros metodológicos e, assim, seria considerado um trabalho de menor qualidade. Em uma típica Metanálise, o sumário de resultados dos estudos individuais são combinados. Porém, na Metanálise do tipo Individual Patient Data os conjuntos de dados de cada estudo são integrados e um sumário geral é calculado. A Metanálise do tipo Individual Patient Data é considerada o padrão-ouro para Revisões Sistemáticas^{9,10}.

A Metanálise de Revisão Sistemática tem o potencial de produzir uma avaliação qualitativa e quantitativa acurada a respeito de um problema médico. Porém, uma Metanálise depende da quantidade e da qualidade dos estudos primários sobre a questão em foco. Ainda, Revisões Sistemáticas podem ter seus próprios problemas metodológicos, portanto elas também são objeto de análise crítica. Por isso, Guidelines foram desenvolvidos com o objetivo de incrementar a qualidade do processo de realização de Revisões Sistemáticas¹¹.

Citamos como exemplo o GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), utilizado pelo grupo Cochrane, Organização Mundial da Saúde, British Medical Journal, entre outros. GRADE é um sistema de classificação da qualidade das evidências produzidas por Revisões Sistemáticas. A aplicação de seus conceitos busca aumentar a transparência da elaboração das Revisões Sistemáticas, bem como torná-las mais úteis para a Medicina¹².

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENATA DEMARQUE⁵, AMAURY CANTILINO⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

REVISÃO

Dentre suas vantagens, o GRADE utiliza conceitos objetivos e avaliações metódicas para o processo de classificação. Apresenta, por exemplo, descrições minuciosas sobre os critérios empregados na análise da qualidade das evidências, bem como contempla a relevância dos desfechos e pondera sobre a ambivalência clínica entre ganhos e prejuízos. O grau final de suas recomendações expressa confiança ou incerteza nas relações entre benefícios e riscos médicos¹³.

Apresentamos a seguir sínteses de recentes achados de Metanálises de Revisão Sistemática realizadas em Saúde Mental da Mulher.

The fetal safety of fluoxetine - a systematic review and meta-analysis: a fluoxetina apresenta resultados contraditórios em

| |
|---|
| Alguns fatores que determinam a qualidade da evidência no sistema GRADE ¹³ |
| _ desenho do estudo (experimental ou observacional) |
| _ deficiências do estudo (ex.: ausência de cegamento) |
| _ inconsistência dos resultados (ex: desfecho com ampla variabilidade) |
| _ inespecificidade da evidência (ex.: heterogeneidade da amostra) |
| _ imprecisão (ex.: amostra de pequeno número) |
| _ viés de publicação (tendência para maior divulgação de estudo com resultado positivo) |

| |
|--|
| Alguns fatores que influenciam o grau de recomendação no sistema GRADE ¹³ |
| _ qualidade da evidência |
| _ incerteza na relação entre benefícios e danos |
| _ variabilidade das preferências e valores dos pacientes |

| |
|--|
| Critérios comuns na avaliação de Metanálise I |
| _ protocolo de pesquisa prévio |
| _ minuciosa descrição das questões em investigação |
| _ exposição clara da estratégia de pesquisa |
| _ análise da qualidade dos estudos primários |
| _ métodos utilizados na integração de resultados |
| _ características dos pacientes estudados |
| _ apresentação gráfica dos resultados |
| _ análise da heterogeneidade dos resultados |

estudos sobre segurança fetal. Os autores concluíram que não há associação entre malformações congênitas maiores e o uso de fluoxetina na gravidez¹⁴.

Pubertal timing in girls and depression - a systematic review: em função do aumento progressivo da incidência da Depressão ao longo da puberdade e adolescência, os autores investigaram a correlação cronológica entre desenvolvimento puberal e Depressão. Concluíram que a puberdade precoce feminina aumenta o risco de Depressão¹⁵.

Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication: disfunções sexuais são um possível efeito adverso de determinados medicamentos psiquiátricos e podem diminuir significativamente a adesão ao tratamento proposto. Os autores concluíram que, nestes casos, a adição de bupropiona em doses altas é a conduta mais fundamentada¹⁶.

Psychological outcomes after hysterectomy for benign conditions: a systematic review and meta-analysis: a histerectomia é uma das cirurgias mais frequentemente realizadas. Estudos têm mostrado resultados contraditórios em relação ao aparecimento posterior de manifestações psiquiátricas. Os autores concluíram que a histerectomia para doenças ginecológicas benignas não está associada com posteriores manifestações psiquiátricas depressivas ou ansiosas¹⁷.

Antenatal interventions to reduce maternal distress: a systematic review and meta-analysis of randomised trials: o distress materno pode causar complicações médicas para mãe e filho. Os autores identificaram que em gestantes mais vulneráveis ao distress houve eficácia das intervenções preventivas e terapêuticas realizadas no pré-natal¹⁸.

Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis: estudos de intervenção psicoterapêutica têm demonstrado melhora dos sintomas do Transtorno do Desejo Sexual Hipoativo. Os autores concluí-



⁷ Médico Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Postgraduate Medical Education, Clinical Fellow, McMaster University. Mood Disorders Program and Women's Health Concerns Clinics, St. Joseph's Healthcare Hamilton.

⁸ Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Mestre em Farmacologia e Bioquímica Molecular. Membro fundador do Serviço de Saúde Mental da Mulher do HC-UFMG, do Ambulatório de Acolhimento e Tratamento de Famílias Incestuosas (AMEFI, HC-UFMG), da Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA e da International Association of Women's Mental Health.

⁹ Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria e Psiquiatria Forense pela ABP-AMB-CFM. Doutorado em Bioética pela Universidade do Porto – CFM. Psiquiatra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SES-DF. Diretor Científico do PROPSIQ. Presidente da ABP-2010/2013.

ram que a psicoterapia é um tratamento eficaz para o Transtorno do Desejo Sexual Hipoativo¹⁹.

Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review: foi investigada a preferência dos pacientes entre realizar tratamento psicoterapêutico ou tratamento medicamentoso. Os autores concluíram que pacientes do sexo feminino predominantemente preferiram o tratamento psicoterapêutico²⁰.

Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis: a diminuição dos níveis de estrógenos no Climatério pode estar associada com declínio cognitivo e Depressão. Os autores concluíram que durante o Climatério há maior vulnerabilidade para Depressão e declínio cognitivo²¹.

Domestic violence and perinatal mental disorders: a systematic review and meta-analysis: os autores concluíram que, no período perinatal, existe uma associação significativa entre violência doméstica e o incremento no número de episódios de Depressão, Ansiedade e TEPT²².

Low birth weight in the offspring of women with anorexia nervosa: estudos têm sugerido associação entre Anorexia Nervosa materna e complicações obstétricas. Os autores concluíram que a Anorexia Nervosa materna está associada com Baixo Peso ao Nascer²³.

Agradecemos à Associação Brasileira de Psiquiatria pelo apoio e esforços empregados na divulgação da Saúde Mental da Mulher:

Recomendação de leitura: Rennó Jr J, Ribeiro HL. Tratado de Saúde Mental da Mulher. São Paulo, Atheneu, 2012.

Correspondência: Joel Rennó Jr e Renan Rocha

Rua Teodoro Sampaio, 352, conj 127,05406-000 - São Paulo – SP
rennoj@terra.com.br; renanrocha@unesp.net

Fonte de financiamento e Conflito de Interesse: Inexistentes.

Referências

1. Khan K, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. *Systematic reviews to support evidence-based medicine*. Hodder & Stoughton. 2012.
2. Prasad K. *Fundamentals of evidence-based medicine. Second Edition*. Springer. 2013.
3. Thanos A, Darzi L. S. *Evidence synthesis in healthcare*. Springer. 2011
4. Taylor C. *How to practice evidence-based psychiatry: basic principles and case studies*. American Psychiatric Publishing. 2010.
5. Koren G. Sex dependent pharmacokinetics and bioequivalence - time for a change. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013; 20: 358-361.
6. Kazdin A. *Evidence-based treatment and practice: new opportunities to bridge clinical research and practice, enhance the knowledge base, and improve patient care*. *Am Psychol*. 2008;63:146– 159.
7. Puri B, Treasaden I. *Psychiatry: an evidence-based text*. Edward Arnold. 2010.
8. Matlin M. *The Psychology of Women. Seventh Edition*. Wadsworth. 2012.
9. DeMaris A, Selman S. *Converting data into evidence: a statistics primer for the medical practitioner*. Springer. 2013.
10. Doi S, Williams G. *Methods of clinical epidemiology*. Springer. 2013.
11. Kestenbaum B. *Epidemiology and Biostatistics*. Springer. 2009.
12. Broeck J, Brestoff J. *Epidemiology: principles and practical guidelines*. Springer. 2013.
13. Kavanagh B. The GRADE system for rating clinical guidelines. *PLoS Medicine*. 2009; 6.
14. Riggan L, Frankel Z, Moretti M, Pucpo A, Koren G. The fetal safety of fluoxetine: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35:362-9.
15. Galvao F, Silva T, Zimmermann R, Souza M, Martins S, Pereira. Pubertal timing in girls and depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2014;155:13-9.
16. Rudkin L, Taylor J, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4.
17. Darwish M, Atlantis E, Mohamed-Taysir T. Psychological outcomes after hysterectomy for benign conditions: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013.
18. Fontein-Kuipers J, Nieuwenhuijze A. Antenatal interventions

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENATA DEMARQUE⁵, AMAURY CANTILINO⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

REVISÃO

to reduce maternal distress: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014.

19. Fruhauf S, Gerger H, Schmidt M, Barth J. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*. 2013;42:915-33.

20. McHugh K, Whoton W, Peckham D, Otto W. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:595-602.

21. Weber, T, Maki M, McDermott P. Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;14.

22. Howard L. Domestic violence and perinatal mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Collection*. 2012;4.

23. Solmi F, Sallis, Stahl D, Micali N. Low birth weight in the offspring of women with anorexia nervosa. *Epidemiol Rev*. 2014;36:49-56.

dfa.com.br



O BAIRRAL VIU O FUTURO.
E CRIOU A NOVA VISÃO EM SAÚDE MENTAL.

O Bairral viu o futuro. E estendeu a via de acesso a ele criando o **TPDS**, o tratamento por perfil diagnóstico semelhante, considerado até hoje um salto quântico na eficácia do tratamento psiquiátrico. **Agora, o Bairral está reinventando o futuro através da sua visão transdisciplinar e de sua multicompetência em Saúde Mental.** É uma nova visão. Um aperfeiçoamento que integra serviços a avançados programas terapêuticos que vão além da atividade hospitalar. É o **BairralVision**, um projeto que disponibiliza soluções múltiplas voltadas exclusivamente para um único objetivo: **o bem-estar mental**. Saiba mais. Visite www.bairral.com.br/vision.



BEM-ESTAR MENTAL

vision

Contato: 19 3863.9400 PABX 19 3863.4255 FAX e-mail: bairral@bairral.com.br

Marcelo Ortiz de souza - Diretor Técnico CRM 93.915

Programa de Benefícios

Visite o Portal da Psiquiatria e confira todos os benefícios que você pode usufruir das parcerias da ABP.
Acesse: www.abpbrasil.org.br

ALIMENTAÇÃO E ENTRETENIMENTO



www.fogodechao.com.br



www.johnniepepper.com.br



www.porcao.com.br



www.porcao.com.br/gourmet

SEGUROS E CONSÓRCIOS



www.segurosunimed.com.br



sulamericapacotevantagens.com.br/abp

EDITORAS



www.grupoa.com.br

TECNOLOGIA



www.appsy.com.br



www.centralpoint.com.br

SAÚDE E BEM ESTAR



www.oticasdopovo.com.br

TURISMO, VIAGENS E HOTELARIA



www.gjphotels.com



www.windsorhoteis.com.br



www.bancorbras.com.br



www.accorhotels.com/pt-br

EVENTOS

ABRIL

Evento: 2ª Conferência Nacional de Saúde Mental e Direito

Data: 04 e 05 de abril de 2014

Local: Florianópolis – SC

Federada: Associação Catarinense de Psiquiatria

Informações: www.acp.med.br

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

Evento: Curso de Atualização – Transtorno de Estresse pós Traumático (TEPT)

Data: 04 de abril a 30 de maio de 2014

Local: A distancia

Federada: Centro de Estudos Paulista de Psiquiatria

Informações: mf-mello@uol.com.br

Pontos para Prova de Título: 2 pontos

Evento: I Simpósio Internacional de Espiritualidade na Prática Clínica

Data: 11 e 12 de abril de 2014

Local: Teatro da Amrigrs – Porto Alegre/RS

Federada: Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul

Informações: aprs@aprs.org.br

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

Evento: I Jornada Nacional de Emergências Psiquiátricas

Data: 25 a 26 de abril de 2014

Local: Santa Casa de São Paulo – Anfiteatro Emilo Athie – Rua Cesario Mota Jr., 112 – VI. Buarque – SP

Federada: Centro de Estudos do Instituto de Psiquiatria; Centro de Estudos e Pesquisas do Departamento de Saúde Mental da Santa Casa de Misericórdia de SP; Centro de Estudos Paulista de Psiquiatria; Centro de Estudos Psiquiátricos Vera Cruz

Coordenação: Comissão de Emergências Psiquiátricas da ABP

Informações: comissaoemergenciapsiquiatica@gmail.com

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

Evento: Curso – Introdução a Psicoterapia Interpessoal da Depressão

Data: 11 de abril a 23 de maio de 2014

Local: A distância

Federada: Centro de Estudos Paulista de Psiquiatria

Informações: mf-mello@uol.com.br

Pontos para Prova de Título: 2 pontos

Evento: Curso II – Tratamento Biológico em Psiquiatria

Data do evento: 12 de abril de 2014

Local: Brasília

Federada: Associação Psiquiátrica de Brasília

Informações: apbr@apbr.com.br ou faleconosco@apbr.com.br

Pontos para Prova de Título: 2 pontos

Evento: II Congresso Brasiliense de Medicina do Trabalho

Data do evento: 23 a 26 de abril de 2014

Local: Associação Médica de Brasília

ABRAMT – Associação Brasiliense de Medicina do Trabalho

Informações: eventos.bsb2@wineventos.com.br

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

MAIO

Evento: XII Congresso Paulista de Medicina do Sono

Data do evento: 09 e 10 de maio

Local: Avenida Brigadeiro Luis Antonio 278 – Bela Vista

AMB – Associação Médica Brasileira e APM – Associação Paulista de Medicina

Informações: www.apm.org.br/eventos/congressodosono

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

Evento: Curso III – Psiquiatria Geriátrica

Data: 17 de maio de 2014

Local: Brasília

Federada: Associação Psiquiátrica de Brasília

Informações: apbr@apbr.com.br ou faleconosco@apbr.com.br

Pontos para Prova de Título: 2 pontos

Evento: Simpósio – 27º Ciclo de Avanços em Clínica Psiquiátrica

Data: 24 de maio de 2014

Local: Centro de Eventos AMRIGS

Federada: Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul

Informações: aprs@aprs.org.br

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

JUNHO

Evento: XI Jornada CELPCYRO sobre Saúde Mental

Data: 06 e 07 de junho de 2014

Local: Centro de Eventos do Hotel Plaza São Rafael – Porto Alegre, RS

Federada: Centro de Estudos Cyro Martins

Informações: www.celcyro2014.eventize.com.br

Pontos para Prova de Título: 5 pontos

Acompanhe a agenda e saiba quais são os eventos pontuados e quantos pontos você ganha participando.

Prestígie os eventos apoiados pela ABP!

CONVIDE UM COLEGA PARA SE ASSOCIAR A ABP.



XXXII CBP
CONGRESSO
BRASILEIRO DE
PSIQUIATRIA

15 a 18 outubro de 2014 // Brasília

CENTRO DE CONVENÇÕES ULYSSES GUIMARÃES

A Psiquiatria e os avanços da Neurociência

De 15 a 18 de Outubro de 2014

no Centro de Convenções Ulysses Guimarães Brasília/DF

FAÇA AGORA MESMO SUA INSCRIÇÃO NO XXXII CBP

A inscrição no XXXII CBP tem a maior pontuação para a Prova de Título de Especialista e áreas de Atuação. Aproveite, são **20 pontos** para candidatos inscritos. Inscreva-se já e garanta as melhores condições de pagamento!

VALORES ESPECIAIS DE INSCRIÇÃO E PARCELAMENTO

Público alvo: Psiquiatras, Médicos de outras especialidades, Profissionais de saúde, Estudantes de Graduação, Profissionais relacionados.

Acesse também nossas mídias sociais:



Secretaria do XXXII CBP

Av. Rio Branco, 257 – 13º Andar, salas 1310/15-
Centro Rio de Janeiro – RJ - 20040-009- Brasil
Tel: +55 (21) 2199-7500 Fax: +55 (21) 2199-7501
Email: congresso@abpbrasil.org.br
Site: www.abpbrasil.org.br

Promoção e realização

