

Flávio Kapczinski

João Quevedo

Iván Izquierdo

& colaboradores

bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

uma abordagem
translacional

3^a edição
revista e
atualizada





B299 Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos [recurso eletrônico] : uma abordagem translacional / Flávio Kapczinski ... [et al.]. – 3. ed. rev. e atual. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2011.

Editado também como livro impresso em 2011.
ISBN 978-85-363-2670-2

1. Psiquiatria. 2. Transtornos psiquiátricos. I. Kapczinski, Flávio.

CDU 616.89

Catlogação na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

Flávio Kapczinski
João Quevedo
Iván Izquierdo
& colaboradores

bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

uma abordagem
translacional

3ª edição revista e atualizada

Versão impressa
desta obra: 2011



2011

© Artmed Editora S.A., 2011

Capa

Paola Manica

Ilustrações

Vagner Coelho

Preparação do original

Antônio Augusto da Roza

Leitura final

Alessandra B. Flach

Editora Sênior – Biociências

Cláudia Bittencourt

Projeto e editoração

Armazém Digital® Editoração Eletrônica – Roberto Carlos Moreira Vieira

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à

ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana

90040-340 Porto Alegre RS

Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center

Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP

Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL

PRINTED IN BRAZIL

Flávio Kapczinski

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela University of London (Reino Unido). Professor Associado do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Livre-docente pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da UFRGS. Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM). Pesquisador 1-A do CNPq.

João Quevedo

Psiquiatra. Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor Titular de Psiquiatria da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Iván Izquierdo

Neurocientista. Doutor em Medicina pela Universidad de Buenos Aires. Diretor da Academia Brasileira de Ciências. Membro da National Academy of Sciences, EUA. Prêmio Almirante Álvaro Alberto do CNPq (2010). Prêmio Conrado Wessel (2007). Grã-Cruz da Ordem do Mérito Científico (1996). Professor Titular de Neurologia e Coordenador do Centro de Memória, Instituto do Cérebro, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e Instituto Nacional de Neurociência Translacional (INNT) do CNPq.

Alexandre Pinto de Azevedo

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pela FMUSP. Médico Psiquiatra do IPq-HCFMUSP. Coordenador do Grupo de Estudos em Comer Compulsivo e Obesidade (GRECCO) do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do IPq-HCFMUSP.

Ana Clara Franco Flores

Psiquiatra. Colaboradora do Ambulatório de Bulimia e Transtornos Alimentares (Ambulim) e do Programa de Atendimento Intensivo dos Distúrbios Alimentares (PRADA-Ambulim), do IPq-HCFMUSP. Médica Assistente e Preceptora da Residência Médica do Instituto Bairral de Psiquiatria.

André Malbergier

Psiquiatra. Mestre em Saúde Pública pela Universidade de Illinois, Chicago (EUA). Doutorado em Medicina na FMUSP. Professor Colaborador Médico do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenador Executivo do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do IPq-HCFMUSP.

Andrea Jackowski

Bióloga. Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria da Unifesp. Coordenadora da Seção de Neuroimagem Estrutural do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Unifesp.

Anny de Mattos Barroso Maciel

Psiquiatra. Terapeuta Interpessoal pelo Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE) da Unifesp. Colaboradora do Programa de Atendimento aos Pacientes com Transtornos Alimentares Refratários (PRADA-Ambulim) do IPq-HCFMUSP. Colaboradora do Ambulim do IPq-HCFMUSP.

Antonio Egidio Nardi

Psiquiatra. Professor Titular da Faculdade de Medicina, Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Antônio Lúcio Teixeira

Neurologista e Psiquiatra. Mestre e Doutor em Biologia Celular pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Pesquisador do CNPq.

Antonio Waldo Zuardi

Psiquiatra. Doutor em Psicobiologia pela Escola Paulista de Medicina, Unifesp. Professor Titular de Psiquiatria do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Pesquisador do CNPq.

Artur F. Schumacher Schuh

Médico Neurologista. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS. Fellowship em Distúrbios do Movimento, HCPA. Doutorando em Genética na UFRGS.

Camila Orlandi Arent

Bióloga. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Doutoranda em Ciências da Saúde na UNESC. Pesquisadora do Laboratório de Neurociências da UNESC.

Carlos R. M. Rieder

Neurologista. Doutor em Neurociências Clínicas, Birmingham University, Reino Unido. Coordenador do Grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Professor do Curso

de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFRGS.

Carolina L. M. Francisconi

Acadêmica do 5º ano da Faculdade de Medicina da UFRGS. Bolsista de Iniciação Científica do Grupo de Distúrbios do Movimento do HCPA, FAPERGS.

Cristiano Chaves

Psiquiatra. Mestre e Doutorando em Saúde Mental na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Psiquiatra do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Elisa Brietzke

Psiquiatra. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Pós-doutoranda em Psiquiatria e Psicologia Médica pela Unifesp. Pesquisadora do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Unifesp.

Ellis D'Arrigo Busnello

Professor Titular de Psiquiatria do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS – Emérito. Professor Titular da Disciplina de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFCSPA.

Fabio Tapia Salzano

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pela FMUSP. Vice-coordenador do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do IPq-HCFMUSP.

Felipe Filardi da Rocha

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Ciências Biológicas: Farmacologia Bioquímica e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Professor Colaborador do Programa de Medicina Molecular da UFMG. Professor Titular do Curso de Medicina do IMES/UNIVAZO.

Gabriel Ferreira Pheula

Psiquiatra da Infância e Adolescência. Mestre em Psiquiatria pela UFRGS. Psiquiatra do Departamento de Atenção à Saúde da UFRGS.

Gabriel Natan Pires

Biomédico. Mestrando do Departamento de Psicobiologia da Unifesp.

Gabriel Rodrigo Fries

Biomédico. Mestre em Bioquímica pela UFRGS. Doutorando em Ciências Biológicas: Bioquímica na UFRGS. Pesquisador do Laboratório de Psiquiatria Molecular do Centro de Pesquisas do HCPA.

Gabriela de Moraes Costa

Médica. Residente no Programa de Psiquiatria da UFCSPA, Hospital Presidente Vargas.

Geraldo Busatto Filho

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pelo Institute of Psychiatry da University of London, Reino Unido. Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP. Coordenador do Laboratório de Neuroimagem Psiquiátrica (LIM21) do HCFMUSP.

Gerardo Maria de Araújo Filho

Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Unifesp. Pós-doutorando em Psiquiatria pela Unifesp.

Henrique Tschöpke Ludwig

Médico. Residente do Serviço de Psiquiatria do HCPA, UFRGS.

Hercilio de Oliveira Jr.

Mestre em Ciências pela USP. Médico Assistente do Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (PROGREA), IPq-HCFMUSP.

Humberto Corrêa

Psiquiatra. Mestre em Farmacologia e Farmacoquímica pela Université Louis Pasteur. Doutor em Farmacologia pela UFMG. Pós-doutor em Genética pela Université Paris-Decartes. Professor Titular de Psiquiatria da UFMG.

Jaime Eduardo Cecilio Hallak

Psiquiatra. Doutor em Saúde Mental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

da USP (FMRP/USP). Professor Doutor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP/USP. Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da FMRP/USP. Coordenador Regional do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Ribeirão Preto. Pesquisador do CNPq.

Jerson Laks

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB-UFRJ). Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Coordenador do Centro para Doença de Alzheimer e Transtornos Relacionados do IPUB-UFRJ. Pesquisador 2 do CNPq.

José Alexandre de Souza Crippa

Psiquiatra. Doutor em Saúde Mental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (FMRP/USP). Professor Doutor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP/USP. Honorary Lecturer, King's College, Neuroimaging Section, Institute of Psychiatry of London. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da FMRP/USP. Vice-coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM). Pesquisador do CNPq.

Juliana Fernandes Tramontina

Psiquiatra. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica – Psiquiatria da UFCSPA. Médica Psiquiatra do Hospital Mãe de Deus.

Kátia Lin

Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Doutora em Neurologia e Neurociências pela Unifesp. Professora Adjunta do Curso de Medicina da UFSC. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da UFSC.

Leonardo Lessa Telles

Psiquiatra. Médico do Instituto de Psiquiatria da UFRJ.

Leonardo Baldaçara

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria e Psicologia Médica pela Unifesp. Professor Assistente da Universidade Federal do Tocantins (UFT). Membro do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC) da Unifesp.

Luis Augusto Rohde

Psiquiatra. Doutor em Medicina pela UFRGS. Professor Associado do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS. Coordenador do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade do HCPA. Professor da Pós-graduação em Psiquiatria da USP. Vice-coordenador do Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD). Pesquisador IA do CNPq.

Marcelo Schmitz

Psiquiatra da Infância e Adolescência. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Marcelo Neves Linhares

Neurocirurgião. Especialista em Neurocirurgia Funcional e Estereotáxica no Hospital das Clínicas da USP. Fellow no Departamento de Neurocirurgia da Universidade de Toronto (Canadá). Doutor em Cirurgia pela FMRP-USP. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFSC. Neurocirurgião do Centro de Neurociências Aplicadas (CENAP) da UFSC e do Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos, Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina.

Marcia Kauer-Sant'Anna

Psiquiatra. Doutora em Ciências Biológicas pela UFRGS. Especialista em Transtornos do Humor pela University of British Columbia. Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professora dos Cursos

de Pós-graduação em Psiquiatria e em Bioquímica da UFRGS. Pesquisadora do CNPq.

Marco Aurélio Romano-Silva

Psiquiatra. Doutor em Bioquímica pela UFMG. Professor Titular de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

Marcos Hortes N. Chagas

Psiquiatra. Mestre em Neurociências pela USP. Médico Psiquiatra do Grupo de Estudos e Pesquisas de Ansiedade e Psicose do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

Maria Noêmia Martins de Lima

Bióloga. Mestre e Doutora em Gerontologia Biomédica pela PUCRS. Pós-doutorado em Psiquiatria Experimental pela UFRGS. Professora Adjunta do Departamento de Biologia Celular e Molecular da PUCRS.

Maurício Kunz

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Especialista em Transtornos do Humor pela University of British Columbia. Pesquisador do Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

Michelle Levitan

Psicóloga. Mestre em Saúde Mental pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ.

Moisés Evandro Bauer

Biólogo. Doutor em Imunologia pela University of Bristol, Reino Unido. Pós-doutorado pela Université Paris V, França. Professor de Imunologia da Faculdade de Biociências da PUCRS. Coordenador do Laboratório de Imunologia do Envelhecimento, Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS. Pesquisador 1C do CNPq.

Monica L. Andersen

Biomédica. Mestre e Doutora em Psicobiologia pela Unifesp. Professora Adjunta da Unifesp. Pós-doutorado na Emory Universi-

ty, EUA. Professora Visitante da Division of Neuropharmacology and Neurologic Disease – Yerkes National Primate Research Center, Emory University, EUA.

Nadja Schröder

Farmacêutica. Mestre e Doutora em Bioquímica pela UFRGS. Pós-doutorado em Neurobiologia e Comportamento pela Universidade da Califórnia, Irvine, EUA. Professora Adjunta da Faculdade de Biociências, PUCRS. Pesquisadora do CNPq.

Rodrigo Nicolato

Psiquiatra. Doutor em Farmacologia Bioquímica pela UFMG. Professor do Departamento de Saúde Mental da UFMG.

Roger Walz

Neurologista e Neurofisiologista Clínico. Doutor em Bioquímica pela UFRGS. Livre Docente em Neurologia pela FMRP-USP. Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Clínica Médica da UFSC. Coordenador do Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp) do Hospital Universitário da UFSC. Responsável Técnico do Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos, Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina.

Samira S. Valvassori

Bióloga. Mestre em Ciências da Saúde pela UNESC. Doutoranda em Ciências da Saúde na UNESC. Pesquisadora do Laboratório de Neurociências da UNESC.

Sergio Tufik

Médico. Mestre em Fisiologia pela USP. Doutor em Psicofarmacologia pela Unifesp. Professor Titular do Departamento de Psicobiologia da Unifesp.

Táki Athanássios Cordás

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela USP. Professor Colaborador do Departamento de Psiquiatria da USP. Coordenador da Assistência Clínica do IPq-HCFMUSP. Coordenador do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do IPq-HCFMUSP.

Ygor Arzeno Ferrão

Psiquiatra. Mestre em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS. Doutor em Psiquiatria pela USP. Professor Adjunto de Psiquiatria da UFCSPA. Psiquiatra Preceptor no Hospital Materno-infantil Presidente Vargas. Membro do Consórcio Brasileiro de Pesquisa em Transtornos do Espectro Obsessivo-compulsivo (CTOC).

Dedicamos este trabalho aos nossos...
pacientes, pela confiança em nós depositada,
alunos, pelo estímulo para
nos mantermos sempre atualizados,
familiares, pela compreensão em relação a nossas
ausências em função do trabalho.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que, por intermédio do financiamento aos Institutos Nacionais de Ciência

e Tecnologia (INCT), em especial do INCT Translacional em Medicina, tem proporcionado a manutenção das atividades de pesquisa dos autores de vários capítulos deste livro.

Apresentação

É uma honra apresentar a terceira edição de um livro organizado por Kapczinski, Quevedo e Izquierdo e publicado pela Artmed, reconhecidos unanimemente em nosso meio pela excelência de seu trabalho e de suas contribuições. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional* traz um enfoque inovador, ao enfatizar a fertilização cruzada de conhecimentos básicos e clínicos – objetivo, também, do recém-criado Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, financiado pelo CNPq, sob responsabilidade de Kapczinski e de vários autores deste livro. Adotando esse enfoque, os autores, escolhidos dentre os profissionais mais experientes e representativos de suas áreas de atuação, têm a difícil missão de identificar relações entre os achados das ciências básicas e a clínica psiquiátrica. Embora ainda estejamos longe de entender como se processam as emoções, ou o que causa as alterações mentais e do comportamento, os avanços tecnológicos e as descobertas terapêuticas dos últimos 50 anos permitem antever a superação da antiga tradição de formular frágeis pontes entre construtos teóricos de baixa repercussão terapêutica, por concepções baseadas em achados científicos com aplicação clínica e abertura de novos caminhos para o desenvolvimento de pesquisas e de melhores tratamentos. Novos paradigmas, construídos com base no crescente volume de conhecimentos sobre a biologia do sistema nervoso, deverão promover

a retomada da inovação em diagnóstico e terapêutica, paralisados pelo evidente esgotamento dos modelos do século XX, atestado pela ausência de medicamentos realmente novos e pela aridez improdutiva das atuais classificações.

Bons livros mantêm seu lugar no ensino e na educação médica continuada por permitirem uma visão longitudinal, coordenada, crítica e didática de um conjunto de assuntos inter-relacionados, sem as pressões de espaço que tendem a tornar os artigos científicos herméticos e de difícil compreensão pelos menos familiarizados com seus temas. Nesta era de vertiginosa disseminação de informações, uma das tarefas mais difíceis é incluir apenas os conhecimentos que se consolidaram ao longo da história e os achados com potencial de resistir à meia-vida da maioria dos resultados de pesquisas científicas, com validade estimada entre 5 e 10 anos. Este livro faz isso por meio de textos bem elaborados, objetivos, precisos, relevantes, confiáveis e atualizados. Eles abordam as mais empolgantes descobertas sobre o funcionamento do sistema nervoso central e dos mecanismos causais e fisiopatológicos de diversos transtornos mentais e do comportamento, incluindo as interfaces neuropsiquiátricas das demências, da epilepsia e da doença de Parkinson. Por isso, será muito útil e importante para quem se inicia, bem como para quem deseja se atualizar sobre o que há de sólido e mais promissor nessa área do conhecimento.

Valentim Gentil

*Professor Titular de Psiquiatria,
Faculdade de Medicina da USP*

Prefácio

É com muito prazer que apresentamos a terceira edição do livro *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. Esta nova edição está em sintonia com os mais recentes avanços no entendimento da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos e, por isso, recebe o subtítulo *Uma abordagem translacional*.

A pesquisa translacional é uma realidade irreversível na medicina contemporânea e, por consequência, na própria psiquiatria. Consiste basicamente na integração em tempo real dos conhecimentos básicos obtidos em laboratório, inclusive em nível celular e molecular, com os conhecimentos clínicos buscados nas enfermarias e ambulatórios. E tudo isso em uma via de

mão dupla. É a medicina translacional a força motriz que doravante nos conduzirá ao melhor entendimento do cérebro e seu processo de adoecimento, bem como levará ao desenvolvimento de novas e inovadoras estratégias terapêuticas.

Esta edição manteve, em parte, a estrutura original das edições anteriores ao contemplar os principais transtornos psiquiátricos e quadros neurológicos de interesse para a psiquiatria. Optamos por reduzir a quantidade de capítulos para poder aprofundar melhor cada tema abordado. E, para cada tema, buscamos os grupos de pesquisa brasileiros mais proeminentes na área, o que garante a qualidade do material apresentado.

Boa leitura!

Flávio Kapczinski
João Quevedo
Iván Izquierdo

Sumário

PARTE I

Bases biológicas do funcionamento do sistema nervoso central

1. Neuroanatomia funcional e comportamental23
Leonardo Baldaçara, Gerardo Maria de Araújo Filho, Andrea Jackowski
2. Neurofisiologia e neuroquímica35
Nadja Schröder, Maria Noêmia Martins de Lima
3. Psiconeuroendocrinologia55
Marcia Kauer-Sant'Anna, Elisa Brietzke, João Quevedo
4. Psiconeuroimunologia77
Moisés Evandro Bauer, Antônio Lúcio Teixeira
5. Genética dos transtornos psiquiátricos87
Marco Aurélio Romano-Silva, Rodrigo Nicolato, Humberto Corrêa
6. Modelos animais de transtornos psiquiátricos99
Samira S. Valvassori, Camila Orlandi Arent, João Quevedo
7. Bases biológicas da memória111
Iván Izquierdo
8. Neuroimagem em psiquiatria127
José Alexandre de Souza Crippa, Geraldo Busatto Filho

PARTE II

Terapias biológicas

9. Psicofarmacologia145
*Felipe Filardi da Rocha, Humberto Corrêa,
Rodrigo Nicolato, Marco Aurélio Romano-Silva*
10. Eletroconvulsoterapia155
Juliana Fernandes Tramontina

PARTE III

Os transtornos psiquiátricos

11. Transtornos de ansiedade167
*Michelle Levitan, Marco Hortes N. Chagas,
José Alexandre de Souza Crippa, Antonio Egidio Nardi*
12. Transtornos do humor183
Gabriel Rodrigo Fries, Maurício Kunz, Flávio Kapczinski
13. Esquizofrenia195
Jaime Eduardo Cecilio Hallak, Cristiano Chaves, Antonio Waldo Zuardi
14. Transtornos relacionados ao uso de substâncias211
André Malbergier, Hercilio de Oliveira Jr.
15. Transtornos do controle dos impulsos225
Ygor Arzeno Ferrão, Gabriela de Moraes Costa, Ellis D'Árrigo Busnello
16. Transtornos da alimentação241
*Anny de Mattos Barroso Maciel, Ana Clara Franco Flores,
Alexandre Pinto de Azevedo, Fabio Tapia Salzano, Táci Athanássios Cordás*
17. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade261
*Marcelo Schmitz, Gabriel Ferreira Pheula,
Henrique Tschöpke Ludwig, Luis Augusto Rohde*
18. Demências275
Jerson Laks, Leonardo Lessa Telles
19. O sono em condições psiquiátricas289
Monica L. Andersen, Gabriel Natan Pires, Sergio Tufik
20. As epilepsias311
Roger Walz, Kátia Lin, Marcelo Neves Linhares
21. Doença de Parkinson: manifestações neuropsiquiátricas329
Artur F. Schumacher Schuh, Carolina L. M. Francisoni, Carlos R. M. Rieder



parte I

Bases biológicas do funcionamento do sistema nervoso central

Neuroanatomia funcional e comportamental

1

Leonardo Baldaçara
Gerardo Maria de Araújo Filho
Andrea Jackowski

O sistema nervoso possui notável complexidade, que define uma série de aspectos relacionados à interação dos indivíduos com o mundo. Ele pode ser dividido de muitas formas, que variam de acordo com diversos critérios de classificação. Alguns desses critérios são:

- **Critérios anatômicos** – sistema nervoso central (SNC; encéfalo e medula espinhal) e sistema nervoso periférico (nervos, gânglios e terminações nervosas)
- **Critérios embriológicos** – prosencéfalo (telencéfalo e diencéfalo – cérebro), mesencéfalo e rombencéfalo (metencéfalo – cerebelo e ponte – e mielencéfalo – bulbo)
- **Segmentação ou metameria** – sistema nervoso somático (aferente e eferente) e sistema nervoso visceral (sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático)
- **Critério comportamental** – segundo este critério, o cérebro humano pode ser dividido em quatro componentes principais: córtex sensitivo primário, córtex motor primário, córtex associativo e sistema límbico

Na seção Componentes do Sistema Nervoso Central (adiante), serão descritos todos os componentes que constituem o SNC e suas respectivas funções, utilizando os critérios anatômicos.

NEURODESENVOLVIMENTO

Cada vez mais se sugere que os transtornos psiquiátricos evoluem a partir de um neurodesenvolvimento atípico. Os estudos epidemiológicos transversais mais bem delimitados evidenciam que mais da metade dos adultos que apresentam algum tipo de doença mental ao longo da vida começa a manifestar seus sintomas já na infância. Portanto, é fundamental entender a trajetória típica do neurodesenvolvimento para estudar as possíveis implicações de seus desvios na fisiopatologia dos transtornos mentais.

O SNC começa a ser conformado a partir da formação do tubo neural, que ocorre na segunda semana gestacional. A formação do tubo neural é definida pela carga genética e modulada por fatores ambientais. Por volta da quinta semana gestacional, o tubo neural, que é originado do folheto embrionário mais externo (ectoder-

Cada vez mais se sugere que os transtornos psiquiátricos evoluem a partir de um neurodesenvolvimento atípico.

É fundamental entender a trajetória típica do neurodesenvolvimento para estudar as possíveis implicações de seus desvios na fisiopatologia dos transtornos mentais.

me), fecha-se por completo, dando início ao processo de diferenciação e proliferação celular. Aproximadamente na décima segunda semana de gestação, o número de neurônios atinge seu máximo. É nesse período que tem início o processo de migração neuronal, no qual, orientadas pelas células da glia por meio de um processo mediado pelas diversas moléculas de adesão, as células neuronais migram para formar as diferentes camadas corticais. As células neuronais que nascem na zona ventricular migram radialmente, usando as células da glia como ancoragem e dando origem às células piramidais. As células geradas na porção embrionária mais ventral migram tangencialmente e dão origem aos interneurônios corticais. A sinaptogênese tem início por volta da vigésima segunda semana gestacional. Uma vez no córtex cerebral, cada neurônio precisa “encontrar” a posição adequada e estabelecer conexões sinápticas funcionais; caso contrário, será eliminado pelo processo de apoptose. Falhas

em qualquer um desses elementos podem causar alteração do desenvolvimento, resultando em lesões mais ou menos focais, dependendo da extensão e do tipo de defeito envolvido. Já o processo de mielinização tem início no final da gestação e prossegue até a vida adulta.

É importante salientar que tanto o processo de maturação cortical como o de mielinização seguem uma trajetória muito específica e organizada. O processo de maturação cortical inicia-se nas regiões cerebrais dorsais no sentido posterior-anterior (parietal-frontal) e superior-inferior (Fig. 1.1) A maturação cortical apresenta uma trajetória linear, quadrática ou cúbica, de acordo com a citoarquitetura da região cerebral. Regiões que apresentam isocórtex (quase todo o córtex cerebral) têm uma trajetória cúbica de neurodesenvolvimento, sendo que a espessura cortical dessas regiões aumenta durante a infância e atinge seu ápice ao final desta, diminui na adolescência e se es-



FIGURA 1.1

Trajetória da maturação cortical.

tabiliza durante a fase adulta. Por sua vez, regiões que apresentam isocórtex e córtex agranular (ínsula e cíngulo anterior e subgenual) têm um desenvolvimento quadrático em que se observa um aumento da espessura cortical na infância, seguido por diminuição na adolescência, sem que exista um período de estabilização nas três primeiras décadas de vida. Já em outras regiões corticais com citoarquitetura mais primitiva (alocórtex), como nas regiões límbicas, observa-se diminuição linear na espessura cortical.

A hipótese de alterações do neurodesenvolvimento tem sido estudada no autismo, no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), no transtorno bipolar (TB) e, principalmente, na esquizofrenia. A esquizofrenia é uma doença de alta prevalência, afetando 1% da população ao longo da vida, sobretudo indivíduos na transição da adolescência para a vida adulta. Sua etiologia envolve uma série de fatores biológicos (genéticos e do neurodesenvolvimento) e ambientais (infecção viral, lesões fetais, abuso de drogas) que predisõem o indivíduo ao aparecimento da doença. Um dos mecanismos propostos é que a predisposição genética para o desenvolvimento da esquizofrenia determinaria uma maior tendência a fatores ambientais precoces (complicações obstétricas como infecção viral e lesões fetais), que causariam alterações neurofisiológicas e estruturais (alteração da arborização neuronal, dopaminérgica, etc.). Essas alterações centrais tornariam os indivíduos mais vulneráveis aos fatores ambientais tardios (p. ex., consumo de drogas) para a ocorrência do primeiro episódio psicótico. No mecanismo proposto, o indivíduo apresentaria um neurodesenvolvimento normal de início, mas seria submetido a um dano no período mais crítico do desenvolvimento (trauma perinatal, infecção viral congênita, restrição proteica, dieta pobre), o que alteraria a citoarquitetura cerebral e promoveria maior vulnerabilidade à doença. Outro mecanismo seria o indivíduo já apresentar um desenvolvimento alterado desde o início, não aparente nos primeiros anos e evidenciado durante a maturação por algum fator

estressor. Essa segunda hipótese explicaria por que, dos indivíduos submetidos às mesmas condições patogênicas, apenas aqueles com vulnerabilidade maior evoluem para esquizofrenia.

COMPONENTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Lobos frontais

Os lobos frontais estão envolvidos nas funções executivas (tomadas de decisão, planejamento, solução de problemas e raciocínio), no controle motor voluntário, na cognição, na inteligência, na atenção, no processamento e na expressão da linguagem, na motivação, entre outros. Apresentam como subestruturas o córtex pré-frontal (dorsolateral, ventromedial, orbitofrontal) e medial, envolvidos nas chamadas funções superiores, o córtex pré-motor, o córtex motor primário e a área de Broca (expressão da linguagem).

As lesões dos lobos frontais, de acordo com suas sub-regiões, podem levar a paralisias motoras (córtex pré-motor e motor primário), comportamento desinibido, irritabilidade, comportamento explosivo, conduta social inadequada, dificuldades nas tomadas de decisão, dificuldades nas interações sociais, alterações do humor e dificuldades na expressão linguística, bem como a alterações da personalidade. Na esquizofrenia, no TB e no TDAH, observam-se disfunções localizadas dos lobos frontais.

Estudos recentes, baseados em em várias evidências na área de neurociências (neuro-

Estudos recentes, baseados em várias evidências na área de neurociências (neuroanatomia estrutural, neuroanatomia funcional, estimulação cerebral), têm demonstrado um envolvimento importante do córtex pré-frontal no processo de aparecimento dos sintomas comportamentais presentes em grande parte dos transtornos psiquiátricos.

anatomia estrutural, neuroanatomia funcional, estimulação cerebral), têm demonstrado um envolvimento importante do córtex pré-frontal no processo de aparecimento dos sintomas comportamentais presentes em grande parte dos transtornos psiquiátricos. Os achados, no entanto, demonstram participações diferentes daquelas das duas principais sub-regiões do córtex pré-frontal (ventromedial e dorsolateral), principalmente em consequência de diferentes padrões de conectividade.

O córtex pré-frontal ventromedial é composto pela porção ventral do córtex pré-frontal medial e pela parte medial da região orbital. Ele apresenta projeções para o hipotálamo e para a substância cinzenta periarquedutal (controle autônomo dos processos ligados às emoções), para a região ventral do estriado (envolvido no circuito da recompensa) e para a amígdala (envolvida em processos emocionais ligados ao medo). Já o córtex pré-frontal dorsolateral inclui a região média e superior dos giros frontais e a parte lateral dos lobos frontais, apresentando conexões com o córtex, com o sensorial, com áreas pré-motoras e com as áreas laterais do córtex parietal. Em função dos padrões distintos de conectividade, tais regiões têm sido associadas a funções diferentes. Enquanto o córtex pré-frontal dorsolateral está envolvido nas funções “executivas”,

Enquanto o córtex pré-frontal dorsolateral está envolvido nas funções “executivas”, associadas a aprendizado, memória e execução de atividades, o córtex pré-frontal ventromedial está implicado nas funções “emocionais” ou “afetivas”, ou seja, na produção e no controle das emoções.

associadas a aprendizado, memória e execução de atividades, o córtex pré-frontal ventromedial está implicado nas funções “emocionais” ou “afetivas”, ou seja, na produção e no controle das emoções. As evidências, no entanto, demonstram que, em alguns transtornos mentais, como na depressão e na esquizofrenia, há presença de sinto-

mas tanto da esfera cognitiva como da comportamental, sugerindo um padrão de interação entre essas duas regiões.

Lobos temporais

Os lobos temporais estão relacionados a memória, audição, processamento e percepção de informações sonoras, reconhecimento de faces e objetos, capacidade de entender a linguagem, processamento visual de ordem superior e regulação das reações emocionais. Possuem como subestruturas a amígdala, o córtex auditivo primário e a área de Wernicke, além dos giros temporais.

A lesão dos lobos temporais pode resultar em agnosias e prejuízo da memória e da compreensão da linguagem. Na demência de Alzheimer ocorre, principalmente, atrofia do lobo temporal medial, que se inicia no córtex entorrinal, hipocampo e amígdala. Na esquizofrenia, há descrição de disfunção do lobo temporal, mesmo em familiares saudáveis.

Lobos parietais

Os lobos parietais estão envolvidos na percepção e na integração da informação somatossensorial (tato, pressão, temperatura e dor), no processamento visuoespacial, na atenção, na orientação espacial e na representação numérica. Apresentam como subestruturas o córtex somestésico, os lobos parietais superior e inferior e o pré-cúneo.

A lesão dos lobos parietais pode levar a perda da habilidade em localizar e reconhecer objetos e partes do corpo (heminegligência), dificuldade em discriminar a informação sensorial, desorientação e falta de coordenação.

Lobos occipitais

São os únicos lobos aos quais podem ser atribuídas funções específicas (visão da cor, do movimento, da profundidade, da distância).

Apresentam como principais estruturas as áreas visuais (primária e secundária). Lesão nessa área pode levar a cegueira, alucinações, inabilidade em ver cores e sinestesia.

Lobo da ínsula

O lobo da ínsula fica coberto por partes dos lobos temporal, frontal e parietal, sendo visualizado apenas quando se afastam os lábios do sulco lateral. Apresenta importante função na percepção gustativa (paladar). Constitui-se, em parte, do sistema límbico, estando envolvido na coordenação das emoções. Alterações da ínsula podem levar a perda do paladar. Estudos recentes de neuroimagem estrutural e funcional envolvendo pacientes com transtornos psiquiátricos observaram alterações na ínsula, confirmando seu envolvimento nos processos emocionais.

Sistema límbico

O sistema límbico é constituído por um grupo de estruturas envolvidas no processamento e na regulação das emoções, na memória e no interesse sexual.

O sistema límbico é constituído por um grupo de estruturas envolvidas no processamento e na regulação das emoções, na memória e no interesse sexual. Foi inicialmente descrito por James Papez, em 1937. O então denominado “circuito de Papez” era composto pelo hipocampo, pelo fórnice, pelos corpos mamilares, pelo núcleo anterior do tálamo e pelo giro do cíngulo; mais tarde, a amígdala, a área frontobasal anterior e o córtex orbitofrontal foram acrescentados. Constitui um importante sítio de ação das medicações psiquiátricas, por possuir sinapses de vários circuitos neuronais envolvidos nos transtornos psiquiátricos (noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, entre outros). Alterações no sistema límbico têm sido evidenciadas na maioria dos estudos de neuroimagem estrutural e funcional envolvendo pacientes com

transtornos psiquiátricos. As principais estruturas que compõem o sistema límbico serão descritas a seguir.

Amígdala: envolvida no processamento do medo e das emoções, no aprendizado, na recompensa e na resposta de fuga ou luta. Lesão nessa área pode levar a agressividade, irritabilidade, perda do controle emocional, disfunção da memória de curto prazo e dificuldade em reconhecer emoções. Sua disfunção já foi observada em diversos transtornos, entre eles: depressão, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático, demências, autismo e transtorno da personalidade *borderline*. Alterações estruturais e funcionais da amígdala foram observadas na esquizofrenia e no transtorno bipolar.

A amígdala está envolvida no processamento do medo e das emoções, no aprendizado, na recompensa e na resposta de fuga ou luta. Lesão nessa área pode levar a agressividade, irritabilidade, perda do controle emocional, disfunção da memória de curto prazo e dificuldade em reconhecer emoções.

Hipocampo: o hipocampo é, em essência, uma faixa curva de córtex primitivo (arquicórtex) localizada na porção medial do lobo temporal. Medial e inferiormente, o hipocampo é contíguo ao subículo, ao pré-subículo e ao parassubículo, repousando sobre o córtex entorrinal e o giro para-hipocampal. O termo “hipocampo” costuma ser utilizado para descrever o conjunto formado por duas regiões interligadas: o giro denteado e o hipocampo propriamente dito (“corno de Amon”, CA). Ambos apresentam uma organização interna trilaminada, composta por dois tipos de células principais: as células granulares do giro denteado e as células piramidais do CA, sendo estas divididas nos setores CA1, CA2 e CA3. Cada uma dessas regiões mantém um padrão organizado de conexões intrínsecas e extrínsecas, sendo a principal aferência para o hipocampo originada no córtex entorrinal. O hipocampo

apresenta como funções principais o armazenamento da memória recente, a formação da memória de longo prazo e a orientação espacial. A lesão dessa estrutura leva a prejuízo da memória e desorientação, sendo uma das primeiras estruturas acometidas na demência de Alzheimer (inclusive, a redução de seu volume é um dos marcadores mais precoces para o declínio cognitivo).

Giro do cíngulo: está relacionado ao processamento da dor, das emoções, da memória e da autorregulação. Lesão nessa área está associada a emoções inapropriadas, falta de medo, prejuízo da sensação de dor e prejuízo do aprendizado. Sua disfunção já foi observada no autismo, no transtorno bipolar, na depressão, no transtorno obsessivo-compulsivo, no transtorno de estresse pós-traumático e na esquizofrenia.

Hipotálamo: regula o comportamento e as atividades fisiológicas do organismo. Controla muitas funções autonômicas, como fome, sede, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e atividade sexual. Integra informação de diversas áreas em resposta a diversos estímulos, tais como a luz, que regula o ciclo circadiano. Os sintomas da lesão do hipotálamo podem estar relacionados a agressividade, estresse, hipotermia, hipersonia, letargia, automutilação, ganho ou perda de peso e aumento ou diminuição do desejo sexual. Sua disfunção já foi relacionada a depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtorno de estresse pós-traumático. Faz parte do chamado eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, atualmente bastante investigado pela estreita relação existente entre sintomas psiquiátricos e disfunções endócrinas.

NEUROTRANSMISSORES E VIAS

Dopamina

As principais vias dopaminérgicas têm origem sobretudo na área tegmentar ventral e na substância negra e se projetam para o córtex pré-frontal, o córtex frontal basal, o *nu-*

cleus acumbens, o núcleo estriado, o tálamo, o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo. As vias dopaminérgicas estão relacionadas à regulação dos movimentos, ao sistema de recompensa, à cognição, aos sintomas psicóticos e a outras funções (Fig. 1.2).

Noradrenalina

As vias noradrenérgicas têm origem principalmente na área tegmentar lateral, no tronco encefálico, e se projetam para os mesmos locais das dopaminérgicas, além do cerebelo e da medula espinal. Estão relacionadas com regulação do humor, vigília, cognição e outras funções (Fig. 1.3).

Serotonina

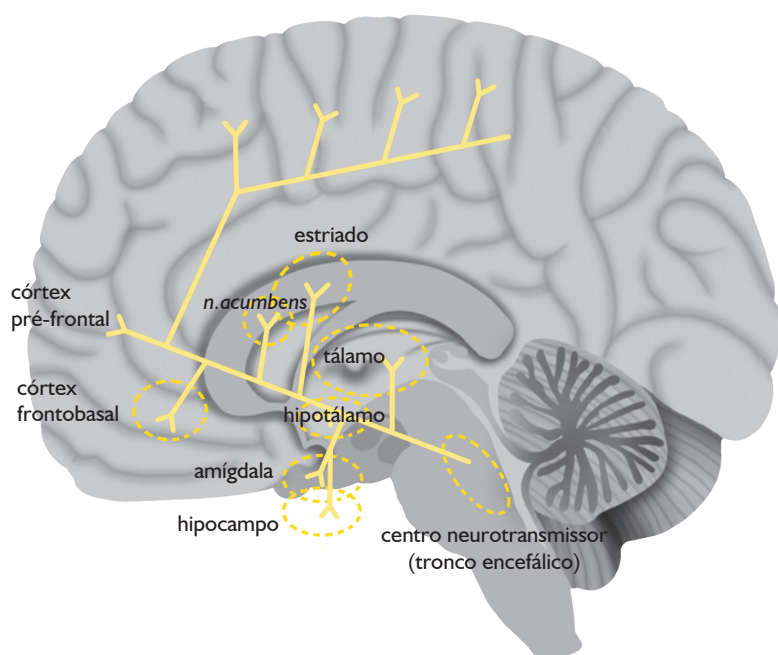
As vias serotoninérgicas têm origem nos núcleos da rafe, no tronco encefálico, e se projetam para os mesmos locais das vias noradrenérgicas. Estão relacionadas com a regulação do humor, da ansiedade, do sono e da dor (Fig. 1.4).

Acetilcolina

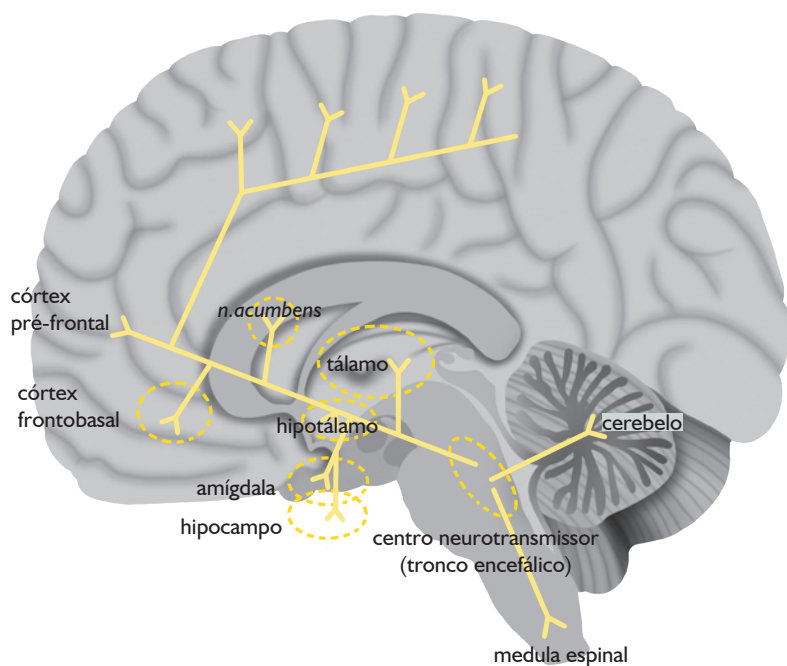
Os circuitos da acetilcolina têm origem no tronco encefálico, no núcleo estriado, no núcleo basal de Meynert, no núcleo septal medial e na banda diagonal de Broca (presente no córtex frontal basal). Projetam-se para o córtex pré-frontal, o córtex frontal basal, o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo, estando relacionados com a cognição, principalmente com a memória (Figs. 1.5 e 1.6).

Histamina

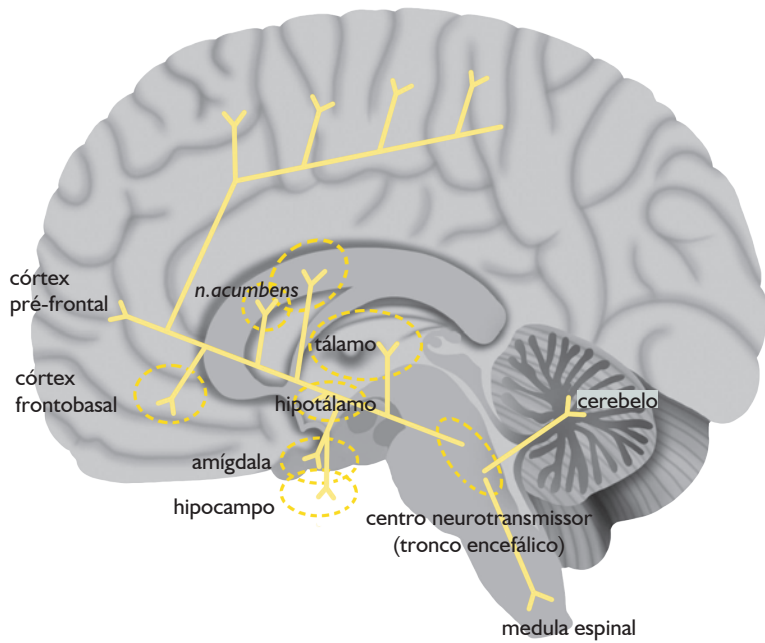
Os circuitos histamínicos têm origem no hipotálamo e se projetam para núcleos da base, para a região frontal, para a amígdala, para o hipocampo, para o tálamo e para a medula espinal. Estão relacionados com o despertar, o estado de vigília e o sono (Fig. 1.7).

**FIGURA 1.2**

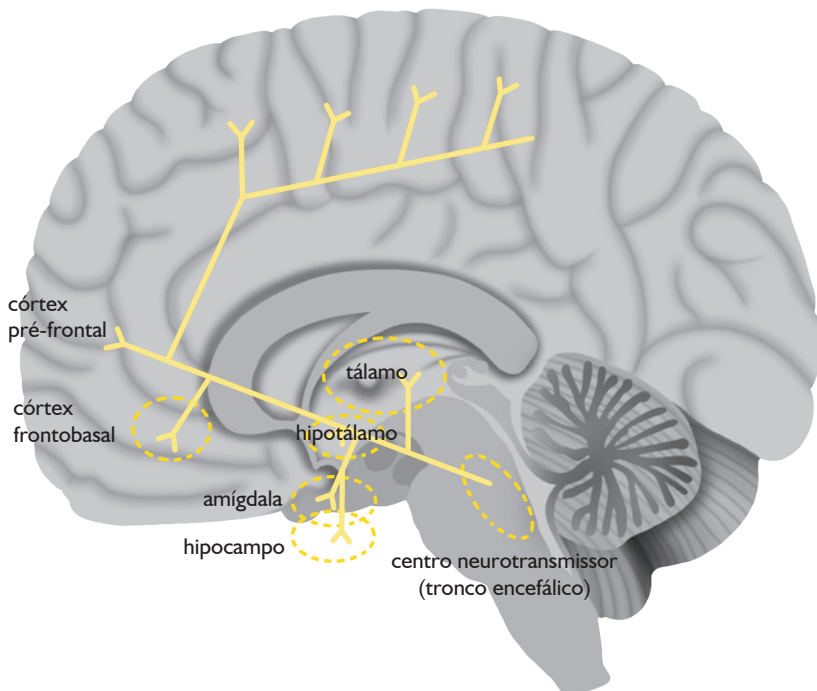
Principais projeções dopaminérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.3**

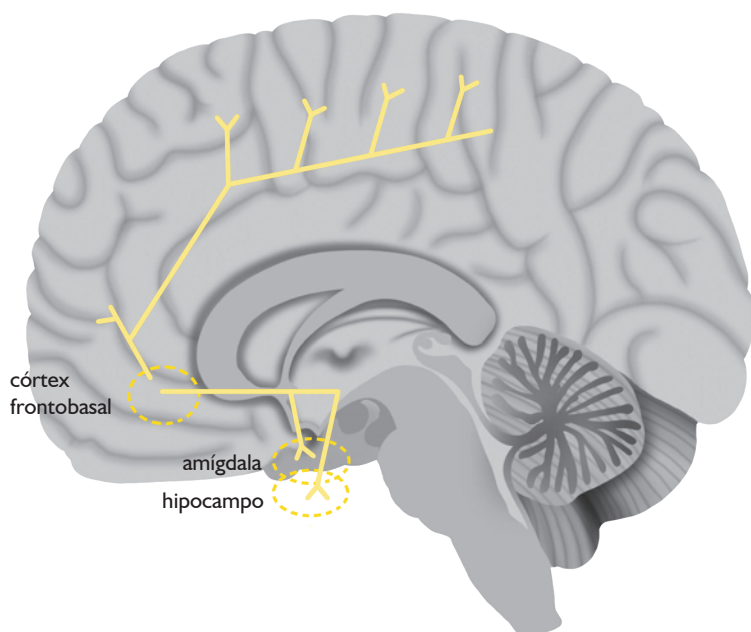
Principais projeções noradrenérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.4**

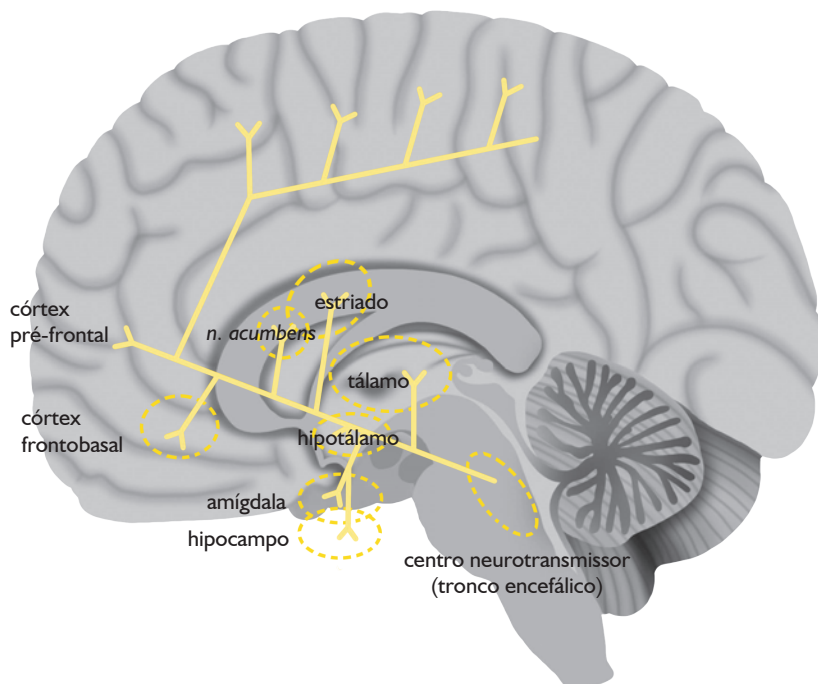
Principais projeções serotoninérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.5**

Principais projeções colinérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.6**

Projeções colinérgicas do córtex frontobasal.

**FIGURA 1.7**

Principais projeções histaminérgicas originadas no hipotálamo (núcleo tuberomamilar).

GABA

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, estando presente na maioria dos circuitos.

Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório presente no sistema nervoso central.

PRINCIPAIS CIRCUITOS ENVOLVIDOS NO COMPORTAMENTO

Circuitos corticocorticais

Os circuitos corticocorticais são os mais importantes para a regulação do comportamento e a cognição, pois processam as informações e promovem a interação dos demais circuitos neuronais.

Os circuitos corticocorticais são os mais importantes para a regulação do comportamento e a cognição, pois processam as informações e promovem a interação dos demais circuitos neuronais. Por meio desses circuitos, uma região cerebral pode influenciar a atividade

não só de outra, mas também, de forma indireta, de uma terceira região. Um exemplo é o circuito do córtex pré-frontal dorsolateral, que se conecta com a amígdala e o hipocampo por meio de conexões esparsas, mas tem influência indireta no funcionamento dessas estruturas pelo cíngulo anterior e pelo córtex orbitofrontal.

Circuito córtico-talâmico-estriado-cortical

O circuito córtico-talâmico-estriado-cortical (CTEC) permite que a informação seja enviada do córtex para estruturas inferiores. O córtex pré-frontal se projeta para o estriado e, depois, para o tálamo. Ambos, tálamo e

estriado, interagem apenas com áreas específicas do córtex. O estriado, por sua vez, apresenta conexões entre seus componentes e, posteriormente, se conecta ao tálamo. O tálamo retorna o estímulo à área em que se originou o estímulo no córtex pré-frontal. Exemplos de funções relacionadas:

- Circuito CTEC para funções executivas: córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) – estriado – tálamo – CPF DL
- Circuito CTEC para atenção: região dorsal do cíngulo anterior (RDCA) – estriado inferior – tálamo – RDCA
- Circuito CTEC para as emoções: região subgenual do cíngulo anterior (RSCA) – *nucleus acumbens* – tálamo – RSCA
- Circuito CTEC para a impulsividade: córtex orbitofrontal (COF) – caudado inferior – tálamo – COF

Esses circuitos iniciam e terminam em uma célula piramidal. Basicamente, seu funcionamento se deve a aferências inibitórias (mediadas pelo GABA) e eferências excitatórias (mediadas pelo glutamato). As eferências seguem uma distribuição topográfica, na qual as células piramidais das lâminas 1 e 2 se projetam para outras áreas do córtex; as células da lâmina 5, para o estriado e o tronco encefálico; e as células da lâmina 6, para o tálamo. Tanto o GABA como o glutamato exercem a função de regular o início ou o fim da atividade da célula piramidal (fenômeno liga-desliga). Entretanto, há outros neurotransmissores que regulam o tônus de seus circuitos, tais como a noradrenalina, a dopamina, a serotonina, a acetilcolina e a histamina. Esses neurotransmissores têm o papel de intensificar o sinal da eferência e, assim, evitam que a célula seja estimulada por outros estímulos provenientes de outras áreas. Ou seja, esses neurotransmissores auxiliam na seleção do estímulo.

Por sua vez, a liberação das monoaminas é regulada por transportadores pré-sinápticos e enzimas metabolizadoras. Essa regulação é responsável pela eficiência do processamento das informações. Tal dado

é de extrema importância, pois o funcionamento desses fatores é secundário aos mecanismos genéticos ambientais.

NEUROIMAGEM E AS CORRELAÇÕES COM OS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A hipótese de que os sintomas psiquiátricos ocorreriam como consequência das lesões de estruturas cerebrais relacionadas ao processamento emocional e cognitivo encontra subsídios em estudos com humanos, que têm demonstrado redução no volume cerebral em diferentes transtornos psiquiátricos.

A hipótese de que os sintomas psiquiátricos ocorreriam como consequência das lesões de estruturas cerebrais relacionadas ao processamento emocional e cognitivo encontra subsídios em estudos com humanos, que têm demonstrado redução no volume cerebral em diferentes transtornos psiquiátricos.

A busca de um substrato anatômico para os transtornos neuropsiquiátri-

cos avançou consideravelmente nas últimas duas décadas, graças à utilização de técnicas mais precisas e refinadas de neuroimagem. As técnicas de ressonância magnética estrutural (RMe), ressonância magnética funcional (RMf), tomografia por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e imagem dos tensores de difusão (DTI) têm se tornado ferramentas importantes para a compreensão da arquitetura e do funcionamento cerebral normal e patológico.

As técnicas de neuroimagem estrutural (RM e DTI) permitem, de uma maneira segura e não invasiva, a avaliação da integridade anatômica do cérebro como um todo e de estruturas específicas; o delineamento de histoarquitetura; a medida volumétrica de compartimentos (substância cinzenta, substância branca e líquido cerebrospinal); e a avaliação microestrutural da substância

branca e da integridade de tratos. Assim, a investigação de alterações neuroestruturais em doenças neuropsiquiátricas é uma das importantes linhas de pesquisa que têm por objetivo delimitar modelos fisiopatológicos para essas doenças. Em contrapartida, as técnicas de neuroimagem molecular (SPECT e PET) são um novo e prolífico paradigma de pesquisa em neurociências, permitindo medir *in vivo* proteínas cerebrais, como neurorreceptores, transportadores e enzimas. Por meio da junção entre a neurociência molecular e os estudos clínicos, a neuroimagem molecular permite um maior entendimento da fisiopatologia das doenças neuropsiquiátricas e colabora com o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e tratamentos farmacológicos mais eficazes.

Estudos utilizando técnicas de RMe têm evidenciado redução volumétrica do hipocampo, da amígdala e do giro parahipocampal, particularmente à esquerda, em pacientes com esquizofrenia quando comparados a controles saudáveis. Outros estudos observaram que essas reduções poderiam estar correlacionadas à gravidade das manifestações psicopatológicas. Pesquisas usando a técnica de espectroscopia por ressonância mag-

nética demonstraram menor concentração de N-acetil-aspartato, um marcador indireto de viabilidade neuronal, no córtex frontal e no hipocampo de pacientes esquizofrênicos. Da mesma forma, pesquisas utilizando a técnica de RM observaram diminuição do volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal, no hipocampo e na amígdala

Estudos utilizando técnicas de RMe têm evidenciado redução volumétrica do hipocampo, da amígdala e do giro parahipocampal, particularmente à esquerda, em pacientes com esquizofrenia quando comparados a controles saudáveis. Outros estudos observaram que essas reduções poderiam estar correlacionadas à gravidade das manifestações psicopatológicas.

la em pacientes com episódio depressivo em comparação com controles saudáveis, correlacionando os achados ao tempo de doença, à gravidade e ao número de episódios.

REFERÊNCIAS

- GIEDD, J. N. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, v. 2, n. 10 p. 861-863, 1999.
- GOGTAY, N. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America U S A*, v. 101, n. 21, p. 8174-8179, 2004.
- HARDAN, A. Y. et al. Magnetic resonance imaging study of the orbitofrontal cortex in autism. *Journal of Child Neurology*, v. 21, n. 10, p. 866-871, 2006.
- JACKOWSKI, A. P. et al. Neurostructural imaging findings in children with post-traumatic stress disorder: brief review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 63, n. 1, p. 1-8, 2009.
- JACOBSEN, L. K. et al. Childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, v. 39, p. 101-113, 1998.
- JARSKOG, L. F.; LIEBERMAN, J. A. et al. Neuroprotection in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, n. 9, p. 9, 2006.
- JERNIGAN, T. L. et al. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 114, p. 2037-2049, 1991.
- KOENINGS, M. et al. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, v. 201, n. 2, p. 239-243, 2009.
- LACERDA, A. L. et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, v. 55, n. 4, p. 353-358, 2004.
- LACERDA, A. L. et al. Morphology of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptomatology. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 31, n. 2, p. 510-516, 2007.
- LACERDA, A. L. T. et al. *Depressão: do neurônio ao funcionamento social*. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- MARSH, R. et al. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 47, n. 11, p. 1233-1251, 2008.
- MENESES, M. S. *Neuroanatomia aplicada*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- PAUS, T. et al. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, v. 9, n. 12, p. 947-957, 2008.
- PFEFFERBAUM, A. et al. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, v. 51, n. 9, p. 874-887, 1994.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SHAW, P. et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 14, p. 3586-3594, 2008.
- SOWELL, E. R. et al. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, v. 2, n. 10, p. 859-861, 1999.
- STAHL, S. M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
- THOMPSON, P. M. et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America U S A*, v. 98, n. 20, p. 11650-11655, 2001.

Neurofisiologia e neuroquímica

2

Nadja Schröder
Maria Noêmia Martins de Lima

O sistema nervoso central (SNC) tem a capacidade de integrar informações obtidas de diversas fontes externas e internas, desencadeando uma resposta comportamental por meio de circuitos neurais formados pelas células nervosas. Compreender as propriedades sinalizadoras das células nervosas é, portanto, essencial para o entendimento das bases biológicas do comportamento, bem como de suas formas patológicas.

As células nervosas comunicam-se por meio de estruturas altamente especializadas, as sinapses. As sinapses podem ser tanto

As sinapses podem ser tanto de natureza química quanto elétrica. Em uma sinapse elétrica, as células pré e pós-sinápticas são conectadas por canais iônicos, os quais permitem o fluxo direto de corrente de uma célula para a outra.

Em uma sinapse química, a excitação da célula pré-sináptica leva à liberação de uma substância química, conhecida como neurotransmissor, na fenda sináptica.

de natureza química quanto elétrica. Em uma *sinapse elétrica*, as células pré e pós-sinápticas são conectadas por canais iônicos, os quais permitem o fluxo direto de corrente de uma célula para a outra. Esse tipo de sinapse representa uma minoria entre as sinapses encontradas no SNC, sendo importante para a sincronização da atividade elétrica de determinados grupos de neurônios.

Em uma *sinapse química*, a excitação da célula pré-sináptica leva à liberação de uma

substância química, conhecida como *neurotransmissor*, na fenda sináptica. Os neurotransmissores são sintetizados e armazenados em vesículas sinápticas na célula pré-sináptica. A despolarização da membrana da célula pré-sináptica provoca a abertura de canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem. A elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} é o sinal que causa a liberação dos neurotransmissores a partir das vesículas sinápticas. As vesículas liberam seus conteúdos na fenda sináptica por um processo denominado *exocitose*, no qual a membrana da vesícula funde-se à membrana pré-sináptica, permitindo que o conteúdo das vesículas extravase na fenda sináptica. A membrana vesicular é posteriormente recuperada por um processo de *endocitose*, no qual a vesícula é reciclada e recarregada com neurotransmissor.

A célula pós-sináptica, por sua vez, possui *receptores* para o neurotransmissor, e a ativação desses receptores produz algum tipo de alteração na célula pós-sináptica.

Os receptores para neurotransmissores podem ser de natureza *ionotrópica* ou *metabotrópica*. Os receptores ionotrópicos possuem um canal iônico em sua estrutura. A ligação do neurotransmissor abre o canal iônico associado, provocando alterações rápidas no potencial elétrico pós-sináptico. Os receptores metabotrópicos, também conhecidos como receptores acoplados à proteína G, provocam a ativação de uma cascata enzimática, que resulta na alteração da concentra-

Os receptores para neurotransmissores podem ser de natureza ionotrópica ou metabotrópica.

ção de um segundo mensageiro, o qual pode continuar a cascata, ativando outra enzima, ou afetar diretamente a função de um canal ou até mesmo a taxa de transcrição gênica. Portanto, os receptores metabotrópicos podem afetar a função celular, e, embora frequentemente levem mais tempo para produ-

zir um efeito, os resultados duram mais do que aqueles produzidos pelos receptores ionotrópicos. A Figura 2.1 apresenta de forma esquemática os principais eventos envolvidos em uma sinapse química.

Existem determinados critérios que devem ser atendidos para que uma substân-

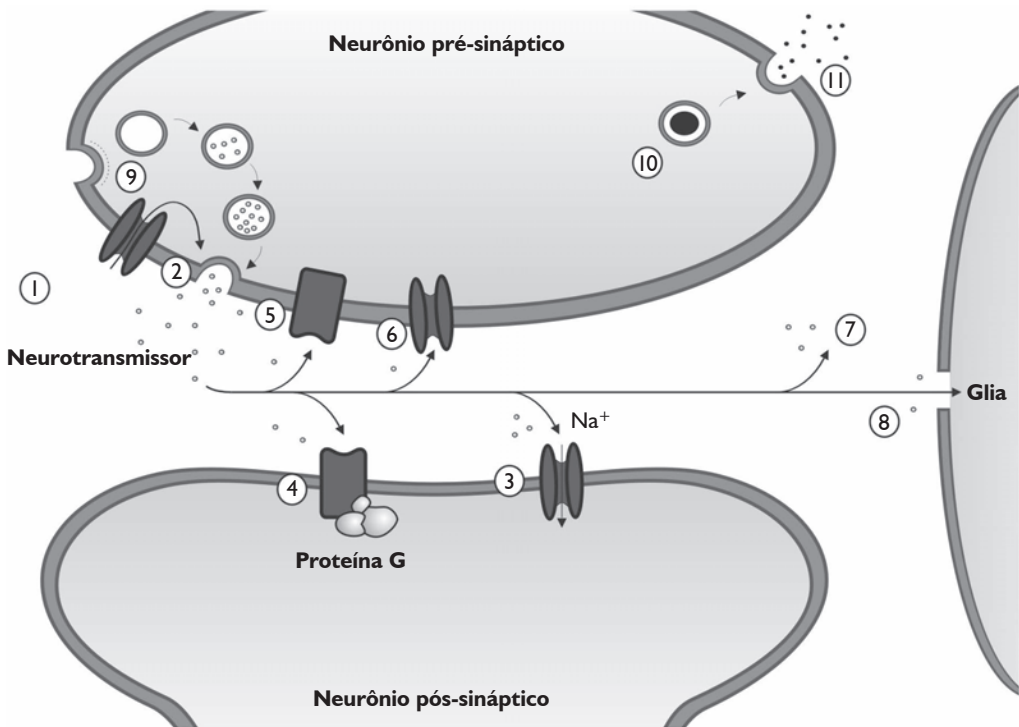


FIGURA 2.1

A sinapse química.

(1) A despolarização abre os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem na célula pré-sináptica. O influxo de Ca^{2+} e o conseqüente aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} nas zonas ativas da membrana desencadeia a (2) exocitose das vesículas sinápticas que armazenam o neurotransmissor. O neurotransmissor liberado interage com receptores (3) ionotrópicos ou (4) metabotrópicos na membrana da célula pós-sináptica. (5) Os receptores dos neurotransmissores, também presentes na membrana da célula pré-sináptica, podem tanto inibir como facilitar a exocitose em uma despolarização subsequente. O neurotransmissor liberado é inativado por meio da recaptação dentro do terminal sináptico via: (6) proteína de transporte sensível ao gradiente de Na^+ (p. ex., dopamina, glutamato e GABA); (7) degradação enzimática (p. ex., acetilcolina e peptídeos); ou (8) captação e metabolização pelas células da glia (p. ex., glutamato). (9) A membrana da vesícula sináptica é reciclada por meio da endocitose. Neuropeptídeos são estocados em (10) grânulos secretórios dentro do terminal nervoso, sendo liberados a partir de (11) outros pontos que não a zona ativa.

Fonte: Adaptada de Holz e Fisher (2005).

cia seja caracterizada como um neurotransmissor:

1. Deve ser sintetizada no neurônio pré-sináptico.
2. Deve produzir uma resposta pós-sináptica.
3. A aplicação exógena da substância ou de seus agonistas farmacológicos deve mimetizar os efeitos da transmissão sináptica.
4. Deve possuir sítios de ação definidos (proteínas receptoras).
5. Deve possuir um mecanismo para terminação da sua ação.

Existem dois mecanismos básicos por meio dos quais a ação dos neurotransmissores é terminada:

1. a degradação enzimática que ocorre na fenda sináptica;
2. a recaptação que se dá pelas proteínas transportadoras de alta afinidade, normalmente encontradas na membrana pré-sináptica, que realizam a recaptação do neurotransmissor, sendo esse o mecanismo mais comum de terminação da ação de neurotransmissores no SNC.

Após a recaptação, o neurotransmissor pode ser degradado ou reutilizado para nova síntese de neurotransmissores dentro do neurônio.

Os neurotransmissores podem ser classificados, de acordo com sua estrutura química, em duas classes principais: *pequenas moléculas transmissoras* e *neuropeptídeos*. As pequenas moléculas transmissoras incluem os aminoácidos neurotransmissores: glutamato, GABA (ácido γ -aminobutírico) e glicina; as catecolaminas: dopamina, noradrenalina e adrenalina; as indolaminas: serotonina e histamina; e a acetilcolina. Os neuropeptídeos representam uma grande família de neurotransmissores que modulam a transmissão sináptica e são armazenados em grandes vesículas densas. Os neuropeptídeos exercem ação modulatória e costumam ser coliberados com as pequenas moléculas

transmissoras pelo mesmo neurônio pré-sináptico. Mais recentemente, purinas, nucleotídeos da purina (ATP) e nucleosídeos (adenosina) foram identificados como neuromoduladores, tanto no SNC como no sistema nervoso periférico, constituindo o sistema purinérgico.

A seguir, serão discutidas as características, as funções e a importância clínica dos principais neurotransmissores.

AMINOÁCIDOS NEUROTRANSMISSORES

Glutamato

No início dos anos 1950, a descrição da elevada concentração de ácido L-glutâmico ou de sua forma aniônica, o L-glutamato, livres no encéfalo deu início à considerável especulação sobre seu papel na função do SNC. Em 1959, Hayashi descobriu que o L-glutamato causava convulsões e propôs que ele poderia ser um neurotransmissor central. Em 1959, Curtis, Phillis e Watkins mostraram que o L-glutamato despolarizava e excitava neurônios centrais, ação esperada de um neurotransmissor excitatório; entretanto, vários aspectos da ação do glutamato pareciam argumentar contra uma função neurotransmissora. Essa visão negativa prevaleceu por mais 20 anos. Nas últimas três décadas, muitas pesquisas revelaram uma grande variedade de subtipos de receptores glutamatérgicos, desempenhando as mais variadas funções na transmissão sináptica excitatória. Sendo assim, hoje, o aminoácido L-glutamato é reconhecido como o principal neurotransmissor excitatório no SNC. O glutamato é um aminoácido não essencial que não cruza a barreira hematoencefálica, sendo, portanto, sintetizado no SNC a partir da glicose e de uma variedade de outros precursores. A maior fração do glutamato liberado dos terminais nervosos é captada por células gliais, nas quais é convertido em glutamina. A glutamina é, então, transportada de volta aos terminais nervosos, nos quais é utilizada para a ressíntese de gluta-

mato e GABA. Esse aminoácido excitatório exerce suas ações por meio da ativação de receptores ionotrópicos do tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico), NMDA (N-metil-D-aspartato) e cainato, os quais receberam essa nomenclatura devido a suas afinidades por agonistas seletivos e por receptores gluta-

A ativação de receptores glutamatérgicos ionotrópicos produz respostas pós-sinápticas excitatórias.

matérgicos metabotrópicos (mGlu). A ativação de receptores glutamatérgicos ionotrópicos produz respostas pós-sinápticas excitatórias.

Os receptores glutamatérgicos do tipo AMPA encontram-se amplamente distribuídos no SNC e são compostos de uma família que apresenta quatro subunidades (GluR₁₋₄), as quais são produtos de quatro genes independentes e se associam como tetrâmeros heteroméricos. O fluxo de correntes iônicas por meio dos receptores AMPA que contêm a subunidade GluR₂ costuma ser representado pela entrada de Na⁺ da porção extracelular para o compartimento intracelular, e esses receptores apresentam uma baixíssima permeabilidade ao íon Ca²⁺. Entretanto, receptores AMPA que não contêm a subunidade GluR₂ são de 3 a 5 vezes mais permeáveis a Ca²⁺ do que aos íons monovalentes.

A família de subunidades que formam os receptores NMDA é composta por sete subunidades, NR₁, NR_{2A-D} e NR_{3A-B}, as quais são produtos de genes independentes. Os receptores NMDA são os únicos, entre todos os receptores para neurotransmissores conhecidos, que necessitam de dois agonistas diferentes para sua ativação. Além do sítio de ligação para glutamato, encontrado na subunidade NR₂, a ligação da glicina, cujo sítio encontra-se na subunidade NR₁, parece ser essencial para a ativação do receptor. Cabe ressaltar que o sítio de ligação para glicina no receptor NMDA é farmacologicamente distinto do clássico receptor de glicina inibitório. Além disso, os receptores NMDA apresentam dependência de voltagem: a ligação do glutamato sozinha não é suficiente para

causar a abertura desse canal, devido a um bloqueio deste pelo íon Mg²⁺. Se a membrana estiver despolarizada por um período de tempo suficiente, o Mg²⁺ sai do poro do canal, desbloqueando-o e permitindo a entrada de Na⁺ e Ca²⁺ na célula. O influxo de Ca²⁺ nesse canal parece ser o mais importante mediador de seus efeitos. A elevação da concentração intracelular de Ca²⁺ leva à ativação de uma variedade de enzimas. Assim, a entrada de Ca²⁺ mediada pelo receptor NMDA tem sido implicada em muitas formas de plasticidade sináptica, como a potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*). A LTP e a LTD são formas de plasticidade siná-

A entrada de Ca²⁺ mediada pelo receptor NMDA tem sido implicada em muitas formas de plasticidade sináptica, como a potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*).

pticas que têm sido amplamente associadas a diversos tipos de aprendizado e memória em estudos comportamentais em animais. Desde a década de 1980, experimentos *in vivo* com animais demonstraram o papel essencial desempenhado pelo receptor NMDA para o aprendizado e a memória.

O receptor glutamatérgico do tipo NMDA também está relacionado com um fenômeno conhecido como excitotoxicidade, o qual tem sido reconhecido como mecanismo de dano ao SNC em condições como a isquemia, a epilepsia e o traumatismo crânioencefálico. A excitotoxicidade envolve uma superativação de receptores NMDA. A hipótese clássica de excitotoxicidade propõe que o influxo de Ca²⁺ devido à estimulação excessiva dos receptores NMDA por glutamato leva à ativação de enzimas que degradam proteínas, membranas e ácidos nucleicos.

Receptores glutamatérgicos do tipo cainato são compostos por cinco famílias (GluK₁₋₅) de subunidades clonadas e que se

associam em diferentes combinações tetraméricas, possivelmente tanto homoméricas quanto heteroméricas, para formar receptores funcionais. Quando comparados a outros receptores glutamatérgicos, percebe-se que houve um retardo no progresso do entendimento das funções do tipo cainato, sobretudo em razão da falta de ferramentas farmacológicas específicas. Mais recentemente, o desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos, bem como de animais *knockout* para receptores do tipo cainato, tem permitido a caracterização da função desses receptores em uma variedade de funções fisiológicas. Estudos funcionais sugerem que eles desempenhem uma função modulatória na transmissão sináptica e, provavelmente, não representem o alvo pós-sináptico mais importante do glutamato liberado, como é o caso dos receptores AMPA e NMDA. Por ter esse papel modulatório, os receptores cainato representariam um atrativo-alvo terapêutico. O potencial de antagonistas desses receptores como anticonvulsivantes e neuroprotetores foi indicado com base em observações de que o ácido cáinico induz convulsões e neurotoxicidade. Do mesmo modo, devido ao fato de esse ácido ativar nociceptores, os antagonistas de receptores de cainato apresentam um potencial como analgésicos.

Até hoje, oito membros da família de receptores glutamatérgicos metabotrópicos acoplados à proteína G foram identificados (mGluR₁₋₈), os quais foram divididos em três grupos: grupo I (mGluR_{1, 5}), grupo II (mGluR_{2, 3}) e grupo III (mGluR_{4, 6, 7, 8}), com base em sua homologia estrutural, no acoplamento a cascatas de segundos mensageiros e em suas propriedades farmacológicas. O grupo I é predominantemente acoplado à fosfolipase C, via G_q/G₁₁, enquanto os grupos II e III são acoplados à inibição da atividade da adenilato ciclase via G_i/G_o. Ainda que os membros da família mGluR possam mediar a transmissão sináptica por meio da ativação de potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos, eles, em geral, exercem um papel modulatório, regulando a excitabilidade neuronal, a transmissão simpática

e a plasticidade neural. A sinalização mediada por mGluR é alcançada tanto pela ativação das cascatas intracelulares de segundos mensageiros e pela subsequente regulação de efetores como pela ação direta das subunidades βγ da proteína G heterotrimérica, como, por exemplo, da modulação da atividade de canais iônicos.

GABA (ácido γ-aminobutírico) e glicina

O GABA e a glicina são os dois principais neurotransmissores inibitórios. Ambos possuem receptores ionotrópicos permeáveis ao íon cloreto (Cl⁻).

Assim como o glutamato, o GABA foi identificado no SNC nos anos 1950. Hoje, sabe-se que pelo menos um terço das sinapses no SNC são GABAérgicas, sendo comumente encontradas em interneurônios de circuitos locais, embora as células de Purkinje do cerebelo representem um exemplo de neurônios de projeção GABAérgica.

A enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD) é encontrada exclusivamente em neurônios GABAérgicos e catalisa a conversão do glutamato em GABA. Um dos cofatores da GAD é o piridoxal fosfato. Uma vez que este é sintetizado a partir da vitamina B₆, a deficiência dessa vitamina pode levar à diminuição na síntese do GABA e, conseqüentemente, à perda da inibição sináptica, podendo provocar convulsões que, em alguns casos, como em crianças, podem ser fatais. O mecanismo de remoção do GABA é semelhante ao do glutamato: tanto neurônios como células da glia contêm transportadores de alta afinidade que medeiam a recaptação do GABA. A maior parte do GABA recaptado é convertida em succinato, o qual é subsequentemente metabolizado pelo ciclo de Krebs.

O GABA e a glicina são os dois principais neurotransmissores inibitórios. Ambos possuem receptores ionotrópicos permeáveis ao íon cloreto (Cl⁻).

Os potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs) no cérebro são mediados, sobretudo, por receptores GABAérgicos. Várias classes desses receptores foram identificadas: os do tipo GABA_A são receptores ionotrópicos e formam canais seletivos ao Cl⁻, que medeiam a inibição sináptica rápida no cérebro; os do tipo GABA_B são receptores metabotrópicos, tendem a ser de ação mais lenta e desempenham um papel modulatório, sendo, em geral, encontrados em terminais pré-sinápticos, nos quais inibem a liberação de transmissores. Os receptores GABA_A são membros da superfamília do receptor nicotínico da acetilcolina. O complexo receptor-canal GABA_A é composto de uma mistura de cinco subunidades das famílias α , β , γ e ρ . Isso dá origem a receptores com propriedades variadas, dependendo da composição específica de subunidades do receptor. A subunidade α possui um sítio de ligação para benzodiazepínicos. As ações clínicas dos benzodiazepínicos, junto com outras duas classes

As ações clínicas dos benzodiazepínicos, junto com outras duas classes de fármacos depressores do SNC (os barbitúricos e os esteroides anestésicos), parecem estar relacionadas com sua habilidade de ligarem-se aos receptores GABA_A, aumentando as correntes por meio do receptor.

de fármacos depressores do SNC (os barbitúricos e os esteroides anestésicos), parecem estar relacionadas com sua habilidade de ligarem-se aos receptores GABA_A, aumentando as correntes por meio do receptor. Os canais individuais GABA_A não permanecem continuamente abertos na presença de GABA. Em vez disso, abrem-se e fecham-se com frequência. Os benzodiazepínicos aumentam a corrente GABAérgica por aumentarem a frequência das aberturas do canal, sem alterar o tempo de abertura ou a condutância. Os barbitúricos prolongam o tempo de abertura do canal sem alterar a frequência de aberturas ou a condutância. Os esteroides, como a androsterona e a pregnenolona, aumentam o tempo e a frequência das aberturas.

Independentemente dos diferentes mecanismos de ação, cada um desses fármacos aumenta a transmissão GABAérgica, a qual é responsável pelas propriedades anticonvulsivantes compartilhadas pelas três classes. Também foi demonstrado que anestésicos gerais, bem como o álcool, agem por meio da ligação ao receptor GABA_A.

A distribuição do aminoácido glicina no SNC é mais localizada do que a do GABA. Cerca da metade das sinapses inibitórias na medula espinal utiliza a glicina; as demais utilizam o GABA. A glicina é sintetizada a partir da serina pela isoforma mitocondrial da enzima hidroximetiltransferase. Uma vez liberada pela célula pré-sináptica, a glicina é rapidamente removida da fenda sináptica por transportadores de membrana específicos. As alterações clínicas mais comuns envolvendo a glicina ocorrem apenas quando sua liberação pelos terminais sinápticos é inibida pela toxina tetânica ou quando há bloqueio de receptores para glicina pela estricnina, alterando o equilíbrio excitatório-inibitório entre grandes populações de neurônios.

CATECOLAMINAS

A classe das catecolaminas compreende os seguintes neurotransmissores: dopamina (DA), noradrenalina (NE) e adrenalina. A via sintética das catecolaminas envolve a enzima tirosina hidroxilase, encontrada em todos os neurônios catecolaminérgicos. Essa enzima catalisa a adição de um radical hidroxila à molécula do aminoácido tirosina, formando o 3,4-di-hidroxi-l-fenilalanina (L-DOPA). A enzima DOPA decarboxilase é responsável pela remoção do grupo carboxil do DOPA, formando a DA. Ela também é capaz de promover a decarboxilação do 5-hidroxitriptofano, o precursor da serotonina. Sendo as-

A classe das catecolaminas compreende os seguintes neurotransmissores: dopamina (DA), noradrenalina (NE) e adrenalina.

sim, é amplamente distribuída no organismo, sendo encontrada tanto em neurônios catecolaminérgicos como serotoninérgicos. Em neurônios dopaminérgicos, essa enzima completa o passo final da via biossintética. Em neurônios que sintetizam NE ou adrenalina, a enzima dopamina β-hidroxilase catalisa o próximo passo da via biossintética, responsável pela adição de um grupo hidroxila ao carbono β da cadeia lateral da DA, formando a NE. Nas células produtoras de adrenalina, o passo final da via é catalisado pela enzima feniletanolamina *N*-metiltransferase, a responsável pela adição de um grupamento metila ao nitrogênio da NE. A conversão de tirosina em L-DOPA e de L-DOPA em DA ocorre no citosol, em que a DA é armazenada em vesículas. Em neurônios produtores de NE, o passo final de β hidroxilação ocorre dentro das vesículas. Na glândula adrenal, a NE é *N*-metilada pela feniletanolamina *N*-metiltransferase no citoplasma. A adrenalina é, então, transportada de volta aos grânulos cromaffínicos para armazenamento. A Figura 2.2 apresenta, de forma esquemática, a síntese das catecolaminas a partir da tirosina.

A monoaminoxidase (MAO) e a catecol-*O*-metiltransferase (COMT) são enzimas intracelulares responsáveis pela inativação das catecolaminas. A MAO é encontrada tanto em neurônios como na glia, enquanto a COMT é encontrada na glia e no plasma. Uma vez que, no SNC, essas enzimas são intracelulares, elas desempenham um papel secundário na terminação da ação das catecolaminas, a qual é atingida, sobretudo, pela recaptação desses neurotransmissores por sistemas de transportadores específicos.

O transporte das catecolaminas pode ser inibido seletivamente pelos antidepressivos tricíclicos e pela cocaína.

O transporte das catecolaminas pode ser inibido seletivamente pelos antidepressivos tricíclicos e pela cocaína.

As catecolaminas desempenham funções em uma grande variedade de sistemas no SNC e no sistema nervoso periférico.

Existem dois principais sistemas dopaminérgicos no encéfalo. Um deles, o sistema tuberoinfundibular, que se origina no hipotálamo, inibe a secreção de prolactina (hormônio que promove a lactação) pela glândula hipófise. O segundo origina-se de grupamentos de células que se estendem por todo o mesencéfalo ventral, imediatamente adjacentes aos pedúnculos cerebrais, em

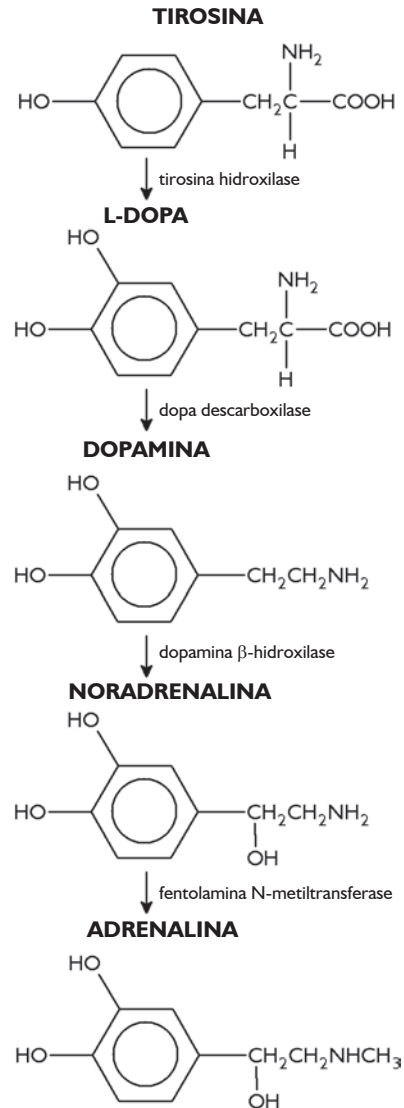


FIGURA 2.2

Síntese das catecolaminas a partir da tirosina.

formato de W. Os grupamentos de células que constituem as porções laterais do W, formando a substância negra, projetam-se para o núcleo caudado (que está interconectado com o córtex pré-frontal) e para o putame (que está interconectado com os córtices motor e pré-motor), os quais são referidos em conjunto como estriado. As células que constituem a porção central do W, diretamente acima da fossa interpeduncular, a área tegumental ventral, projetam-se para o *nucleus acumbens* e para várias estruturas do sistema límbico interconectadas com ele (o sistema mesolímbico) e para o córtex cerebral (sistema mesocortical). De uma forma

A DA age na circuitaria dos gânglios da base, do sistema límbico e do córtex, afetando o humor, as vias de recompensa, a cognição e o movimento.

geral, pode-se dizer que a DA age na circuitaria dos gânglios da base, do sistema límbico e do córtex, afetando o humor, as vias de recompensa, a cognição e o movimento. Na doença de Parkinson, a de-

generação da via dopaminérgica nigroestriatal leva à depleção de DA no estriado, a qual está relacionada com os sintomas motores característicos da doença. A maioria das projeções noradrenérgicas ao cérebro origina-se em um núcleo compacto no tegumento pontino lateral, o *locus ceruleus*, localizado no aspecto lateral do quarto ventrículo. Esse núcleo projeta difusamente para todas as partes do cérebro, exceto o estriado dorsal. Axônios originados no *locus ceruleus* também apresentam projeções para a medula espinal e para o cerebelo. É mais difícil, portanto, delinear-se subsistemas dentro desse sistema do que no sistema dopaminérgico. Além disso, a NE é o neurotransmissor da divisão simpática do sistema nervoso autônomo.

Os receptores dopaminérgicos são do tipo metabotrópicos, acoplados às proteínas G. São divididos em duas famílias: a família D₁, que compreende os receptores D₁ e D₅; e a família D₂, que compreende os receptores D₂, D₃ e D₄. A caracterização das duas famílias foi feita inicialmente por cri-

térios bioquímicos e farmacológicos. Os receptores D₁ estão acoplados à estimulação da atividade da adenilato ciclase, enquanto os receptores D₂ inibem a atividade dessa enzima. Os fármacos neurolépticos típicos apresentam afinidade

por receptores do tipo D₂, levando à hipótese de que os transtornos psicóticos resultam da superestimulação desses receptores. A utilização de neurolépticos por longos períodos pode levar a um aumento da densidade de receptores D₂ estriatais e ao aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais, os quais incluem síndromes parkinsonianas e discinesias.

A NE e a adrenalina agem em receptores do tipo α e β -adrenérgicos. Distintos subtipos de receptores α e β -adrenérgicos foram caracterizados. A família de receptores α_1 -adrenérgicos é principalmente excitatória e pós-sináptica. Os receptores α_1 -adrenérgicos são acoplados à fosfolipase C e à via de segundos mensageiros do fosfoinositol por meio de proteínas Gq. No SNC, os receptores α_1 -adrenérgicos são encontrados tanto em neurônios como em células gliais, estando envolvidos no controle motor, no aprendizado e na memória, bem como no medo. Além disso, também se sabe que os neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* de-

Os fármacos neurolépticos típicos apresentam afinidade por receptores do tipo D₂, levando à hipótese de que os transtornos psicóticos resultam da superestimulação desses receptores.

No SNC, os receptores α_1 -adrenérgicos são encontrados tanto em neurônios como em células gliais, estando envolvidos no controle motor, no aprendizado e na memória, bem como no medo. Além disso, também se sabe que os neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* desempenham funções no controle das flutuações de atenção e atividade dependentes do ritmo circadiano.

semprenham funções no controle das flutuações de atenção e atividade dependentes do ritmo circadiano. A família de receptores α_2 -adrenérgicos inclui os subtipos α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , os quais são localizados tanto nas terminações pré como pós-sinápticas. Os receptores α_2 -adrenérgicos estão acoplados à adenilato ciclase por meio das proteínas $G_{i/o}$, alterando a concentração do segundo mensageiro AMP cíclico. Os receptores α_{2A} -adrenérgicos estão relacionados a diversos efeitos, incluindo analgesia, hipotermia, sedação e controle da atividade noradrenérgica. Os receptores α_{2B} -adrenérgicos medeiam a contração vascular. Ainda que o papel dos receptores α_{2C} -adrenérgicos seja menos entendido, parece que eles participam do comportamento motor, do humor e de processos mnemônicos. Os receptores β -adrenérgicos incluem os subtipos β_1 , β_2 , e β_3 e estão acoplados à adenilato ciclase via proteína G. A estimulação dos receptores β_1 -adrenérgicos aumenta a frequência e a contratilidade cardíaca. A estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos, os quais estão localizados em músculos lisos, causa vasodilatação e relaxamento brônquico. Esses subtipos de receptores também são encontrados no cérebro, mas suas funções são bem menos definidas. Medicações que bloqueiam os receptores β -adrenérgicos costumam ser usadas no tratamento de uma variedade de condições, incluindo hipertensão, enxaqueca e ansiedade.

INDOLAMINAS

Serotonina

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), faz parte da classe das indolaminas e foi purificada, cristalizada e chamada de serotonina em 1948. O nome foi derivado do fato de que a substância era “produzida” no soro (*serum*) e provocava aumento do tônus vascular (tonina). Mais tarde, níveis detectáveis de serotonina foram encontrados em cérebros de cães, coelhos e ratos. A descoberta da serotonina no cérebro recebeu um significado muito maior a partir da caracte-

rização das propriedades do ácido lisérgico (LSD). Rapidamente, o fragmento triptamina encontrado na estrutura química do LSD foi relacionado com a estrutura da serotonina. Nesse contexto, foi proposto que “os transtornos mentais causados pelo LSD deveriam ser atribuídos a uma interferência com as ações da serotonina no cérebro”. É importante ressaltar que, no final dos anos 1950, ainda era considerada uma questão controversa se doenças mentais, como a esquizofrenia, apresentavam alguma relação com a química cerebral ou mesmo se tinham alguma base biológica. Ainda que não se soubesse se os efeitos do LSD estavam relacionados como o bloqueio ou com a mimetização dos efeitos da serotonina, esses achados tiveram grande importância no entendimento de que as doenças psiquiátricas ou alterações comportamentais poderiam estar relacionadas a distúrbios químicos cerebrais. Hoje, sabe-se que a serotonina desempenha um importante papel no funcionamento cerebral normal, participando de diversas funções, que incluem modulação dos estados de humor, fome, sexo, sono, memória, emoção, ansiedade, efeitos endócrinos, entre outras. A serotonina tem sido implicada na fisiopatologia de doenças psiquiátricas como depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos da alimentação, bem como em dependências químicas. Além disso, também tem sido relacionada com a fisiopatologia da enxaqueca.

A serotonina é sintetizada a partir de dois passos enzimáticos. Primeiramente, ocorre a hidroxilação do anel aromático do aminoácido essencial triptofano, catalisada pela enzima triptofano hidroxilase. Existem

A serotonina tem sido implicada na fisiopatologia de doenças psiquiátricas como depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos da alimentação, bem como em dependências químicas. Além disso, também tem sido relacionada com a fisiopatologia da enxaqueca.

duas isoformas dessa enzima, a triptofano hidroxilase 1, não neuronal, e a triptofano hidroxilase 2, neuronal. Essa reação constitui o passo limitante da síntese da serotonina. Em seguida, ocorre a descarboxilação da cadeia lateral pela descarboxilase de aminoácido aromático. No encéfalo, a serotonina é produzida nos terminais axonais e armazenada em vesículas. A Figura 2.3 apresenta de forma esquemática a síntese da serotonina a partir do triptofano.

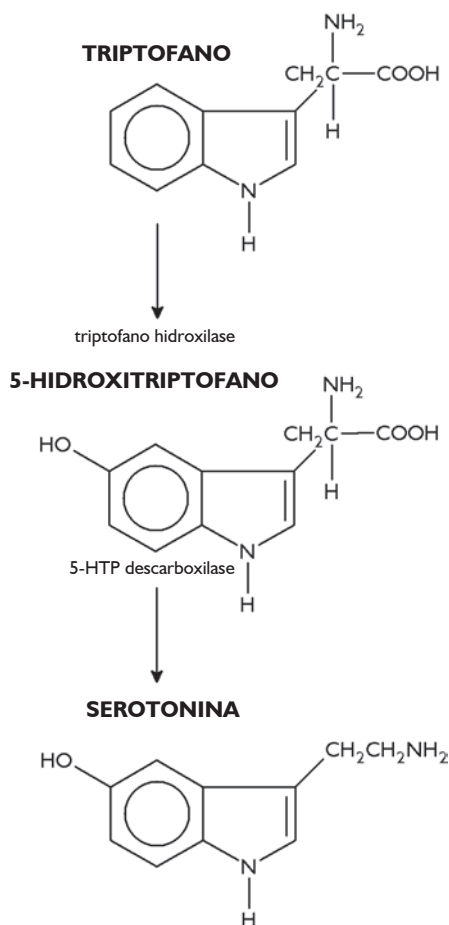


FIGURA 2.3

Síntese da serotonina a partir do triptofano.

A terminação da ação da serotonina se dá por recaptação por meio de transportadores de serotonina localizados na membrana dos neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina têm sido usados como fármacos de primeira linha no tratamento da depressão. A principal rota de degradação metabólica da serotonina é a deaminação da cadeia lateral pela MAO, sobretudo pela isoforma MAO-A, produzindo o ácido 5-hidróxi-indol acético (5-HIAA).

As projeções serotoninérgicas originam-se em uma série de núcleos compactos, conhecidos como núcleos da rafe, que estão localizados na linha média do tegumento do tronco cerebral. Os núcleos da rafe dorsais projetam para todas as estruturas do cérebro, incluindo: tálamo, hipotálamo, formação hipocampal, amígdala, estriado, córtex cerebral e cerebelo. Os núcleos da rafe caudais apresentam projeções descendentes à medula espinal.

A ampla distribuição dos receptores de serotonina no corpo humano permite seu papel multifuncional em vários sistemas fisiológicos. A família de receptores de serotonina é maior do que qualquer outra família de receptores de neurotransmissores acoplados às proteínas G: existem 13 genes distintos que a codificam. Além destes, ainda existe um receptor ionotrópico, o receptor 5-HT₃. Os receptores serotoninérgicos são agrupados em sete famílias principais, designadas 5-HT₁₋₇, de acordo com sua estrutura, via de sinalização e farmacologia. Muitas delas possuem múltiplos subtipos e estão presentes no encéfalo.

As famílias 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄ têm sido amplamente estudadas. Portanto, suas propriedades funcionais são melhor compreendidas do que as dos demais receptores serotoninérgicos. Os receptores 5-HT₁ são localizados em neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos, bem como em neurônios não serotoninérgicos pós-sinápticos em diversas áreas limbocorticais. Os receptores 5-HT_{2B} estão localizados predominantemente no coração e no fundo do

estômago, enquanto os receptores 5-HT_{2C} são expressos de modo amplo no SNC, no qual se acredita que desempenhem um papel importante na regulação da excitabilidade neuronal. Devido a sua habilidade de modular o funcionamento de neurônios dopaminérgicos, esse receptor tem sido considerado um alvo para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas relacionadas à disfunção dopaminérgica, como esquizofrenia, doença de Parkinson e drogadição. Os receptores 5-HT₃ são expressos no sistema gastrointestinal, em particular no colo e no intestino. Eles também são expressos de modo amplo no SNC, desde núcleos no tronco cerebral até áreas corticais superiores. Antagonistas de receptores 5-HT₃ são usados para tratar náusea, êmese e diarreia. Os receptores 5-HT₄ são encontrados, de forma predominante, no trato gastrointestinal.

Os receptores 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ foram clonados na última década, e sua fisiologia é menos entendida. Existem dois subtipos de receptores 5-HT₅: 5-HT_{5A} e 5-HT_{5B}, sendo que, em humanos, o receptor 5-HT_{5A} é encontrado com exclusividade no SNC, sobretudo no córtex, no hipocampo e no cerebelo. O receptor 5-HT_{5B} não codifica uma proteína funcional em humanos. A função exata dos receptores 5-HT₅ é desconhecida; entretanto, sugere-se que os receptores 5-HT_{5A} estejam envolvidos no controle motor e na ansiedade, já que camundongos *knockout* para esse receptor apresentam aumento da atividade locomotora e comportamento exploratório. Evidências sugerem que os receptores 5-HT₆ desempenhem um papel na cognição, no aprendizado e no controle do apetite. Eles são expressos em diversas áreas do encéfalo humano, de modo mais proeminente no núcleo caudado.

Histamina

A histamina é sintetizada a partir da histidina por ação da histidina descarboxilase. Fora do SNC, é armazenada sobretudo em mastócitos e basófilos e participa das res-

postas de hipersensibilidade. Além disso, no epitélio estomacal, a histamina é liberada das células enterocromafins e age como um importante fator de estimulação da secreção ácida no estômago. Em neurônios, é sintetizada a partir de histidina transportada para dentro dos terminais sinápticos e armazenada em vesículas em neurônios histaminérgicos, cujos corpos celulares encontram-se no núcleo tuberomamilar do hipotálamo posterior e que emitem projeções para todo o cérebro e para a medula espinal. A histamina liberada na fenda sináptica é provavelmente mais recaptada pelos astrócitos. Os mecanismos detalhados de recaptação e degradação da histamina no cérebro permanecem sob investigação. A histamina age pela ligação a receptores de histamina pós-sinápticos dos tipos H₁, H₂, ou H₃, ligando-se também, na membrana pré-sináptica, a receptores H₃, os quais funcionam como mecanismo de *feedback* inibitório. Fora do cérebro, foi identificado, mais recentemente, o receptor H₄, que parece modular a atividade de células relacionadas à resposta imune e inflamatória.

Todos os receptores de histamina são acoplados a proteínas G. A ativação do receptor H₁ está associada a um aumento dos níveis intracelulares de Ca²⁺ e de diacilglicerol e à ativação da via de sinalização mediada pela proteína C quinase (PKC). O receptor H₂ gera aumento dos níveis intracelulares de AMPc e ativação da proteína A quinase (PKA). O receptor H₃ inibe a sinalização por AMPc/PKA e causa redução dos níveis celulares de Ca²⁺.

O papel mais bem caracterizado da histamina na função cerebral é a regulação do estado de alerta e sono. Bloqueadores (agonistas inversos) do receptor H₁ que cruzam a barreira hematencefálica (anti-histamínicos clássicos) apresentam ação sedativa e levam a prejuízos do desempenho cognitivo e motor. Além disso, es-

O papel mais bem caracterizado da histamina na função cerebral é a regulação do estado de alerta e sono.

receptor H₁ que cruzam a barreira hematencefálica (anti-histamínicos clássicos) apresentam ação sedativa e levam a prejuízos do desempenho cognitivo e motor. Além disso, es-

têm origem. Os núcleos colinérgicos do septo e do ramo vertical da banda diagonal projetam-se unicamente para o hipocampo, enquanto os núcleos pedúnculo-pontino e tegmental dorsolateral do tronco cerebral projetam-se para o tálamo. Núcleos colinérgicos da parte lateral do ramo horizontal da banda diagonal projetam-se para o bulbo olfatório. A via que inerva o córtex origina-se, principalmente, do núcleo *basalis* magnocelular, ou núcleo basal de Meynert.

As ações da acetilcolina são mediadas por receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos. Os receptores nicotínicos fazem parte da família de receptores iônicos e são encontrados tanto no SNC como no sistema nervoso periférico. Caracterizou-se que os receptores nicotínicos musculares são constituídos de cinco subunidades proteicas (2α , 1β , 1δ , 1ϵ). Cada uma contém quatro domínios transmembrana (M_{1-4}), sendo que o domínio M_2 de cada subunidade contribui para a formação do poro responsável pela permeabilidade a cátions (Ca^{2+} , Na^+ , K^+). As duas subunidades α são responsáveis pela ligação do agonista; portanto, duas moléculas devem se ligar para que se obtenha a abertura do canal. Acredita-se que os receptores nicotínicos neuronais também apresentem uma estrutura pentamérica composta por dois tipos de subunidades.

Existem vários tipos de receptores muscarínicos, os quais foram divididos em duas grandes classes, receptores M_1 e receptores M_2 , com base em suas propriedades farmacológicas. Os receptores muscarínicos são metabotrópicos. Cinco genes, chamados $m1$, $m2$, $m3$, $m4$ e $m5$, foram clonados, gerando cinco tipos de proteínas receptoras, chamadas M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5 . O receptor é uma simples glicoproteína com sete hélices transmembrana. Cada subtipo de receptor está relacionado a diferentes proteínas G, as quais podem modular, de forma direta ou via segundo mensageiro, a abertura de canais iônicos. A família M_1 compreende os subtipos M_1 , M_3 e M_5 , e a família M_2 inclui os subtipos M_2 e M_4 . Os receptores da família M_1 estão acoplados à proteína $G_{q/11}$,

a qual está ligada à ativação da via do fosfoinositol, que, por sua vez, pode fechar canais de K^+ , levando à despolarização da célula. Os receptores da família M_2 inibem a adenilato ciclase, via proteína G_i , levando à inibição de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem.

A acetilcolina participa de diversas funções no SNC, incluindo processamento sensorial e motor, sono, nocicepção, humor, resposta ao estresse, atenção, memória, motivação e recompensa. Por exemplo, a investigação dos proces-

sos mnemônicos demonstrou que a acetilcolina desempenha um importante papel nos estágios iniciais do aprendizado (aquisição). Também foi demonstrado que a liberação de acetilcolina em situações de estresse é responsável por respostas emocionais e fisiológicas, sobretudo pela ativação do sistema hipotalâmico-hipofisário. Estudos com animais de experimentação também indicaram que a liberação de acetilcolina no córtex auditivo pode modificar as respostas corticais, facilitando a transmissão sináptica talamocortical e, subsequentemente, a detecção e a discriminação de tons. No córtex somatossensorial, a acetilcolina relaciona-se com a organização dos campos receptivos. Nas áreas de associação, a acetilcolina medeia a resposta condicionada de células corticais, contribuindo para a facilitação do processamento de estímulos de significado comportamental.

A degeneração do sistema colinérgico basal ocorre em muitas doenças neurológicas, não apenas na doença de Alzheimer, mas também na de Parkinson, na de Creutzfeldt-Jacob, na síndrome de Down e na síndrome de Korsakoff, entre outras. Todas essas doenças são caracterizadas por graus variáveis de prejuízo nas funções cognitivas.

A acetilcolina participa de diversas funções no SNC, incluindo processamento sensorial e motor, sono, nocicepção, humor, resposta ao estresse, atenção, memória, motivação e recompensa.

SISTEMA PURINÉRGICO

O conceito de neurotransmissão purinérgica foi proposto em 1972, após a demonstração de que a adenosina trifosfato (ATP) era um transmissor não adrenérgico e não colinérgico (NANC) em nervos inibitórios no trato gastrointestinal. Os nervos que utilizam a ATP como principal neurotransmissor foram subsequentemente nomeados de purinérgicos. Mais tarde, demonstrou-se que a ATP é um cotransmissor em nervos simpáticos e parassimpáticos. Hoje, ela é reconhecida como um cotransmissor tanto no SNC como no sistema nervoso periférico. É armazenada em grânulos secretórios em neurônios e células cromaffnicas adrenais, sendo liberada em resposta aos potenciais de ação. Ectoenzimas estão envolvidas no rápido metabolismo da ATP e de outros nucleotídeos. A maioria da ATP é convertida em adenosina. A adenosina não é considerada um neurotransmissor clássico, pois não é armazenada em vesículas. Ela pode ser formada no meio extracelular mediante quebra dos nucleotídeos da adenina. Além disso, também pode atingir o meio extracelular pela translocação por proteínas transportadoras de nucleosídeos. A adenosina extracelular é removida com rapidez, em parte por recaptação e em parte por degradação a inosina por adenosinadeaminases, enzimas que catalisam a conversão de adenosina e deoxiadenosina em inosina e deoxinosina, respectivamente. A adenosinadeaminase é sobretudo citosólica, mas também ocorre como uma ectoenzima de superfície celular.

Receptores de membrana específicos para adenosina e ATP foram identificados em 1978 e chamados de receptores P1 e P2, respectivamente. Hoje, são conhecidos quatro subtipos do receptor P1, referidos como A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 , todos pertencendo à superfamília de receptores acoplados a proteínas G. Os receptores P2 foram subdivididos em P2X e P2Y, com base em suas características farmacológicas e clonagem. Os membros da família

P2X constituem sete subtipos de receptores ionotrópicos P2X ($P2X_{1-7}$). Os receptores P2Y ($P2Y_1$, $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$, $P2Y_{11}$, $P2Y_{12}$, $P2Y_{13}$ e $P2Y_{14}$) são metabotrópicos.

A sinalização purinérgica pode estar envolvida em diversas vias comportamentais, mas, com exceção do controle das funções autonômicas no tronco cerebral, que é bem caracterizado, as funções desempenhadas pelo sistema purinérgico no SNC receberam menos atenção. A ATP coliberada com glutamato induz LTP em neurônios da região CA1 do hipocampo. As ações hipnótico-sedativas da adenosina são bem estabelecidas, devido ao reconhecimento das ações estimulantes centrais de antagonistas de receptores de adenosina, como as metilxantinas. A adenosina também exerce efeitos centrais inibitórios sobre a atividade locomotora espontânea em roedores, a qual é mediada por receptores A_{2A} no *nucleus acumbens*. Os receptores P2X₂ são expressos por todos os neurônios hipocretina/orexina hipotalâmicos, os quais devem estar envolvidos com o sono e a atenção, e no cerebelo, em que parecem estar envolvidos com o aprendizado e a coordenação motora. No estriado, a ATP e a adenosina estão envolvidas com a regulação da atividade neural mesolímbica associada com o comportamento de ingestão alimentar. O aumento da expressão do receptor P2Y₁ está associado ao aumento do consumo de alimentos. Outra importante área que tem recebido crescente interesse diz respeito à participação do sistema purinérgico em condições patológicas do SNC, incluindo trauma, isquemia, doenças neurodegenerativas envolvendo reações imunes e inflamatórias e doenças psiquiátricas, como depressão e esquizofrenia.

As ações hipnótico-sedativas da adenosina são bem estabelecidas, devido ao reconhecimento das ações estimulantes centrais de antagonistas de receptores de adenosina, como as metilxantinas.

NEUROPEPTÍDEOS

Peptídeos são pequenas proteínas, formadas por cadeias de aminoácidos. O termo *neuropeptídeo* é usado para peptídeos que atuam como neurotransmissores no sistema nervoso. Os neuropeptídeos podem mediar ou regular a transmissão sináptica entre neurônios do SNC ou do sistema nervoso periférico, além de poder influenciar a função de outros tecidos periféricos, atuando de forma endócrina ou parácrina fora do sistema nervoso.

Os neuropeptídeos diferem das moléculas menores que atuam como neurotransmissores, pois não são sintetizados e reciclados no terminal sináptico. Em vez disso, devem ser sintetizados no soma neuronal e transportados até o terminal sináptico por mecanismos de transporte axonal. A síntese de neuropeptídeos, como a de todas as moléculas proteicas, requer a transcrição de seqüências de DNA e a tradução de RNA mensageiro (RNAm) em proteínas. O produto resultante, liberado pelo ribossomo, é, em muitos casos, um grande polipeptídeo precursor (pró-peptídeo), o qual é clivado e modificado em etapas de processamento pós-tradução mediado por proteases, peptidases e outras enzimas modificadoras, sendo, então, convertido no neuropeptídeo ativo. Esse processo permite que um único pró-peptídeo possa gerar vários neuropeptídeos bioativos.

Uma vez sintetizados, os neuropeptídeos são armazenados em vesículas grandes e densas, formadas no complexo de Golgi e transportadas até as sinapses. As vesículas densas contendo neuropeptídeos podem estar presentes nas mesmas sinapses que contêm também as vesículas pequenas e claras que armazenam os neurotransmissores clássicos. Assim, neuropeptídeos com frequência “co-habitam” neurônios com neurotransmissores não peptídicos, como catecolaminas, serotonina e glutamato. O padrão de estímulo neuronal capaz de desencadear a liberação de neuropeptídeos em geral difere

daquele que provoca a liberação de neurotransmissores clássicos. Enquanto um único potencial de ação que resulte em um aumento de maior magnitude, porém mais breve, da concentração intracelular de Ca^{2+} pode provocar a exocitose das pequenas vesículas que contêm neurotransmissores clássicos, a exocitose de vesículas contendo neuropeptídeos pode requerer estímulos mais prolongados ou repetidos, associados à atividade sináptica sustentada.

As ações celulares dos neuropeptídeos são mediadas primariamente pela ligação aos receptores de membrana acoplados a proteínas G. Para cada família de receptores de neuropeptídeos, vários subtipos podem estar distribuídos de forma variável em diferentes áreas do sistema nervoso. Após a liberação na fenda sináptica e a ação em receptores de membrana, os neuropeptídeos têm sua ação sináptica encerrada pela clivagem por peptidases localizadas em membranas celulares. Esse mecanismo de terminação difere daquele dos neurotransmissores não peptídicos, os quais são recaptados com rapidez por transportadores localizados nos neurônios pré-sinápticos ou em células gliais (conforme visto anteriormente, com exceção da acetilcolina, que é hidrolisada pela acetilcolinesterase antes que sua porção colina seja metabolizada). Essa diferença permite que a ação dos neuropeptídeos na transmissão sináptica seja mais duradoura e atinja receptores localizados a distâncias maiores em comparação à dos neurotransmissores clássicos.

As funções dos neuropeptídeos na transmissão sináptica e na regulação da função cerebral têm sido investigadas, em grande parte, graças à produção de formas recombinantes dos neuropeptídeos, que podem ser utilizados como ferramentas farmacológicas em ensaios experimentais, como pelo uso de anticorpos contra os peptídeos ou seus receptores e agonistas e antagonistas sintéticos dos receptores (Quadro 2.1). Mais recentemente, modelos genéticos em que a expressão de um neuropeptídeo ou

QUADRO 2.1 ALGUMAS CATEGORIAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÕES NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES

NEUROTRANSMISSOR	DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS	RECEPTORES	TRANSPORTADORES DE MEMBRANA PLASMÁTICA
Pequenas moléculas neurotransmissoras			
<i>Aminoácidos</i>			
Glutamato	drogadição; esquizofrenia; neurodegeneração (excitotoxicidade); transtornos de ansiedade e cognitivos	AMPA [*] ; NMDA [*] ; Caïnato (GluK _{1,5}) [*] ; mGluR ^{**}	EAAT _{1,5}
GABA	drogadição; epilepsia; esquizofrenia; transtornos afetivos	GABA _A [*] ; GABA _B ^{**} ; GABA _C [*]	GAT _{1,3}
Glicina	dores crônicas; encefalopatia glicínica; esquizofrenia; hipereplexia; transtornos cognitivos	GlyR [*]	GlyT _{1,2}
<i>Catecolaminas</i>			
Dopamina	drogadição; esquizofrenia; transtornos cognitivos, TDAH e transtornos motores	D _{1,5} ^{**}	DAT
Noradrenalina e adrenalina	resposta ao estresse; transtornos afetivos, de ansiedade, cognitivos e motores	$\alpha_{1,2}$ ^{**} e $\beta_{1,3}$ -adrenérgicos ^{**}	NET
<i>Indolaminas</i>			
Serotonina	dores crônicas; esquizofrenia; transtornos afetivos, da alimentação, de ansiedade e motores	5-HT ₃ [*] ; 5-HT _{1, 2, 4, 5, 6, 7} ^{**}	SERT
Histamina	distúrbios do sono; dores crônicas; epilepsia; transtornos cognitivos e motores	H _{1,3} ^{**}	–
Acetilcolina	distúrbios do sono; dores crônicas; transtornos de ansiedade, cognitivos e motores	N _M [*] ; N _N [*] ; M _{1,5} ^{**}	–

(continua)

QUADRO 2.1

ALGUMAS CATEGORIAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÕES NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES (continuação)

NEUROTRANSMISSOR	DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS	RECEPTORES	TRANSPORTADORES DE MEMBRANA PLASMÁTICA
Pequenas moléculas neurotransmissoras			
<i>Aminoácidos</i>			
Sistema purinérgico (ATP e adenosina)	drogadição; esquizofrenia; síndrome de Lesch-Nyhan; transtornos afetivos e da alimentação	PI (A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃) ^{**} ; P2X ₁₋₇ [*] ; P2Y ₁ , 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14	—
Neuropeptídeos			
<i>Opióides endógenos</i>			
Encefalinas	drogadição; epilepsia; transtornos afetivos, de ansiedade e da alimentação	δ ₁₋₂ ^{**} , μ ₁₋₃ ^{**}	—
Endorfinas	drogadição; epilepsia; transtornos afetivos, de ansiedade e da alimentação	δ ₁₋₂ ^{**} , μ ₁₋₃ ^{**}	—
Dinorfinas	epilepsia; transtornos afetivos e de ansiedade	K ₁₋₃ ^{**}	—
Orfaninas (Nociceptinas)	dores crônicas; drogadição; epilepsia; transtornos afetivos e de ansiedade	ORL ₁ ^{**}	—
Substância P	dores crônicas; transtornos afetivos	NKI-R ^{**}	—
Neurotensina	drogadição; esquizofrenia	NTSR ₁ ^{**} ; NTSR ₂ ^{**} ; NTSR ₃ ^{**}	—
Neuropeptídeo Y	distúrbios do sono; transtornos afetivos e da alimentação	NPY1R(Y ₁) ^{**} ; NPY2R(Y ₂) ^{**} ; PPYR1(Y ₄) ^{**} ; NPY5R(Y ₅) ^{**}	—
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)	disfunções sexuais; dores crônicas; esquizofrenia; proliferação celular (câncer); transtornos cognitivos	VPAC ₁₋₂ ^{**}	—

(continua)

QUADRO 2.1

ALGUMAS CATEGORIAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÕES NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES (continuação)

NEUROTRANSMISSOR	DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS	RECEPTORES	TRANSPORTADORES DE MEMBRANA PLASMÁTICA
Neuropeptídeos <i>Opióides endógenos</i>			
Peptídeos semelhantes à bombesina (GRP e neuromedina B)	autismo; esquizofrenia; proliferação celular (câncer)	GRPR (BB ₂) ^{**} ; NIMBR ^{**}	—
Neuropeptídeo S	drogadição; transtornos afetivos, da alimentação e cognitivos	NPSR ^{**}	—

* ionotrópico

** metabotrópico

Síglas dos receptores (em ordem de aparição):

AMPA = receptor para glutamato do tipo AMPA; NMDA = receptor para glutamato do tipo NMDA; Cainato (GluK_{1,5}) = receptores para glutamato do tipo cainato subtipos 1-5; mGluR_{1,8} = receptores para glutamato do tipo metabotrópico subtipos 1-8; GABA_{A,B,C} = receptores para GABA dos tipos A, B e C; GlyR = receptor para glicina; D_{1,5} = receptores para dopamina tipos 1-5; $\alpha_{1,2}$ = receptores adrenérgicos do tipo α subtipos 1 e 2; $\beta_{1,3}$ = receptores adrenérgicos do tipo β subtipos 1-3; 5-HT_{1,2,4,5,6,7} = receptores para serotonina dos tipos 1-7; H_{1,3} = receptores para histamina dos tipos 1-3; N_M e N_N = receptores para acetilcolina do tipo nicotínico subtipos M e N; M_{1,5} = receptores para acetilcolina do tipo muscarínico subtipos de 1-5; P1 (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃); P2X subtipos 1-7 e P2Y subtipos 1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14 = receptores para ATP e adenosina dos tipos P1 (também conhecidos como subtipos A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃); P2X subtipos 1-7 e P2Y subtipos 1, 2, 4, 6, 11, 12, 13 e 14; $\delta_{1,2}$ = receptores para encefalinas e endorfinas do tipo δ subtipos 1 e 2; $\mu_{1,3}$ = receptores para encefalinas e endorfinas do tipo μ subtipos de 1-3; K_{1,3} = receptores para dinorfinas do tipo K subtipos de 1-3; ORL₁ = receptor para orfaninas (nociceptinas) do tipo 1; NK1-R = receptor para substância P; NTSR_{1,3} = receptores para neurotensina dos tipos 1-3; NPY_{1R} (Y₁); NPY_{2R} (Y₂); PPR₁ (Y₄); NPY_{5R} (Y₅) = receptores para neuropeptídeo Y dos tipos 1, 2, 4 e 5; VPAC_{1,2} = receptores para peptídeo intestinal vasoativo dos tipos 1 e 2; GRPR (BB₂) = receptor para peptídeo semelhante à bombesina (GRP); NMBR = receptor para neuromedina B; NPSR = receptor para neuropeptídeo S.

Síglas dos transportadores de membrana plasmática (em ordem de aparição):

EAAT_{1,5} = transportadores de aminoácidos excitatórios dos tipos 1-5; GAT_{1,3} = transportadores da noradrenalina e adrenalina; SERT = transportador da serotonina; DAT = transportador da dopamina; NET = transportador da dopamina; NET = transportador da noradrenalina e adrenalina; SERT = transportador da serotonina.

de seu receptor é suprimida ou ampliada em camundongos, além de ferramentas como a inibição por interferência de RNA ou oligonucleotídeos antisense, têm contribuído de forma importante para a investigação do papel de sistemas de neuropeptídeos na função cerebral normal e em aspectos de condições neurológicas e psiquiátricas.

Entre os exemplos de sistemas de neuropeptídeos que regulam a transmissão central estão:

- a) os *opioides endógenos*, grupo que inclui as encefalinas e as endorfinas. As funções fisiológicas dos opioides endógenos estão relacionadas com a regulação da percepção dolorosa e da função cognitiva. Outros neuropeptídeos relacionados ao sistema opioide estudados mais recentemente são as *orfaninas* ou *nociceptinas*, que parecem ter efeitos opostos aos dos opioides;
- b) a *substância P*, um peptídeo conhecido por apresentar ações pró-nociceptivas e de promoção da inflamação neurogênica, além de regular o comportamento emocional;
- c) a *neurotensina*, que interage com a transmissão dopaminérgica e, provavelmente, esteja envolvida na resposta a substâncias com ação sobre o sistema dopaminérgico, como cocaína e anfetaminas;
- d) o *neuropeptídeo Y*, que faz parte de uma família de polipeptídeos pancreáticos e pode estar envolvido no controle da ansiedade, da dor e da obesidade;
- e) o *peptídeo intestinal vasoativo* (VIP, do inglês *vasoactive intestinal peptide*), que regula os ciclos biológicos relacionados a ritmos diurnos, comportamento sexual, aprendizado e memória e comportamento social;
- f) os *peptídeos semelhantes à bombesina*, que, no cérebro humano, incluem o peptídeo liberador da gastrina (GRP, do inglês *gastrin-releasing peptide*) e a *neuromedina B* e regulam vários aspectos da função do SNC, incluindo ansiedade, memória e comportamento alimentar;
- g) e o *neuropeptídeo S*, descoberto recentemente como um transmissor com ações

ansiolíticas. Uma descrição abrangente de cada sistema de neuropeptídeo está fora dos objetivos deste capítulo. Para informações detalhadas, recomenda-se a leitura dos textos indicados nas referências.

REFERÊNCIAS

- BERRIDGE, C. W. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Research Reviews*, v. 58, n. 1, p. 1-17, 2008.
- BURNSTOCK, G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiological Reviews*, v. 87, n. 2, p. 659-797, 2007.
- CÁCEDA, R.; KINKEAD, B.; NEMEROFF, C. B. Neurotensin: role in psychiatric and neurological diseases. *Peptides*, 2006, v. 27, n. 10, p. 2385-2404.
- CURTIS, D. R.; PHILLIS, J. W.; WATKINS, J. C. Chemical excitation of spinal neurones. *Nature*, v. 183, p. 611-612, 1959.
- GETHER, U. et al. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends in Pharmacological Science*, v. 27, n. 7, p. 375-383, 2006.
- GOZES, I. VIP, from gene to behavior and back: summarizing my 25 years of research. *Journal of Molecular Neuroscience*, v. 36, n. 1-3, p. 115-124, 2008.
- GUERRINI, R. et al. Neurobiology, pharmacology, and medicinal chemistry of neuropeptide S and its receptor. *Medicinal Research Reviews*, v. 30, n. 5, p. 751-777, 2010.
- HAYASHI, T. The inhibitory action of beta-hydroxy-gamma-aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog. *The Journal of Physiology*, v. 145, n. 3, p. 570-578, 1959.
- HOLZ, R. W.; FISHER, S. K. Synaptic transmission and cellular signaling: an overview. In: SIEGEL, G. (Ed.). *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. 7th ed. California: Elsevier, 2005.
- JANE, D. E.; LODGE, D.; COLLINGRIDGE, G. L. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. *Neuropharmacology*, v. 56, n. 1, p. 90-113, 2009.
- JONNAKUTY, C.; GRAGNOLI, C. What do we know about serotonin? *Journal of Cellular Physiology*, v. 217, n. 2, p. 301-306, 2008.

- KEW, J. N. C.; KEMP, J. A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, v. 179, n. 1 p. 4-29, 2005.
- LEURS, R. et al. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nature Reviews: drug discovery*, v. 4, n. 2, p. 107-120, 2005.
- LUCAS-MEUNIER, E. et al. Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, v. 446, n. 1, p. 17-29, 2003.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill, 2009.
- NICHOLS, D. E.; NICHOLS, C. D. Serotonin receptors. *Chemical Reviews*, v. 108, n. 5, p. 1614-1641, 2008.
- ROESLER, R.; HENRIQUES, J. A.; SCHWARTSMANN, G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, v. 5, n. 2, p. 197-204, 2006.
- SAURIYAL, D. S.; JAGGI, A. S.; SINGH, N. Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: multifunctional aspects in different pathophysiological states. *Neuropeptides*, 2011. Publicação eletrônica anterior à impressão.
- SIEGEL, G (Ed.). *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. 7th ed. California: Elsevier, 2005.
- SMITH, C. U. M. *Elements of molecular neurobiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002.
- SOFUOGLU, M.; SEWELL, R. A. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addiction Biology*, v. 14, n. 2, p. 119-129, 2008.
- WATKINS, J. C. L-glutamate as a central neurotransmitter: looking back. *Biochemical Society Transactions*, v. 28, n. 4, p. 297-309, 2000.

A associação entre alterações endocrinológicas e quadros psiquiátricos foi descrita pela primeira vez por Laignel-Levastatine, no ano de 1908. Posteriormente, Manfred Bleuler criou uma escola que estudou as alterações psicopatológicas em distúrbios endócrinos, como acromegalia e síndrome de Cushing, considerando tais alterações secundárias a distúrbios endócrinos. Desde então, a pesquisa sobre possíveis interações entre os hormônios e o psiquismo vem se intensificando de modo progressivo. Atualmente, numerosas interseções entre as ações do sistema endócrino e do cérebro já foram identificadas. Anormalidades nessas interações foram reconhecidas como capazes de produzir impacto na psicopatologia. Assim, maior entendimento da neuroendocrinologia pode permitir que a manipulação de vias neuroendócrinas também tenha efeito benéfico no tratamento de diferentes transtornos psiquiátricos.

O sistema nervoso central (SNC) tem papel fundamental na regulação do sistema endócrino. Da mesma forma, o cérebro é alvo de diversos hormônios que podem alterar o humor e o comportamento.

O sistema nervoso central (SNC) tem papel fundamental na regulação do sistema endócrino. Da mesma forma, o cérebro é alvo de diversos hormônios que podem alterar o humor e o comportamento. Estudos que integram áreas como psiquiatria, neurologia e

endocrinologia têm contribuído para melhorar o manejo e o entendimento da patogênese dos transtornos psiquiátricos devido à im-

portante relação entre o comportamento e o sistema neurosecretor.

O SNC modula a secreção hormonal por meio do hipotálamo. Os hormônios, por sua vez, atuam em vários tecidos e células, incluindo o cérebro, para promover respostas apropriadas às mudanças do ambiente. Os exemplos mais evidentes dessa relação incluem: a reação ao estresse, mediada sobretudo pela adrenalina e pelos glicocorticoides; o comportamento sexual, que varia durante o ciclo menstrual, influenciado pelas gonadotrofinas; e o apetite, ligado ao metabolismo energético, sendo influenciado por hormônios tireóideos e esteroides da adrenal.

O conhecimento das alterações endócrinas em psiquiatria é importante não só porque a dosagem hormonal pode servir de marcador diagnóstico, mas também porque pode contribuir para esclarecer a fisiopatologia desses transtornos. A seguir, será descrito o papel de diferentes componentes do sistema endócrino, bem como sua importância para a psiquiatria.

O conhecimento das alterações endócrinas em psiquiatria é importante não só porque a dosagem hormonal pode servir de marcador diagnóstico, mas também porque pode contribuir para esclarecer a fisiopatologia desses transtornos.

O HIPOTÁLAMO

Ainda que o hipotálamo constitua menos de 1% do volume total do cérebro humano, faz parte de muitos circuitos neurais que

regulam funções vitais e que variam de acordo com o estado emocional: temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca, sede e fome. Além disso, também controla a glândula hipófise, regulando, assim, o sistema endócrino. Mesmo uma pequena lesão no hipotálamo poderia produzir uma disfunção orgânica com consequências trágicas e, possivelmente, fatais, uma vez que ele integra as respostas motoras somática e visceral.

O organismo é altamente regulado para manter sua constância (homeostase), visando conservar a variação corporal dentro de limites rígidos. Os mecanismos neuronais mais importantes para manter a homeostase estão localizados no hipotálamo e em dois sistemas efetores: sistema autônomo e sistema endócrino. A temperatura de 37° C do corpo, por exemplo, é importante para muitas reações enzimáticas que acontecem nas células; portanto, pequenos desvios desse ponto ideal logo ativam os mecanismos hipotalâmicos para corrigi-los.

Conexões do hipotálamo

Por meio de suas amplas conexões, o hipotálamo emite sinais em três direções principais:

1. abaixo, para o tronco cerebral e, em especial, para a formação reticular do mesencéfalo, da ponte e da medula, e, então, para o sistema nervoso autônomo;
2. acima, na direção de áreas superiores do diencéfalo e do cérebro, sobretudo para o tálamo anterior e o córtex límbico;
3. para o infundíbulo, controlando, assim, a maioria das funções secretoras da adeno e da neuro-hipófise.

O hipotálamo e o sistema endócrino

O hipotálamo regula o sistema endócrino diretamente, pela secreção de produtos neuroendócrinos que vão para a circulação por meio do lobo posterior da hipófise (neuro-hipófise) e, indiretamente, pela secreção

de hormônios reguladores no sistema porta-hipotalâmico-hipofisário, os quais penetram nos vasos, chegando até a hipófise anterior (adeno-hipófise). Esses hormônios podem tanto estimular como inibir a produção e a secreção dos hormônios da adeno-hipófise para a circulação sistêmica.

A função endócrina do hipotálamo baseia-se na ideia de que certos neurônios são capazes de converter diretamente informação elétrica neural em informação hormonal. O controle endócrino direto e indireto é mediado por classes distintas de neurônios neuroendócrinos. Entretanto, nos dois casos, o neuro-hormônio ou o peptídeo precursor são sintetizados no corpo e, depois, dentro de vesículas, transportados pelo axônio até o terminal, no qual são estocados e liberados quando há estímulo. Alguns dos neurônios maiores (magnocelulares) liberam ocitocina e vasopressina (ou hormônio antidiurético, ADH) e estão localizados no hipotálamo anterior e nos núcleos supraóptico e paraventricular. Os neurônios menores (parvocelulares) secretam peptídeos no sistema porta-hipofisário. Os núcleos paraventriculares contêm os corpos celulares da maioria dos neurônios secretores de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), enquanto os núcleos arqueados compreendem células que secretam hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) e dopamina. As células com somatostatina e hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) situam-se, sobretudo, na área anterior e pré-óptica.

Os neuropeptídeos secretados pelo hipotálamo que regulam a função da adeno-hipófise são em geral estimulatórios, com exceção da dopamina, que inibe tonicamente a liberação da prolactina, e da somatostatina, que inibe a produção do hor-

A função endócrina do hipotálamo baseia-se na ideia de que certos neurônios são capazes de converter diretamente informação elétrica neural em informação hormonal.

mônio do crescimento (GH). Os hormônios liberadores são descritos no Quadro 3.1.

NEURO-HIPÓFISE

A neuro-hipófise é composta de células semelhantes à glia, que não secretam hormônios, apenas servem como estrutura de suporte para os terminais nervosos dos tratos que se originam nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Essas terminações nervosas dos neurônios neu-

rossecretores magnocelulares liberam dois neuro-hormônios na circulação: a vasopressina e a ocitocina.

A vasopressina apresenta dois efeitos principais correspondentes a suas denominações:

1. aumenta a contração da musculatura lisa vascular, elevando a pressão arterial;
2. aumenta a retenção de água pelo rim.

O último efeito é o de maior importância fisiológica, pois a vasopressina é o prin-

QUADRO 3.1

REGULAÇÃO HIPOTALÂMICA DO SISTEMA ENDÓCRINO

HIPOTÁLAMO	HORMÔNIO-ALVO NA ADENO-HIPÓFISE	ALVO/AÇÃO
Liberador		
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Tireotrofina (TSH)	Tireoide Secreção da tiroxina
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	Adrenocorticotrofina (ACTH)	Córtex adrenal Secreção de cortisol
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)	Hormônio luteinizante (LH) Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Gônadas Maturação espermática e ovariana Ovulação e espermatogênese
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Hormônio do crescimento (GH)	Todas as células Estimulação da síntese de proteínas
Fator liberador de prolactina (PRF)	Prolactina	Glândulas mamárias Crescimento e secreção de leite
Inibidor		
Hormônio inibidor de prolactina (PIH) Dopamina	Prolactina	
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GIH ou somatostatina)	Hormônio do crescimento (GH) Tireotrofina (TSH)	
Fator inibidor da liberação do hormônio estimulador de melanócitos (MIF)	Hormônio estimulador de melanócitos (MSH)	

Fonte: Adaptado de Kandel, Schwartz e Jessel (1995).

principal fator endócrino regulador da perda renal de água e do equilíbrio hídrico geral. Já seu papel na regulação da pressão arterial é secundário em condições normais. Na ausência de ADH, os dutos e túbulos coletores são praticamente impermeáveis à água, causando grande perda deste líquido e diluição da urina. O ADH reduz a eliminação de água livre pelos rins, aumentando a permeabilidade do tubo distal e dos dutos coletores à água, a qual é, então, reabsorvida. O principal mecanismo de regulação da secreção de vasopressina são as alterações na osmolaridade plasmática. Quando o organismo é privado de água, o volume sanguíneo diminui e a quantidade de soluto aumenta. Essas mudanças são detectadas pelos barorreceptores do sistema cardiovascular e pelas células sensíveis à concentração de sal no hipotálamo, respectivamente. Os neurônios contendo ADH recebem essas informações e respondem liberando o hormônio na circulação, o qual atua diretamente no rim,

Recentemente, a vasopressina foi reconhecida como um neuromodulador importante, interferindo, sobretudo, na expressão de comportamentos sociais, no medo e na ansiedade.

causando a retenção de água e a diminuição da produção de urina. Recentemente, a vasopressina foi reconhecida como um neuromodulador importante, interferindo, sobretudo, na expressão de comportamentos sociais, no medo e na ansiedade.

de. Estudos com métodos de neuroimagem funcional mostram que a vasopressina regula a função de diferentes regiões cerebrais, em especial a do córtex cingulado subgenual. Diversas doenças psiquiátricas já foram associadas a desequilíbrios na liberação de vasopressina, incluindo transtorno bipolar e depressão, esquizofrenia, transtornos da alimentação e transtorno de estresse pós-traumático.

A ocitocina estimula a contração do miométrio uterino e das células mioepiteliais que circundam os alvéolos das mamas. É, portanto, importante para o trabalho de

parto e para a amamentação. Durante a amamentação, a ocitocina estimula a ejeção do leite produzido na glândula mamária. Nesse caso, a liberação do hormônio depende do estímulo de sucção, que ativa nervos sensoriais do mamilo; os potenciais de ação resultantes vão, pela medula, até o corpúsculo dos neurônios neurosecretores no hipotálamo. A ocitocina liberada é transportada pelo sangue até as glândulas mamárias, onde causa a contração das células mioepiteliais e, desse modo, a ejeção do leite. Além disso, a informação sobre um estímulo sensorial – visual, somático ou auditivo – que chega pela rota normal ao tálamo e ao córtex pode estimular o hipotálamo a secretar ocitocina. De modo similar, o córtex pode suprimir a atividade hipotalâmica quando, por exemplo, a ansiedade inibe a liberação do leite.

A ocitocina também é liberada em resposta a fatores estressantes, tanto físicos quanto psicológicos. Esse peptídeo tem vasta distribuição no sistema nervoso central, tendo participação estabelecida na regulação do sono, na lactação e no comportamento sexual e maternal. Possui, ainda, uma ação central na regulação da resposta ao estresse, sendo importante em regiões como estria terminal, amígdala e certos núcleos da ponte. Receptores para ocitocina estão presentes em diversas estruturas límbicas, incluindo amígdala, septo e hipocampo.

A ocitocina está envolvida em uma ampla variedade de comportamentos. Estudos com modelos animais e humanos demonstraram a participação da ocitocina na memória social, em especial no reconhecimento de faces, no comportamento de afiliação, no comportamento sexual e parental e na agressividade, tanto feminina quanto masculina.

Estudos com modelos animais e humanos demonstraram a participação da ocitocina na memória social, em especial no reconhecimento de faces, no comportamento de afiliação, no comportamento sexual e parental e na agressividade, tanto feminina quanto masculina.

quanto masculina. Alguns comportamentos não sociais também envolvem a ocitocina, como o aprendizado e a memória.

Tem sido demonstrado que a ocitocina pode estar implicada na fisiopatologia de diversos transtornos psiquiátricos, em especial daqueles que envolvem anormalidades na regulação do estresse ou na sociabilidade, como autismo, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social, transtorno do humor e transtorno da personalidade *borderline*.

Com base nesses achados, alguns estudos estão começando a investigar o potencial terapêutico da ocitocina nos transtornos psiquiátricos. Ensaios clínicos breves já foram realizados em pacientes com transtornos do espectro do autismo, ansiedade social e esquizofrenia. Esses estudos têm, em geral, demonstrado resultados positivos, tanto em relação ao comportamento social como em melhora sintomática, com boa tolerabilidade e segurança.

ADENO-HIPÓFISE

Ao contrário do lobo posterior, que é de fato uma parte do cérebro, o lobo anterior da hipófise é uma glândula clássica. As células da adeno-hipófise sintetizam e secretam uma ampla série de hormônios que regulam a secreção hormonal de várias outras glândulas do organismo, as quais, juntas, constituem o sistema endócrino. Os hormônios adeno-hipofisários atuam sobre as gônadas, a tireoide, as adrenais e as glândulas mamárias. Por conta disso, a adeno-hipófise era descrita como a principal glândula do sistema endócrino. No entanto, o hipotálamo controla a hipófise, tendo importância ainda maior. Pela ligação vascular entre o hipotálamo e a adeno-hipófise, o primeiro controla o sistema endócrino, secretando hormônios estimuladores ou inibidores da liberação dos hormônios produzidos na adeno-hipófise, conforme mostra o Quadro 3.1.

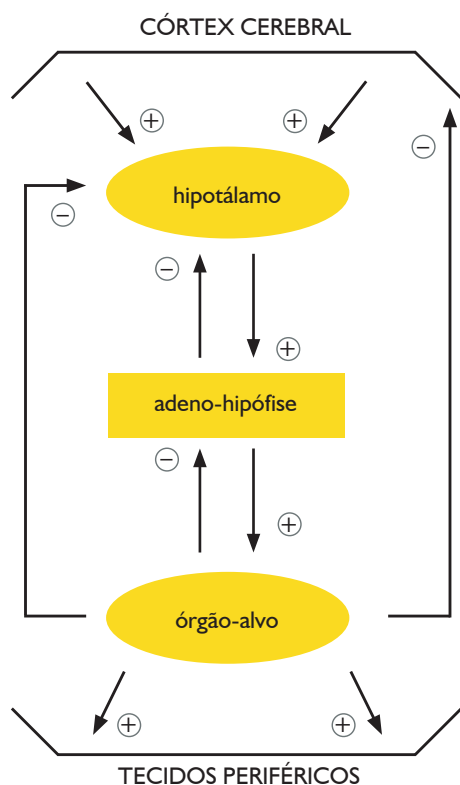
O lobo anterior da hipófise está sob o controle de células da zona periventricular,

chamadas de neurônios neurosecretores parvocelulares. Esses neurônios hipotalâmicos não estendem seus axônios até o lobo anterior e comunicam-se pela corrente sanguínea. Os hormônios que regulam a adeno-hipófise são secretados em um sistema capilar especializado, no assoalho do terceiro ventrículo. Essa rede de vasos sanguíneos desce pelo pedículo da hipófise e se ramifica novamente no lobo anterior, formando o sistema porta-hipotalâmico-hipofisário. Os hormônios liberadores secretados pelo hipotálamo na circulação portal vão até a hipófise anterior, na qual se ligam a receptores específicos na superfície das células. A ativação desses receptores causa a estimulação ou a inibição da liberação de hormônios na circulação sistêmica. A regulação das glândulas adrenais demonstra como o sistema funciona (Fig. 3.1). Dessa forma, nota-se o importante papel da secreção dos hormônios hipotalâmicos, pois podem produzir amplas alterações na fisiologia do organismo, inclusive no SNC.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é o mais bem estudado em relação ao estresse e às doenças psiquiátricas. Um estresse físico ou psicológico causa uma série de respostas fisiológicas, a principal delas sendo a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais. Em resposta a um estímulo, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo secretam peptídeos que estimulam a produção e a liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) pela adeno-hipófise.

Os principais secretagogos são o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina. O CRH, tradicionalmente conhecido como estimulador da adeno-hipófise para secreção de ACTH, também atua como neurotransmissor em várias regiões do cérebro. A maior densidade de receptores para CRH encontra-se na adeno-hipófise, no bulbo olfatório, no córtex cerebral, na amígdala, no cerebelo e no baço.

**FIGURA 3.1**

A glândula adrenal é formada por duas partes: o córtex e a medula. O córtex adrenal produz o hormônio esteroide cortisol, que mobiliza as reservas de energia e suprime o sistema imune. Um bom estímulo para a liberação do cortisol é o estresse, que faz os neurônios situados no hipotálamo periventricular liberarem CRH. Após aproximadamente 15 segundos, este chega à adeno-hipófise, estimulando a liberação de corticotrofina (ACTH). A ACTH, por sua vez, entra na circulação sistêmica e chega, em alguns minutos, ao córtex adrenal, estimulando a liberação de cortisol. Os níveis de cortisol são, até certo ponto, autorregulados. A molécula de cortisol é lipofílica, dissolvendo-se com facilidade nas membranas lipídicas, atravessando sem dificuldades a barreira hematencefálica. No hipotálamo, o cortisol interage com receptores específicos que levam à inibição da liberação de CRH. Os receptores para cortisol no SNC não estão apenas no hipotálamo; estão amplamente distribuídos e parecem ter efeito significativo na atividade neuronal.

Fonte: Adaptada de McEwen (1998).

Estudos de manipulação farmacológica com ratos sugerem que o CRH seja necessário para a liberação de noradrenalina em resposta ao estresse em várias regiões cerebrais, incluindo o *locus ceruleus*, o hipocampo, a amígdala e o hipotálamo. O sistema serotoninérgico também está envolvido, pois a liberação de CRH pelo hipotálamo está sob o controle estimulatório da serotonina. A administração aguda de agonistas 5-HT em ratos causa a ativação do eixo HHA, com aumento de ACTH e corticosterona no plasma. Além de ativar o eixo HHA, o CRH causa ativação comportamental, estimulação simpática e diminuição do apetite. Dessa forma, tem papel fundamental na integração das respostas hormonal, comportamental e autonômica associadas ao estresse, estando provavelmente envolvido na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade e da depressão.

A ACTH estimula a secreção de corticosteroides pelo córtex da adrenal e promove sua hiperplasia. A glândula adrenal funciona como se fossem duas: a medula da adrenal, 20% ligada ao sistema nervoso simpático, produzindo adrenalina e noradrenalina; e o córtex da adrenal, que secreta os corticosteroides. Entre os corticosteroides estão os mineralocorticoides, que afetam, sobretudo, os eletrólitos do fluido extracelular e cujo representante principal é a aldosterona; os hormônios androgênicos, com efeitos semelhantes aos da testosterona; e os glicocorticoides, que receberam esse nome por aumentarem os níveis de glicose sanguínea, sendo o cortisol o mais importante, com vários efeitos metabólicos e imunológicos, além de grande participação na resposta ao estresse.

Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

Teste de supressão da dexametasona. Em indivíduos normais, a administração de dexametasona anula a secreção de cortisol. O teste é considerado normal quando o nível de cortisol plasmático está abaixo de

5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ depois de 8 a 24 horas da administração de 1 mg de dexametasona. Em pessoas com depressão, esse efeito não costuma ocorrer, sendo esse padrão observado em 45% dos casos. É o teste de melhor sensibilidade para o diagnóstico de depressão maior em idosos, crianças e adolescentes. Também pode estar alterado em outros transtornos psiquiátricos, como anorexia nervosa, transtorno obsessivo-compulsivo, demência, mania e esquizofrenia. O teste de supressão da dexametazona não é incluído na avaliação de rotina de pacientes deprimidos, devido a sua baixa especificidade. Contudo, alguns estudos sugerem que o teste alterado possa indicar que o paciente responderá de forma mais lenta ao tratamento, bem como apontar uma recaída mais breve.

Teste de estimulação do ACTH. A administração exógena de ACTH pode avaliar a responsividade adrenocortical ao hormônio. A hiper-responsividade está presente na síndrome de Cushing e na depressão. A resposta exacerbada deve-se, provavelmente, à hiperplasia das adrenais, relacionada a níveis elevados de ACTH por muito tempo.

Teste de estimulação do CRH. A administração exógena de CRH diferencia os pacientes com depressão daqueles com doença de Cushing. No primeiro caso, há resposta diminuída à administração de CRH, uma

A administração exógena de CRH diferencia os pacientes com depressão daqueles com doença de Cushing.

vez que seus níveis já são elevados na depressão. Já na doença de Cushing, há hiper-responsividade ao CRH, pois seus níveis são baixos, resultando em aumento de ACTH e cortisol.

Medida da atividade basal do eixo HHA. O cortisol plasmático aumenta quando há qualquer elevação na atividade do eixo HHA. O cortisol urinário livre mede a porção não ligada do cortisol plasmático e reflete a produção de cortisol. O cortisol salivar é um método não invasivo importante para indicar os níveis circulantes de cortisol.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóideo (HHT)

O hipotálamo exerce controle neuroendócrino sobre a secreção de TSH na adeno-hipófise. O mediador principal dessa regulação é o TRH, um tripeptídeo que, pelo sistema porta-hipofisário, estimula tanto a síntese como a liberação de TSH. Ainda que o *feedback* negativo de T3 e T4 seja o fator mais importante a afetar a secreção de TSH, o hipotálamo também secreta a somatostatina e a dopamina, as quais têm ação inibitória. A secreção de TSH e sua responsividade ao TRH também são moduladas pelos níveis de cortisol, esteroides sexuais e hormônio do crescimento. Os neurônios hipotalâmicos que secretam TRH são modulados por serotonina, noradrenalina e histamina, que podem estimular a liberação do hormônio.

O TSH, por sua vez, controla a secreção dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) pela glândula tireoide. Uma vez liberados, esses hormônios se ligam com muita rapidez a locais de ligação no sangue e em outras células. No sangue, existem muitas proteínas que se ligam com bastante afinidade por T3 e T4, restando menos de 1% de T3 e menos de 0,1% de T4 na forma não ligada, e é essa pequena fração que exerce os efeitos biológicos. Os hormônios tireoidianos tiroxina e tri-iodotironina têm importante efeito no aumento do metabolismo do organismo. Cerca de 93% da produção hormonal é de T4 e 7%, de T3; no entanto, praticamente toda tiroxina é convertida em tri-iodotironina nos tecidos periféricos. Entre os efeitos principais desses hormônios está o estímulo a uma maior transcrição de genes nas células, aumentando, assim, a quantidade de enzimas, proteínas estruturais, proteínas transportadoras e outras substâncias. O resultado é um aumento de atividade generalizada em todo o organismo. A tireoide também produz a calcitonina, que promove a deposição de cálcio nos ossos, diminuindo a concentração plasmática de cálcio.

O teste de estimulação do TRH consiste na administração de TRH, seguida da men-

suração da resposta hipofisária, determinada pela dosagem dos níveis plasmáticos de TSH. Uma dose de 200 a 500 μg de TRH é injetada por via intravenosa depois de uma noite de sono; em seguida, medem-se, a cada 30 minutos, por três horas, os níveis de TSH sérico. Considera-se a resposta diminuída quando o pico da curva for menor do que 5 μg acima da medida basal. Com essa definição, cerca de 30% dos pacientes com depressão primária têm a resposta alterada.

A perda do padrão noturno de TSH é o indicador mais sensível de alterações no eixo HHT na depressão.

A perda do padrão noturno de TSH é o indicador mais sensível de alterações no eixo HHT na depressão. Estudos demonstraram alteração na onda noturna

de TSH em 14 de 15 pacientes deprimidos. Apenas 6 desses 14 indivíduos apresentaram alteração também no teste de estimulação por TRH.

Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento (GH) é produzido pelas células somatotróficas da hipófise anterior. Essas células representam mais de um terço da glândula total; portanto, a glândula contém quantidades significativas do hormônio. Assim como foi descrito anteriormente para os outros eixos, o hipotálamo controla a liberação e a produção do hormônio por meio da secreção do GnRH, que é um estimulante, e da secreção de somatostatina, que é inibidora. A secreção de GH segue um ritmo circadiano, sendo mais ativa à noite, em especial durante o estágio 4 do sono. Há aumento na secreção de GH influenciado por estresse, exercício, hipoglicemia e hormônios sexuais. Vários neurotransmissores também estimulam sua liberação, como a dopamina, a noradrenalina e a acetilcolina.

O GH, também chamado de somatotrofina, diferentemente dos outros hormônios da adeno-hipófise, não atua sobre uma

glândula-alvo, mas exerce seus efeitos de forma direta nos tecidos, causando crescimento em quase todas as células. Os efeitos associados com maior frequência a esse hormônio são os estímulos do crescimento esquelético e de partes moles. Entre seus efeitos metabólicos estão o aumento na mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo e em sua utilização como fonte de energia, aumentando os ácidos graxos livres e a cetogênese e diminuindo a taxa de utilização de glicose. Sobre o metabolismo das proteínas, seu efeito é anabólico, promovendo a captação de aminoácidos pelo músculo. Um dos efeitos mais importantes do hormônio é, no entanto, antagonizar as ações periféricas da insulina. Ele interfere nas ações da insulina no músculo e no fígado, aumentando a liberação hepática de glicose e reduzindo a captação muscular, o que aumenta a glicemia.

O GH, diferentemente dos outros hormônios da adeno-hipófise, não atua sobre uma glândula-alvo, mas exerce seus efeitos de forma direta nos tecidos, causando crescimento em quase todas as células.

Entre seus efeitos metabólicos estão o aumento na mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo e em sua utilização como fonte de energia, aumentando os ácidos graxos livres e a cetogênese e diminuindo a taxa de utilização de glicose. Sobre o metabolismo das proteínas, seu efeito é anabólico, promovendo a captação de aminoácidos pelo músculo. Um dos efeitos mais importantes do hormônio é, no entanto, antagonizar as ações periféricas da insulina. Ele interfere nas ações da insulina no músculo e no fígado, aumentando a liberação hepática de glicose e reduzindo a captação muscular, o que aumenta a glicemia.

Prolactina

A prolactina (PRL), ao contrário dos outros hormônios, está sob inibição hipotalâmica, por meio do hormônio inibidor de prolactina (dopamina). Quando liberada, a prolactina tem ação nas glândulas mamárias, intensificando a produção de leite nas mulheres, não tendo função conhecida nos homens. O TRH parece ter um papel na estimulação da secreção de prolactina. Sua produção eleva-se durante o sono e diminui durante a vigília. São estímulos para secreção de prolactina a sucção, o exercício, o estresse e o ato sexual. Ainda que a dopamina seja o principal regulador da PRL, vários neurotransmissores, incluindo GABA, serotonina, histamina e peptídeos como VIP, β -endorfina e neurotensina, afetam a secreção de PRL. A modificação de qualquer uma dessas

A regulação da secreção de PRL pela dopamina tem grande importância para o psiquiatra, pelo fato de a hiperprolactinemia ser um efeito adverso comum da terapia com antipsicóticos, em especial dos antipsicóticos típicos de baixa potência.

substâncias pode causar as anormalidades observadas nos transtornos psiquiátricos.

A regulação da secreção de PRL pela dopamina tem grande importância para o psiquiatra, pelo fato de a hiperprolactinemia ser um efeito adverso comum da terapia com antipsicóticos, em especial dos an-

tipsicóticos típicos de baixa potência. O bloqueio dopaminérgico na via tuberoinfundibular reduz a inibição tônica da dopamina; daí podem sobrevir aumentos da secreção de PRL, bem como suas consequências, como amenorreia, galactorreia e hipogonadismo.

Gonadotrofinas

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) têm a característica de secreção pulsátil e estão sob controle hipotalâmico por meio da secreção de GnRH no sistema porta-hipofisário. O FSH estimula o crescimento e o desenvolvimento dos folículos ovarianos e é necessário para a espermatogênese. O LH é responsável pela ovulação, pela formação do corpo lúteo e pela regulação da secreção de esteroides ovarianos. No homem, esse hormônio regula a secreção de esteroides testiculares pelas células de Leydig.

O aumento de secreção noturna de GnRH é a primeira mudança hormonal necessária para o início da puberdade. A liberação de LH e FSH também é necessária para a manutenção da função sexual tanto em homens como em mulheres. Quando não há gravidez, esses hormônios variam de acordo com a fase do ciclo menstrual, com um pico de ambos antes da ovulação. O LH e o FSH induzem a liberação de esteroides

sexuais, como o estrógeno, a progesterona e a testosterona. Os hormônios ovarianos e testiculares, por sua vez, fazem a regulação das gonadotrofinas por *feedback*. Falência ovariana ou testicular leva a um aumento nos níveis de LH e FSH.

O estrógeno causa, na mulher, ativação mental e sexual; isso é observado no tratamento com reposição hormonal na pós-menopausa, que causa melhora da resposta ao tratamento da depressão. A fase de insuficiência progressiva ovariana é conhecida como climatério, que se caracteriza por um declínio gradual nas concentrações circulantes de estrógeno. Com frequência, esse período também é acompanhado de sintomas de depressão, ansiedade e irritabilidade. No homem, o papel do estrógeno não é claro, evidenciando-se apenas os efeitos feminilizantes sobre as características sexuais secundárias. O estrógeno também é importante durante o desenvolvimento fetal para a diferenciação cerebral e a organização da secreção das gonadotrofinas. A progesterona é um hormônio com ação inibitória que diminui o desejo sexual tanto no

homem quanto na mulher. A testosterona está relacionada com a agressividade e a libido, tanto no homem quanto na mulher, e com a resposta sexual no homem. É produzida por estímulo do LH, com pico pela manhã e nadir à noite. A redução dos níveis de testosterona pode ocorrer com a idade e sobrepor-se de forma considerável a transtornos psiquiátricos. Estudos des-

crevem como sintomas principais desse declínio, no homem, irritabilidade, ansiedade, depressão, insônia, fraqueza, diminuição da libido, impotência, falhas de memória e di-

A testosterona está relacionada com a agressividade e a libido, tanto no homem quanto na mulher, e com a resposta sexual no homem.

A redução dos níveis de testosterona pode ocorrer com a idade e sobrepor-se de forma considerável a transtornos psiquiátricos.

minuição de pelos pubianos. Apesar de os níveis de testosterona reduzirem-se com a idade, existe uma grande variação entre os indivíduos, e a ligação entre os níveis séricos de testosterona e os sinais e sintomas em psiquiatria clínica ainda não é bem definida, já que outras alterações hormonais também estão envolvidas.

ESTRESSE

Conceito

O termo estresse surgiu para designar as forças envolvidas em uma situação de ameaça à homeostase. O organismo reage ativando um complexo repertório de respostas comportamentais e fisiológicas, conhecidas por reações de “luta ou fuga”.

O termo estresse surgiu para designar as forças envolvidas em uma situação de ameaça à homeostase. O organismo reage ativando um complexo repertório de respostas comportamentais e fisiológicas, conhecidas por reações de “luta ou fuga”, já descritas no início do século XX por Walter Cannon. De modo geral, o estresse é referido

como qualquer mudança física ou psicológica que rompe o equilíbrio do organismo, isto é, altera a homeostasia. Essa alteração costuma ser a apontada como um importante fator desencadeante de diversos transtornos psiquiátricos, como depressão maior, transtornos de ansiedade e esquizofrenia. Os fatores psicológicos são os mais enfatizados em relação à fisiopatologia das doenças psiquiátricas; no entanto, os estressores físicos, como infecções e doenças autoimunes, têm crescido em importância como potenciais desencadeadores desses transtornos.

Alterações físicas e comportamentais

A resposta clássica ao estresse caracteriza-se por mudanças físicas e comportamentais

envolvendo o sistema nervoso simpático e o eixo HHA. A ativação desses sistemas causa a liberação de catecolaminas nas terminações nervosas pela medula adrenal, além da secreção de adrenocorticotrofina pela adeno-hipófise, estimulando a secreção de cortisol no córtex da adrenal. As principais alterações incluem redirecionamento energético, isto é, oxigênio e nutrientes, para o local de estresse e para o SNC; e aumento da atenção, estado de alerta e supressão do comportamento sexual e de alimentação. O sistema envolvido no estresse é complexo e possui um componente central e outro periférico. Os coordenadores centrais da resposta incluem os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo, que secretam CRH e vasopressina, outros núcleos da medula, bem como os neurônios catecolaminérgicos do *locus ceruleus* e de outros grupos celulares da medula e da ponte. A ação periférica dá-se por meio do eixo HHA e do sistema simpático/adrenomedular eferente.

Há conexões neurais envolvendo os neurônios secretores de CRH e os neurônios catecolaminérgicos do SNC, com autorregulação do CRH por alças de *feedback* negativo e dos neurônios catecolaminérgicos pela noradrenalina, por meio de vias colaterais e de receptores pré-sinápticos. Tanto o CRH quanto os neurônios noradrenérgicos são estimulados pela serotonina e pela acetilcolina e inibidos por glicocorticoides, GABA, corticotrofina (ACTH) e peptídeos opióides. Os neurônios parvocelulares secretores de CRH e ADH inervam e são inervados por neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo produtores de propiomelanocortina (POMC). Dessa forma, a ativação do sistema do estresse estimula a secreção de POMC, que inibe a resposta ao estresse e produz analgesia. O CRH estimula a secreção de ACTH pela adeno-hipófise; o ADH é um importante fator sinérgico do CRH, mas tem

A resposta clássica ao estresse caracteriza-se por mudanças físicas e comportamentais envolvendo o sistema nervoso simpático e o eixo HHA.

Durante o estresse, a secreção de CRH e ADH aumenta, resultando na elevação de ACTH e de secreção de cortisol.

pouca ação secretagoga por si próprio. Durante o estresse, a secreção de CRH e ADH aumenta, resultando na elevação de ACTH e de secreção de cortisol. Outros fatores

também são recrutados, potencializando a atividade do eixo HHA, como angiotensina, citocinas e mediadores da inflamação. Os glicocorticoides são os efetores finais do eixo HHA no controle da homeostase e na resposta ao estresse. Têm papel importante também na regulação da atividade basal do eixo e na extinção da resposta ao estresse por meio do *feedback* negativo no SNC. A divisão simpática do sistema nervoso autônomo tem resposta rápida e é responsável pela maioria das adaptações da resposta aguda do organismo ao estresse.

A resposta inadequada ao estímulo causador do estresse, seja insuficiente, seja exacerbada, pode levar a doença. O estresse agudo, assim como o crônico, pode ter consequências danosas para o organismo a longo prazo (Fig. 3.2).

A resposta inadequada ao estímulo causador do estresse, seja insuficiente, seja exacerbada, pode levar a doença. O estresse agudo, assim como o crônico, pode ter consequências danosas para o organismo a longo prazo.

Estresse crônico

Há quatro situações possíveis em que o indivíduo pode ser exposto de forma excessiva às respostas do estresse. A primeira, e mais óbvia, é o contato frequente com fatores estressantes. A segunda situação é a falta de adaptação a um estímulo repetido. A

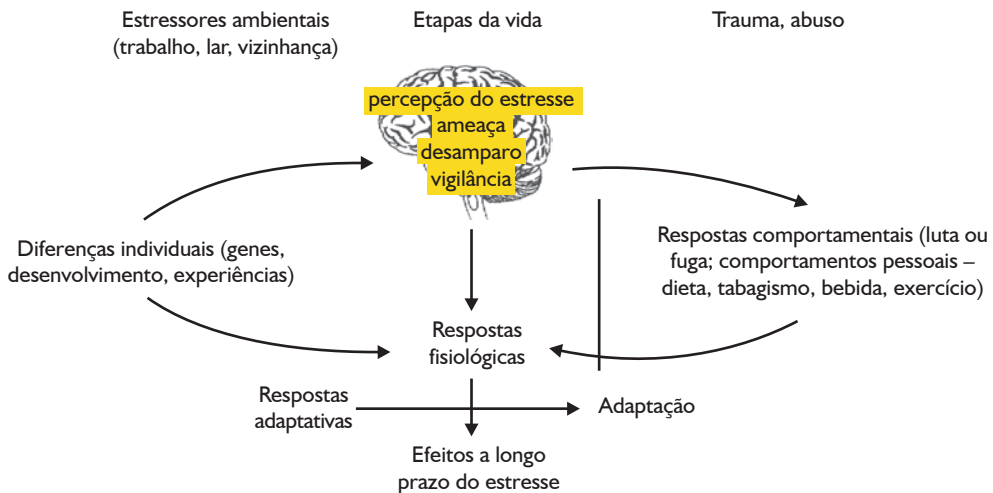


FIGURA 3.2

Resposta ao estresse e desenvolvimento dos efeitos do estresse crônico. A percepção do estresse é influenciada pelas experiências individuais, pela genética e pelo comportamento. Quando um evento é percebido como estressante, inicia-se uma série de respostas comportamentais e fisiológicas, levando à adaptação. No entanto, ao longo do tempo, as respostas adaptativas podem acumular-se, e a exposição exacerbada aos mediadores do estresse, tanto neurais quanto endócrinos e imunológicos, pode apresentar efeitos adversos em vários órgãos, levando a doença.

Fonte: Adaptada de McEwen (1998).

A maioria das pessoas tem uma reação de alarme quando realiza tarefas estressantes (p. ex., falar em público), mas, após fazê-las várias vezes, tem a ansiedade diminuída gradualmente.

maioria das pessoas tem uma reação de alarme quando realiza tarefas estressantes (p. ex., falar em público), mas, após fazê-las várias vezes, tem a ansiedade diminuída gradualmente. No entanto, para 10% dos indivíduos, esse tipo de tarefa continua sendo estressante, e seu cortisol sérico aumenta cada vez que a tarefa é realizada, evidenciando uma dificuldade de adaptação ao estresse. A terceira forma de resposta inadequada é a incapacidade de encerrar as respostas ao estresse depois que o estímulo é retirado, permanecendo uma ativação do sistema nervoso simpático e do eixo HHA. Por fim, a resposta pode ser insuficiente ou inadequada, causando a ativação de sistemas compensatórios que também podem ser prejudiciais. Por exemplo, se a secreção de cortisol não aumenta em resposta ao estresse, a secreção de citocinas inflamatórias perde um importante regulador, podendo estar anormalmente aumentada. Em ratos, demonstrou-se que a hiporresponsividade do eixo HHA determinada pela genética torna esses animais mais suscetíveis a doenças autoimunes e inflamatórias.

Os efeitos do estresse também dependem da fase da vida do indivíduo, podendo ser especialmente danosos quando ocorrem durante períodos críticos do desenvolvimento. Estudos com animais demonstraram que eventos precoces na vida, como o cuidado materno e a estimulação recebida, podem modificar o padrão de resposta ao estresse no adulto. Ratos que foram manipulados todos os dias nas primeiras semanas de vida apre-

Os efeitos do estresse também dependem da fase da vida do indivíduo, podendo ser especialmente danosos quando ocorrem durante períodos críticos do desenvolvimento.

sentaram uma resposta do eixo HHA ao estresse diminuída, a qual permaneceu após 26 meses, indicando que o efeito da manipulação persiste a longo prazo. Os efeitos podem dever-se a uma alteração na interação entre mãe e filhotes. Liu e colaboradores (1997) compararam o comportamento de filhotes que não foram manipulados pelas mães com o de filhotes manipulados nos primeiros 10 dias de vida (que é considerado o período crítico para o efeito no desenvolvimento do eixo HHA). Constataram que, quanto maior o cuidado materno durante a infância, menor será a resposta do eixo HHA ao estresse no adulto. O cuidado materno intenso também parece ser responsável por uma sensibilidade significativamente maior aos efeitos inibitórios dos glicocorticoides (por *feedback* negativo) sobre a ativação do eixo HHA no estresse, como, por exemplo, inibição da expressão do gene para CRH glicocorticoide-mediado. Além disso, a separação prolongada dos filhotes e da mãe foi associada a uma hiper-responsividade do eixo HHA.

O crescimento e a reprodução estão ligados de modo direto ao sistema do estresse e são influenciados pelo eixo HHA. Os hormônios relacionados ao estresse, como CRH, ACTH, β -endorfinas e corticosteroides, podem influenciar a função sexual de várias formas: inibindo a secreção de GnRH, impedindo a liberação de LH na adeno-hipófise ou alterando a ação do hormônio nas gônadas. O CRH suprime a liberação de GnRH por ação direta ou por estimulação dos neurônios secretores de POMC. Estudos recentes demonstraram elementos responsivos ao estrógeno na área promotora do gene do CRH, com efeito estimulatório do estrógeno sobre a expressão gênica. Esses achados podem ser mediadores das diferenças entre os sexos na resposta ao estresse.

O eixo do hormônio do crescimento é inibido em vários níveis durante o estresse. A prolongada ativação do eixo HHA causa supressão do GH e parece dever-se a um aumento na somatostatina induzida por CRH. No entanto, podem ocorrer picos na concentração plasmática de GH no

início do estresse e após a administração aguda de glicocorticoides, provavelmente em decorrência do estímulo da transcrição do gene GH por elementos responsivos aos glicocorticoides.

A função do eixo HHT também é suprimida durante o estresse. Há diminuição na secreção de TSH, e a conversão periférica de T4 em T3 é reduzida, alterações que têm por objetivo conservar energia. Os mediadores dessas alterações são os glicocorticoides, a somatostatina e as citocinas.

Alterações no SNC

Os efeitos do estresse no SNC mais descritos são os que se dão no hipocampo, sendo implicados em déficits de memória e na diminuição da neuroplasticidade e, consequentemente, no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer.

Os efeitos do estresse no SNC mais descritos são os que se dão no hipocampo, sendo implicados em déficits de memória e na diminuição da neuroplasticidade e, consequentemente, no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer.

O papel do estresse nos transtornos psiquiátricos tem sido mais estudado do ponto de vista neurobiológico nos últimos tempos. O modelo etiológico dos transtornos mentais tem incluído o estresse como fator ambiental importante de interação com a genética, por meio de mecanismos complexos epigenéticos, no desenvolvimento de sintomas psiquiátricos.

Os principais biomarcadores associados tanto aos efeitos crônicos do estresse quanto aos transtornos psiquiátricos, como os transtornos do humor, são as neurotrofinas, os marcadores inflamatórios e os produtos do estresse oxidativo. Essas bases biológicas serão descritas nos capítulos específicos sobre transtorno, mas sua interação com o estresse é muito relevante. Os esteroi-

des participam, junto com os aminoácidos excitatórios induzidos pelo estresse, da atrofia neuronal dos dendritos da área CA3 do hipocampo, estando provavelmente envolvidos no déficit de cognição e de aprendizado espacial e na memória de curta duração. Os glicocorticoides, em geral, não são neurotóxicos, mas, na maioria das vezes, criam uma situação de maior suscetibilidade dos neurônios à morte, tornando-os menos resistentes a adversidades

Os glicocorticoides, em geral, não são neurotóxicos, mas, na maioria das vezes, criam uma situação de maior suscetibilidade dos neurônios à morte.

como hipoglicemia, hipoxemia e aminoácidos excitatórios. Essas alterações morfológicas no hipocampo resultam em alterações endócrinas, pois essa estrutura faz regulação inibitória da resposta ao estresse, e seu funcionamento anormal diminui a capacidade de terminar a resposta mesmo depois de o estímulo ser retirado.

Os efeitos do estresse crônico aceleram mudanças nos marcadores biológicos próprias do envelhecimento, aumentam a excitabilidade dos neurônios da região CA1 do hipocampo por meio de um mecanismo cálcio-dependente e causam perda neuronal em ratos. O aumento das correntes de íons cálcio parece ser um dos mecanismos pelos quais os glicocorticoides afetam a plasticidade hipocampal e causam destruição celular.

A atrofia neuronal produzida pelo estresse em ratos, no entanto, é reversível após a retirada do estímulo. O fato de alguns neurônios morrerem como resultado da exposição crônica ao estresse parece dever-se a um efeito cumulativo no tempo. A ligação entre atrofia e perda celular permanente ainda é pouco compreendida. Estudos demonstraram que, em ratos, a camada de células piramidais do hipocampo tornava-se mais delgada com o envelhecimento, e essa alteração podia ser atrasada com a adrenalectomia na meia-idade. A administração crônica de corticosterona simulou as mesmas alterações observadas no

envelhecimento. Entretanto, Goodman e colaboradores (1996) demonstraram o efeito protetor do estradiol e da progesterona em relação a hipoglicemia, toxicidade glutamatérgica e toxicidade do peptídeo β -amiloide. No mesmo estudo, o cortisol exacerbou as lesões neuronais pelos mesmos agentes. Os dados correlacionam-se com o fato de a reposição de estrógeno na pós-menopausa apresentar algum efeito profilático no desenvolvimento da doença de Alzheimer apenas em determinados casos.

Existem diversas evidências mostrando que o estresse crônico resulta em aumento das espécies reativas do oxigênio (ou radicais livres) e em diminuição dos níveis de BDNF, uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade. Esses efeitos parecem ser mediados, pelo menos em parte, pelo cortisol. Assim, os efeitos do estresse somam-se ao aumento de estresse oxidativo e à redução de BDNF já associados aos episódios de humor no transtorno bipolar (TB).

Existem diversas evidências mostrando que o estresse crônico resulta em aumento das espécies reativas do oxigênio (ou radicais livres) e em diminuição dos níveis de BDNF, uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade.

Há uma vulnerabilidade do sistema nervoso central ao estresse oxidativo. Os níveis de peroxidação lipídica estão fortemente aumentados no TB – dados confirmados em recente metanálise. Além disso, há evidência de envelhecimento precoce no TB, com estudos demonstrando encurtamento do telômero e redução acelerada de neurotrofinas (BDNF) dependente da idade nos pacientes com o transtorno. O estresse oxidativo é um dos fatores que contribuem para o encurtamento do telômero. Em um estudo, pacientes bipolares apresentaram um padrão de encurtamento do telômero que sugeriu envelhecimento de aproximadamente 10 anos a mais do que a idade cronológica.

Efeitos sobre a memória

A memória parece ser quantitativa e qualitativamente influenciada pelos hormônios do estresse. Estudos em humanos saudáveis demonstraram que, quanto maior a resposta do cortisol ao estresse, pior é o desempenho nas tarefas de memória declarativa. A administração de dexametasona apresentou os mesmos efeitos, muito provavelmente em razão dos efeitos inibitórios dos glicocorticoides sobre o hipocampo, estrutura fundamental na memória declarativa. Em animais, o estresse crônico retardou de modo significativo a aquisição da memória de referência e da memória de trabalho. Os níveis elevados de cortisol plasmático em cobaias também afetaram o desempenho em tarefas de memória de trabalho. Além disso, a neurogênese no giro denteado é regulada pelos esteroides da adrenal e por aminoácidos excitatórios, podendo, portanto, ser suprimida por experiências estressantes. Esses efeitos do estresse podem afetar o aprendizado emocional relacionado ao medo, pois o giro denteado tem importantes conexões com a amígdala, estrutura sabidamente implicada na memória aversiva. Contudo, a liberação de noradrenalina em situação de estresse agudo é responsável por um aumento na aquisição de memória em modelos animais por meio de mecanismos envolvendo a amígdala.

Estudos em humanos saudáveis demonstraram que, quanto maior a resposta do cortisol ao estresse, pior é o desempenho nas tarefas de memória declarativa.

O declínio nas funções cognitivas relacionadas ao hipocampo, como a memória espacial e a memória episódica, pode ser correlacionado com aumentos da atividade do eixo HHA por 3 a 4 anos. Os indivíduos com maior declínio também apresentam volume hipocampal reduzido, o que é consistente com a redução volumétrica dessa estrutura observada em idosos. Do mesmo modo, o estresse parece potencializar os danos cognitivos e a redução de volume cere-

bral observados nos transtornos do humor, em especial no transtorno bipolar.

DEPRESSÃO

Etiologia

As manifestações psiquiátricas observadas em situações de hipercortisolismo, como na síndrome de Cushing, foram o primeiro indício de que o eixo HHA estaria envolvido na patogênese dos transtornos do humor. Além disso, indivíduos deprimidos costumam apresentar níveis basais de cortisol elevados e ritmo circadiano alterado.

Classicamente, há ausência do nadir por volta da meia-noite para pessoas não deprimidas, o que não é observado na maioria dos pacientes com depressão, devido à alteração do ritmo. Em 45% desses pacientes, não há supressão do cortisol endógeno com a administração de dexametasona, por falha no *feedback* negativo. Na depressão, a secreção de CRH está aumentada, e, além disso, há uma hiper-responsividade da glândula adrenal ao ACTH. Existe, ainda, alteração na secreção de ACTH na adeno-hipófise, apresentando nível basal elevado e alteração do padrão secretório das 24 horas.

Acredita-se que a causa da alteração nos padrões de autorregulação possa estar relacionada a uma alteração nos receptores periféricos para corticosteroides. Há dois tipos de receptores intracelulares para corticosteroides: o tipo I, com alta afinidade pelo cortisol circulante e pela aldosterona, aparentemente responsável pelo ritmo circadiano; e o tipo II, que tem menor afinidade pelo cortisol e parece estar envolvido na regulação de altos níveis de cortisol por *feedback* (como os induzidos pelo estresse). Durante os episódios depressivos, as alterações do eixo HHA podem decorrer da hiperatividade do eixo, de um defeito primário ou, ainda, de uma alteração nos receptores, levando a uma “resistência ao cortisol”. Dessa forma, as células seriam menos sensíveis à ação dos hormônios, dificultando o *feedback* e estimulando a ativação do eixo

HHA. A resistência ao cortisol também explicaria a ausência de sinais como fácies em “lua cheia”, obesidade centrípeta e estrias abdominais em pacientes deprimidos, mesmo com a hiperatividade HHA.

Indivíduos com transtornos do humor apresentam deficiência nos mecanismos contrarregulatórios da resposta ao estresse, responsáveis por prevenir uma reação exagerada ao fator estressor. Essas alterações nos mecanismos adaptativos estão envolvidas no desenvolvimento, no tratamento e na prevenção dos transtornos do humor.

Indivíduos com transtornos do humor apresentam deficiência nos mecanismos contrarregulatórios da resposta ao estresse, responsáveis por prevenir uma reação exagerada ao fator estressor.

Ainda que a maioria dos pacientes deprimidos seja eutireóidea, o ritmo circadiano de secreção dos hormônios da tireoide pode estar alterado ou ausente. A concentração plasmática noturna de TSH e T3 pode estar diminuída, o que, no entanto, talvez esteja relacionado com a privação do sono, comum entre esses pacientes. Em cerca de um quarto dos pacientes com depressão maior, a administração de TRH causa uma resposta alterada do TSH, com uma secreção hormonal menor do que a esperada.

A alteração da resposta do TSH pode ser secundária à hiporresponsividade das células da adeno-hipófise ao TRH pela *down-regulation* dos receptores para TRH, em razão da produção excessiva e crônica de TRH pelo hipotálamo. Essa hipótese é compatível com a observação de que a concentração de TRH no líquido cerebrospinal de pacientes deprimidos é aumentada, sugerindo uma hipersecreção de TRH compensatória em resposta a um estado depressivo. Em pessoas normais ou com doenças endócrinas, os altos níveis de cortisol podem reduzir a resposta ao TRH; no entanto, essa correlação parece não se aplicar aos pacientes deprimidos. Ainda que os níveis de hormônio da tireoide não se correlacionem

com a gravidade da depressão, evidenciou-se alteração do eixo HHT naqueles com depressão maior.

Em pacientes com depressão, a concentração de somatostatina no líquido cefalorraquidiano parece estar diminuída. Além disso, estudos demonstraram alteração no padrão secretório noturno de GH. Essa alteração pode ser consequência dos distúrbios do sono que, com frequência, acompanham a depressão, já que a secreção de GH relaciona-se com a fase do sono. A resposta secretória desse hormônio a estímulos como hipoglicemia induzida por insulina, L-dopa, anfetamina e desmipramina também está diminuída na depressão.

Há alterações na quantidade e no padrão secretório de PRL em pacientes deprimidos. Além disso, está diminuída a resposta da prolactina aos agonistas opióides, aos agentes serotoninérgicos como triptofano e fenfluramina e à hipoglicemia. Isso se deve a alterações cerebrais dos sistemas serotoninérgico e opioide. Vários neurotransmissores, incluindo GABA, serotonina, histamina e peptídeos como VIP, β -endorfina e neurotensina, afetam a secreção de PRL.

Tratamento

O uso de T3 como adjuvante no tratamento da depressão pode acelerar o efeito dos antidepressivos tricíclicos e induzir resposta em indivíduos previamente não responsivos à substância. Pacientes com hipotireoidismo e sintomas depressivos não respondem ao tratamento com antidepressivos, a menos que o nível dos hormônios da tireoide seja corrigido. A administração conjunta de T3 e antidepressivos tem sido indicada no tratamento de pacientes refratários. Altas doses de T4 podem ser úteis no tratamento de transtorno bipolar de ciclagem rápida, em que cerca de 50% dos pacientes apresentam hipotireoidismo subclínico. No entanto, não há estudos suficientes embasando a indicação do uso de hormônios tireóideos no tratamento de doenças psiquiátricas, sendo sua eficácia estabelecida apenas para os casos de

hipotireoidismo subclínico.

O lítio, em doses terapêuticas, inibe a liberação dos hormônios tireóideos, pois diminui a endocitose do complexo tireoglobulina-hormônio, que é o primeiro passo para a secreção dos hormônios na circulação. Em altas doses, pode inibir também a síntese dos hormônios. Em cerca de 7% dos pacientes que usam lítio, observa-se o desenvolvimento de um hipotireoidismo clínico. Os pacientes mais vulneráveis são aqueles que apresentam anticorpos antitireoide e as mulheres. O tratamento com lítio pode mascarar uma tireoidite autoimune subclínica.

Não há estudos suficientes embasando a indicação do uso de hormônios tireóideos no tratamento de doenças psiquiátricas, sendo sua eficácia estabelecida apenas para os casos de hipotireoidismo subclínico.

TRANSTORNOS DA ALIMENTAÇÃO

Os transtornos da alimentação caracterizam-se por graves alterações no comportamento alimentar. A anorexia nervosa manifesta-se com uma recusa a manter o peso corporal dentro de uma faixa normal mínima. Na bulimia, o paciente apresenta episódios repetidos de compulsões alimentares, seguidos por vômitos autoinduzidos, mau uso de laxantes, de diuréticos e outros de medicamentos.

Anorexia nervosa

Os transtornos da alimentação, em especial a anorexia nervosa, estão associados a alterações nos hormônios sexuais. Existem alterações concomitantes nos outros eixos. A anorexia nervosa caracteriza-se pelo emagrecimento voluntário devido a

Os transtornos da alimentação, em especial a anorexia nervosa, estão associados a alterações nos hormônios sexuais.

um medo intenso de ganhar peso e a uma distorção na percepção da própria imagem corporal. Os critérios incluem um peso 15% abaixo do normal esperado e pelo menos três meses de amenorreia. Muitas alterações endócrinas estão presentes nessa situação e não podem ser explicadas apenas pela perda de peso. A amenorreia acontece devido a uma disfunção hipotalâmica, em que a secreção de LH e FSH retorna aos padrões pré-puberais. As anormalidades podem ser leves ou graves, variando entre uma pequena alteração hormonal no ciclo até um hipogonadismo hipogonadotrófico. A resposta do LH ao GnRH está diminuída, enquanto a do FSH está aumentada. Ainda que o padrão alterado de secreção de LH possa ser reproduzido em indivíduos normais após jejum prolongado, na anorexia, a amenorreia e o retorno da menstruação pouco se correlacionam com o peso corporal.

Outros hormônios também estão alterados na anorexia nervosa. O hormônio do crescimento está significativamente mais elevado nesses pacientes, e o ritmo circadiano de secreção está alterado. Cerca de 22% dos pacientes com anorexia nervosa não apresentam o pico noturno de GH. No entanto, essas alterações parecem estar mais associadas ao jejum e à má nutrição, já que os níveis retornam ao normal após uma alimentação adequada. Os níveis de cortisol estão, em geral, elevados e são inversamente proporcionais ao índice de massa corporal e diretamente proporcionais ao escore na escala de depressão de Hamilton. Como na depressão, os níveis de CRH estão elevados, e a resposta do ACTH e do cortisol ao CRH está diminuída nos pacientes anoréticos. Um retardo na resposta ao TSH é observado em cerca de 86% dos pacientes com anorexia nervosa, mas tende a melhorar com a recuperação do peso.

Bulimia

Cerca de um terço dos pacientes com bulimia tem história de anorexia nervosa. Estudos demonstraram que esses pacien-

tes têm uma tendência à não supressão no teste com dexametasona, que é mais evidente naqueles com ingesta calórica restrita, mas não tem relação com os sintomas depressivos. Foram constatados níveis elevados de GH em 33% dos pacientes com bulimia. A resposta do TSH ao TRH é diminuída em 80% dos pacientes com bulimia e anorexia e em 22% dos com apenas bulimia. Vários estudos indicam múltiplas alterações endócrinas na bulimia, porém em menor intensidade do que as encontradas na anorexia nervosa.

Vários estudos indicam múltiplas alterações endócrinas na bulimia, porém em menor intensidade do que as encontradas na anorexia nervosa.

ANSIEDADE

Os pacientes com transtornos de ansiedade manifestam, em geral, hiperatividade do eixo HHA. Os estímulos estressantes psicológicos são menos potentes do que os físicos para ativar o eixo HHA, mas causam alterações na produção de cortisol e ACTH. Entretanto, pacientes com transtorno de pânico ou de ansiedade não complicada não apresentam aumento do cortisol urinário, a menos que a ansiedade seja acompanhada de depressão. Em cobaias, a administração central de ocitocina diminuiu a resposta ao estresse e o comportamento de ansiedade no labirinto em cruz elevado.

Transtorno de estresse pós-traumático

Os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) parecem ter alterações do eixo HHA exatamente opostas às descritas na depressão. Apresentam baixos níveis de cortisol sé-

Os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) parecem ter alterações do eixo HHA exatamente opostas às descritas na depressão.

rico e hiper-responsividade à supressão por dexametasona. Técnicas de imagem demonstraram uma redução no volume hipocampal em pacientes com estresse pós-traumático e depressão. Estudos em animais evidenciaram os efeitos neurotóxicos dos níveis elevados de glicocorticoides; portanto, pode-se especular se essas alterações hipocampais não estariam relacionadas às alterações no padrão de cortisol observadas no TEPT.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Pacientes com doença de Alzheimer em geral apresentam importante não supressão no teste com dexametasona, demonstrando uma alteração do eixo HHA, a qual pode estar relacionada à frequente comorbidade com depressão. Nos pacientes com doença de Alzheimer, há uma diminuição difusa de imunorreatividade para somatostatina no córtex cerebral, como resultado da degeneração neuronal. No exame de PET, a diminuição de somatostatina correlaciona-se com déficit cognitivo e hipometabolismo. Não se sabe se essa diminuição exerce um papel na demência ou se é apenas secundária à degeneração neuronal. Os hormônios relacionados ao estresse, em especial o cortisol, parecem estar implicados na patogênese dessa doença, conforme já descrito. Os mediadores inflamatórios têm demonstrado papel importante na fisiopatologia da doença de Alzheimer e estão implicados na formação dos depósitos de β -amiloide. O desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da doença leva em consideração essas características, sendo os inibidores da ciclo-oxigenase e os estrógenos potenciais alternativas.

Ainda que os eventos neurodegenerativos envolvidos na doença de Alzheimer sejam distintos daqueles que envolvem o déficit de memória relacionado ao envelhecimento, o estrógeno parece ser um mediador crucial em ambos os processos. McEwen e Magarinos (1997) demonstraram um aumento induzido por estrógeno na densidade

das espinhas dendríticas das células da região CA1 do hipocampo. Esse aumento, somado às alterações nos receptores NMDA, pode ter impacto sobre os potenciais excitatórios que chegam até esses neurônios. Outro estudo constatou que a reposição hormonal em ratas sem ovário aumenta a concentração de receptores NMDA na região CA1.

As alterações na expressão gênica relacionadas ao envelhecimento parecem sofrer grande influência dos esteroides sexuais. Os receptores nucleares para estrógeno estão diminuídos no hipotálamo de roedores fêmeas após o envelhecimento. Outro fator envolvido nesse processo pode ser a perda de 35% dos neurônios contendo β -endorfina, já que esses neurônios também contêm receptores para estrógeno.

Estudos clínicos com humanos têm evidenciado o efeito protetor da terapia de reposição estrogênica em fases iniciais da doença de Alzheimer. Diversos estudos clínicos demonstraram que, em mulheres que realizaram terapia de reposição estrogênica, a incidência da doença diminuiu em até 50%. Em alguns estudos, houve diminuição da incidência, ainda que menor, mesmo em pacientes que usaram reposição hormonal por apenas um ano após a menopausa. Apesar de dados mais objetivos serem escassos, o efeito observado na doença de Alzheimer sugere que os estrógenos têm efeito protetor contra a neurodegeneração. Estudos *in vitro* corroboram essa ideia, demonstrando que o estrógeno protege os neurônios contra a toxicidade induzida pela

Ainda que os eventos neurodegenerativos envolvidos na doença de Alzheimer sejam distintos daqueles que envolvem o déficit de memória relacionado ao envelhecimento, o estrógeno parece ser um mediador crucial em ambos os processos.

Estudos clínicos com humanos têm evidenciado o efeito protetor da terapia de reposição estrogênica em fases iniciais da doença de Alzheimer.

proteína amiloide ou por outros eventos excitotóxicos.

ESQUIZOFRENIA

Pessoas que abusam de anfetaminas e pacientes com esquizofrenia paranoide podem desenvolver tireotoxicose por aumento de T4. Isso parece ocorrer em razão da elevação dos níveis de aminas endógenas como feniletilamina, no caso da esquizofrenia, e a própria anfetamina, no caso do abuso, pois esta tem estrutura semelhante à da feniletilamina. Essas aminas endógenas poderiam ser a causa da ativação do eixo. A elevação da prolactina é outra alteração endócrina importante no tratamento da esquizofrenia. A maioria dos antipsicóticos, em maior ou menor grau, pode causar hiperprolactinemia e suas consequências, já descritas anteriormente. Isso se deve ao bloqueio dos receptores D2 de dopamina. O manejo dos efeitos colaterais inclui redução da dose e uso de bromocriptina por curtos períodos.

OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Há descrições de alterações do eixo HHA em vários transtornos psiquiátricos; entretanto, na maioria dos casos, elas parecem ser devidas à comorbidade desses transtornos com depressão ou com outros fatores que afetam o eixo HHA. Um estudo recente demonstrou concordância temporal entre a estimulação de ACTH induzida pela cocaína e a euforia subjetiva, sugerindo que essas alterações hormonais são significativas para os efeitos do abuso de cocaína. A similaridade entre o perfil hormonal relacionado ao efeito do abuso de drogas e ao efeito do estresse vem sendo estudada.

O córtex pré-frontal e o eixo HHA têm um papel importante em diversos transtornos psiquiátricos. A revisão da literatura aponta para o envolvimento do córtex pré-frontal na ativação do eixo HHA

em resposta ao estresse e na regulação por *feedback* negativo do sistema. Outro dado demonstra que distúrbios assimétricos de atividade do córtex pré-frontal estão associados a disfunção do eixo HHA. É necessária maior investigação neuroendócrina em transtornos como a esquizofrenia, que apresenta alterações pré-frontais e de lateralidade.

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS COM APRESENTAÇÃO PSIQUIÁTRICA

Lesões no SNC

As lesões cerebrais com etiologias diversas, como, por exemplo, tumores primários do sistema nervoso central, metástases, toxoplasmose, neurocisticercose, acidente vascular cerebral, entre outras, podem ter uma apresentação com quadro psiquiátrico, dependendo da área cerebral que atingem. As lesões mais bem descritas são as que atingem o lobo frontal, que se caracterizam, sobretudo, pela perda do juízo crítico. Neste capítulo, serão enfatizadas alterações que também afetam o sistema endócrino.

Conforme descrito durante todo o capítulo, o hipotálamo tem uma importante influência no comportamento humano. Dessa forma, lesões hipotalâmicas podem apresentar-se como transtornos psiquiátricos, por exemplo: a polifagia e a obesidade mórbida; a hipodipsia; a polidipsia primária; a hipersonolência; e a demência. As causas das lesões podem ser diversas, incluindo tumores, defeitos congênitos e doenças granulomatosas, como sarcoidose e hemocromatose. Os adenomas de hipófise são responsáveis por 10% das neoplasias intracraniais e 90% dos tumores de sela turca. Eles podem produzir hormônios, sendo os mais comuns aqueles

O hipotálamo tem uma importante influência no comportamento humano. Dessa forma, lesões hipotalâmicas podem apresentar-se como transtornos psiquiátricos.

que produzem prolactina, manifestando galactorreia e alterações relacionadas à secreção excessiva do respectivo hormônio.

Hipotireoidismo

No hipotireoidismo, as principais manifestações incluem alteração do estado mental, dificuldade de concentração, letargia e demência. Os pacientes também podem apresentar delírio, depressão e até psicose franca, que surge conforme a gravidade e a duração do hipotireoidismo. Podem apresentar, ainda, comportamento bizarro, em razão das alucinações e das ideias paranoides. O paciente queixa-se de dificuldades de memória, alterações do humor e apatia. O hipotireoidismo congênito ou nos primeiros

O hipotireoidismo congênito ou nos primeiros anos de vida é uma das importantes causas de retardo mental.

anos de vida é uma das importantes causas de retardo mental. É fundamental a investigação de outros sintomas concomitantes que possam indicar a etiologia endócrina, como

perda de cabelo, constipação, fraqueza muscular, ganho de peso, pele seca, intolerância ao frio, entre outros. Em idosos, o hipotireoidismo pode manifestar-se na forma apática, a qual, muitas vezes, não é diagnosticada antes de uma consequência mais grave. Nesse caso, os pacientes apresentam apenas letargia, apatia e depressão.

Hipertireoidismo

Um dos diagnósticos diferenciais para pacientes com tireotoxicose ou hipertireoidismo são os transtornos de ansiedade. O hipertireoidismo também pode lembrar a mania, devido à hiperatividade motora, mas a energia em geral está diminuída, o que diferencia os dois quadros. Os pacientes apresentam ansiedade, disforia, labilidade emocional, insônia, dificuldade de concentração, irritabilidade, tremores e palpitações. Em casos graves de tireotoxicose,

podem surgir pensamentos paranoides e ilusionais, simulando transtorno psicótico. A resolução do problema endócrino também elimina as manifestações psiquiátricas, fazendo os quadros psicóticos regredirem. O restabelecimento dos níveis hormonais, na maioria das vezes, elimina as manifestações psiquiátricas, com reversão total do quadro. Os sintomas podem ser mais discretos em idosos, apresentando, sobretudo, apatia, miopatia e alterações cardiovasculares.

Paratireoides

As alterações encontradas na disfunção das paratireoides devem-se, principalmente, aos distúrbios no metabolismo do cálcio e do fósforo. No hipoparatireoidismo, a redução da reabsorção óssea causa hipocalcemia, que se manifesta, de forma mais específica, por tetania. Além disso, podem estar presentes catarata, parestesias, deficiência cognitiva e até convulsões. O hiperparatireoidismo causa aumento da atividade dos osteoclastos, o que ocasiona a concentração de cálcio no fluido extracelular e diminui a concentração de fosfato. A hipercalcemia pode causar alterações do estado mental, por vezes simulando um quadro demencial, com perda de memória, irritabilidade e depressão. Pode

A hipercalcemia pode causar alterações do estado mental, por vezes simulando um quadro demencial, com perda de memória, irritabilidade e depressão.

acarretar, ainda, fraqueza muscular, parestesias e movimentos anormais da língua.

Alterações do córtex da adrenal

A hipofunção do córtex da adrenal costuma ser decorrente de uma atrofia da glândula, de causa desconhecida. Entre as causas possíveis da destruição estão tuberculose, neoplasia, amiloidose, hemocromatose e infecção fúngica. Os pacientes podem apresentar déficit cognitivo de leve a moderado,

depressão apática ou psicose, que acontecem em 20 a 40% dos casos. Os sintomas incluem irritabilidade, evitação social, alucinações, ideias paranoides, pensamento bizarro e, às vezes, postura catatônica. No entanto, os sintomas psicóticos não são comuns. O quadro clínico pode ser confundido com depressão e demência.

A hiperfunção do córtex da adrenal leva à síndrome de Cushing, com sintomas que podem ser reproduzidos pela administração exógena de cortisol.

A hiperfunção do córtex da adrenal leva à síndrome de Cushing, com sintomas que podem ser reproduzidos pela administração exógena de cortisol. Em 50% desses casos, os pacientes apresentam sintomas com-

portamentais ou mentais. Os sinais e sintomas incluem labilidade emocional, depressão, fadigabilidade, diminuição da libido, irritabilidade, ansiedade, ataques de pânico e paranoia. Os sintomas são significativamente revertidos com o controle dos níveis de corticosteroides e com o tratamento da patologia subjacente.

Feocromocitoma

O feocromocitoma caracteriza-se por uma hiperfunção da medula adrenal e um consequente excesso de catecolaminas. O quadro pode ser confundido com transtornos de ansiedade, devido aos sintomas resultantes dos níveis aumentados de catecolaminas. Em geral, o paciente apresenta uma crise hipertensiva súbita, com taquicardia, mal-estar, sudorese e cefaleia, além de sintomas não específicos. A descrição pode ser confundida com crises de ansiedade e ataques de pânico. A característica importante para o diagnóstico diferencial é a associação desses episódios com o ato de defecação ou outra situação de aumento da pressão intra-abdominal. O diagnóstico pode ser feito por meio da dosagem de metabólitos das catecolaminas na urina ou por exames de imagem.

REFERÊNCIAS

- DAVIS, K. L. et al. *Neuropsychopharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- DEMORANVILLE, B. M.; JACKSON, I. M. D. Psycho-neuroendocrinology. In: FOGEL, B. S.; SCHIFFER, R. B.; RAO, S. M. (Ed.). *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- DOM, L. D.; CHROUSOS, G. P. The endocrinology of stress and system disorders in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 22, p. 685-700, 1993.
- DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, v. 59, p. 1116-1127, 2006.
- GOODMAN, Y. et al. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid B-peptide toxicity in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, v. 66, n. 5, p. 1836-1843, 1996.
- GRENN, A. I. et al. Mood disorders: biochemical aspects. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. (Ed.). *Comprehensive textbook of psychiatry IV*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Fisiologia médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- HANSEN-GRANT, S. M. et al. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. (Ed.). *The american psychiatric press textbook of psychopharmacology*. 2. ed. Washington: American Psychiatric, 1998. p. 171-194.
- HERMAN, J. P.; CULLINAN, W. E. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neuroscience*, v. 20, n. 2, p. 78-83, 1997.
- HOLSBOER, F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: BLOOM, F. E.; KUPFER, D. J. (Ed.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven, 1994.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. *Essentials of neural science and behavior*. New York: Chapman-Hall, 1995.
- KAPCZINSKI, F. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 32, n. 4, p. 675-692, 2008.
- KAUER-SANT'ANNA, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 4, p. 447-458, 2009.

- KIRSCHBAUM, C. et al. Stress and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, v. 58, n. 17, p.1475-1483, 1996.
- LIU, D. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, v. 277, p. 1659-1661, 1997.
- McEWEN, B. S. Neuroendocrine interactions. In: BLOOM, F. E.; KUPFER, D. J. (Ed.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven, 1994.
- McEWEN, B. S. Seminars in medicine of the Beth Israel deaconess medical center: protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 3, p.171-179, 1998.
- McEWEN, B. S.; MAGARINOS, A. M. Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Annals New York Academy of Sciences*, v. 821, p. 271-284, 1997.
- MENDELSON, J. H. et al. Temporal concordance of cocaine effects on mood states and neuroendocrine hormones. *Psychoneuroendocrinology*, v. 27, n. 1-2, p. 71-82, 2002.
- NEWCOMER, J. W. et al. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 14, n. 4, p. 2047-2053, 1994.
- ROOZENDAL, B.; COOLS, A. R. Influence of the noradrenergic state of the nucleus accumbens in basolateral amygdala mediated changes in neophobia of rats. *Behavioural Neuroscience*, v. 108, n. 6, p. 1107-1118, 1994.
- ROSENFELD, P.; WETMORE, J. B.; LEVINE, S. Effects of repeated maternal separations on the adrenocortical response to stress of preweanling rats. *Physiology & Behavior*, v. 52, n. 4, p.787-791, 1992.
- STEIN, D. J. Oxytocin and vasopressin: social neuropeptides. *CNS Spectrums*, v. 14, n. 11, p. 602-606, 2009.
- STERNBACH, H. Age related testosterone decline in men: psychiatric-clinic aspects. *The American Journal of Psychiatry*, v. 155, p.1310-1318, 1998.
- STRATAKIS, C. A.; CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals New York Academy of Sciences*, v. 771, p.1-18, 1995.
- SULLIVAN, R. M.; GRATTON, A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, v. 27, n. 1/2, p. 99-114, 2002.
- YATHAM, L. N. et al. Accelerated age-related decrease in BDNF levels in bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 1, p. 137-139, 2009.
- ZINK, C. F. et al. Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 20, p. 7017-7022, 2010.

A psiconeuroimunologia objetiva estudar as relações entre o sistema nervoso e o sistema imune. Essa disciplina se desenvolveu ao longo do século XX, impulsionada pela difusão da medicina psicossomática e pelo interesse no estudo científico das relações entre o corpo e a mente. Seus primórdios remontam ao trabalho de Hans Selye sobre estresse e o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, na década de 1930, passando pelos estudos pioneiros de Hugo Besedovsky, Robert Ader e Robert Dantzer sobre as relações entre o sistema imune e o sistema nervoso, nas décadas de 1970 e 1980.

Segundo a tradição, o sistema imune era compreendido como um sistema autônomo, que funcionava de forma independente de outros sistemas fisiológicos e cuja principal função seria a defesa contra microrganismos. Uma visão mais contemporânea considera que o sistema imune atua de forma integrada com outros sistemas, sobretudo o sistema nervoso, no sentido de manter a homeostase, ou alostase, como preferem alguns autores, do organismo.

Hoje, está bem estabelecido que os transtornos psiquiátricos são acompanhados de disfunções variáveis no sistema imune. Essas disfunções imunes vêm sendo consideradas mais do que um epifenômeno, possivelmente desempenhando um papel fisiopatológico em vários transtornos, como depressão, esquizofrenia e doença de Alzheimer. A tarefa da psiconeuroimunologia de compreender a associação entre alterações imunes sistêmicas e transtornos psiquiátricos contribui para a reaproximação definitiva da psiquiatria com a medicina geral, abrindo interessantes perspectivas terapêuticas.

Neste capítulo, será abordado esse empolgante campo do conhecimento, apresentando-se, inicialmente, as bases fisiológicas do sistema imune e sua interação com o sistema nervoso e, em seguida, as evidências e os possíveis significados das disfunções imunes nos transtornos psiquiátricos.

FISIOLOGIA DO SISTEMA IMUNE

O sistema imune é organizado em órgãos linfoides, vasos linfáticos, leucócitos circulantes e moléculas solúveis, incluindo complemento, imunoglobulinas e citocinas. Existem dois braços fundamentais do sistema imune: a imunidade inata (ou natural) e a adaptativa (ou adquirida).

A imunidade inata corresponde ao braço não específico do sistema imune, constituída por barreiras naturais, como pele, mucosas, secreções e microbiota, e por vários leucócitos que atuam com rapidez contra as infecções: neutrófilos, macrófagos (ou monócitos), células dendríticas, células *natural killer* (NK), eosinófilos e basófilos. Os neutrófilos e os macrófagos são os principais fagócitos especializados na imunidade bacteriana. Após o reconhecimento dos antígenos, os macrófagos secretam pequenas proteínas chamadas de citocinas. As principais citocinas secretadas pelos macrófagos ativados são TNF- α , IL-1 β ,

O sistema imune é organizado em órgãos linfoides, vasos linfáticos, leucócitos circulantes e moléculas solúveis, incluindo complemento, imunoglobulinas e citocinas.

IL-6 e IL-8, responsáveis pela indução da inflamação, por isso chamadas de citocinas pró-inflamatórias.

Caso a imunidade inata falhe, mecanismos muito específicos da imunidade adaptativa são mobilizados: linfócitos T, linfócitos B e secreção de imunoglobulinas. Células dendríticas são especializadas na apreensão de antígenos e na apresentação para as células T nos linfonodos, constituindo a primeira etapa da resposta imune adaptativa. As células T são subdivididas em células T auxiliares (Th ou CD4+) e T citotóxicas (Tc ou CD8+). De acordo com a produção de citocinas, as células T CD4+ costumam ser agrupadas em Th1 e Th2. As células Th1 secretam sobretudo interferon- γ (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), que potencializam várias funções da imunidade celular, incluindo proliferação linfocitária, fagocitose, formação de granulomas e citotoxicidade. As células Th2 secretam as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e o fator de transformação de crescimento β (TGF- β), que auxiliam na resposta humoral com a secreção de imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE) pelas células B. Recentemente, foram identificados dois outros subtipos das células CD4+, com funções relacionadas à indução de inflamação crônica (Th17) ou à inibição das respostas de células T ativadas (as células T regulatórias ou Treg).

INTERAÇÕES NEUROIMUNOENDÓCRINAS

Existe uma comunicação bidirecional entre os sistemas nervoso, endócrino e imune: neurotransmissores e hormônios que modulam o sistema imune e citocinas que regulam o sistema nervoso central (SNC). Essa troca mútua de mediadores químicos é indispensável para manter a homeostase (ou alostase) do organismo, e sua alteração já foi implicada em inúmeras doenças, incluindo depressão, transtorno de estresse pós-traumático, diabetes, infecções e câncer.

A principal via de regulação neuroimunoendócrina é o eixo hipotalâmico-

-hipofisário-adrenal (HHA), que pode aumentar de modo drástico os níveis de cortisol no organismo conforme o contexto (Fig. 4.1). Esse hormônio se liga aos receptores citoplasmáticos ou de membrana nos leucócitos, ocasionando, na maioria dos casos, redução de seu nível de atividade, ou seja, imunossupressão.

A principal via de regulação neuroimunoendócrina é o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que pode aumentar de modo drástico os níveis de cortisol no organismo conforme o contexto.

Vários estudos têm observado aumento nos níveis basais de cortisol na depressão maior, levando a um desgaste de várias funções fisiológicas, incluindo a imunidade. A hipercortisolemia também foi associada com a intensidade de sintomas na depressão, implicando esse hormônio em sua fisiopatologia. Em paralelo aos níveis aumentados de cortisol, vem sendo observada resistência central à administração oral do glicocorticoide sintético dexametasona e resistência linfocitária ao tratamento *in vitro* com glicocorticoides. Esses resultados sugerem uma resistência adquirida aos glicocorticoides na depressão maior, visto que a melhora clínica está associada com a recuperação da sensibilidade a eles. Todavia, alguns autores verificaram hipofunção do eixo HHA em pacientes deprimidos, sobretudo naqueles com sintomas melancólicos e de estresse pós-traumático. Demonstrou-se recentemente que pacientes com depressão maior recorrente e história de trauma na infância apresentam níveis de cortisol reduzidos ao longo do dia em comparação a controles saudáveis.

Está claro que as alterações funcionais do eixo HHA estão associadas com mudanças imunes, sendo as mais relevantes: alterações das funções celulares, mudanças no perfil de produção de citocinas e alteração no tráfego celular entre os tecidos. Por exemplo, os glicocorticoides inibem a síntese e a secreção de citocinas do padrão Th1 e citocinas pró-inflamatórias responsáveis

pela regulação da imunidade celular. No entanto, os glicocorticoides podem induzir a síntese das citocinas do padrão Th2 com propriedades anti-inflamatórias. Outro efeito bem conhecido do aumento do cortisol no organismo é a mobilização de leucócitos pelos tecidos. Após estresse agudo, existe um aumento expressivo no número de neutrófilos (neutrofilia) e células NK, bem como uma redução significativa na contagem de linfócitos (linfopenia). Essas mudanças no número celular periférico resultam do efeito do cortisol e da noradrenalina sobre

a movimentação de leucócitos do sangue para os tecidos, ou vice-versa. Foi demonstrado que essas mudanças são decorrentes do aumento da expressão de moléculas de adesão celular presentes na superfície dos linfócitos, tornando essas células mais aderentes ao endotélio vascular e, conseqüentemente, favorecendo sua diapedese, ou seja, sua migração do endotélio para o tecido. A migração, a distribuição e a localização de leucócitos pelo organismo são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas imunes. O comprometimento des-

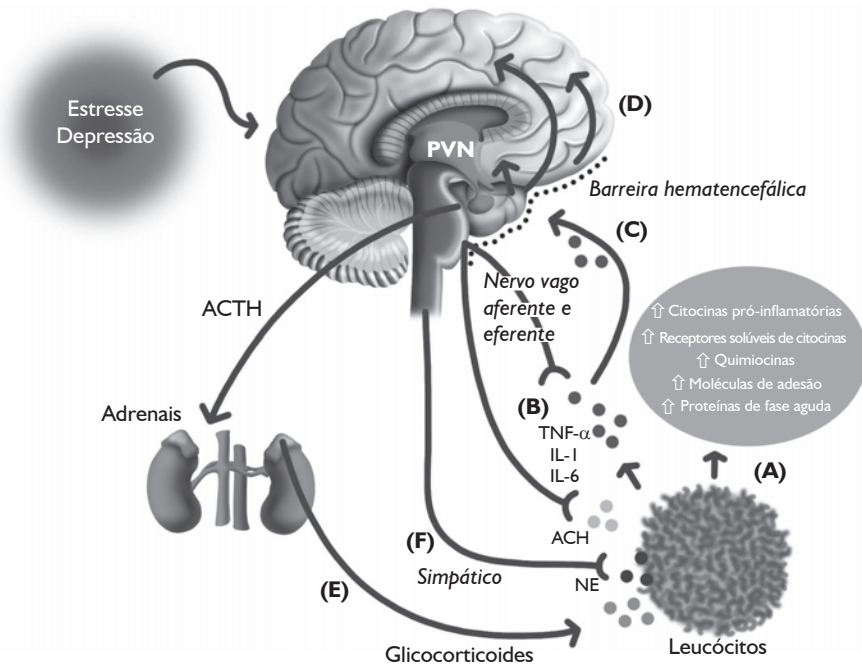


FIGURA 4.1

Interações neuroimunoendócrinas nos transtornos do humor: **(A)** O reconhecimento de antígenos pela imunidade inata induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias. **(B)** Essas citocinas, por sua vez, podem sinalizar ao cérebro a presença da infecção pelo contato com fibras aferentes do nervo vago ou por **(C)** regiões permeáveis da barreira hematoencefálica e moléculas transportadoras. **(D)** Uma vez no cérebro, os sinais enviados pelas citocinas participam de vias conhecidas no desenvolvimento da depressão, incluindo (i) o metabolismo de neurotransmissores, como serotonina e dopamina; (ii) a ativação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no núcleo paraventricular (PVN) e, subseqüentemente, (iii) a produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e **(E)** glicocorticoides (cortisol). **(F)** A exposição a estressores ambientais e psicológicos aumenta o tônus nervoso simpático, com a liberação de noradrenalina (NE), ou parassimpático, por meio da secreção de acetilcolina (ACh) pelo nervo vago eferente. Os glicocorticoides, a NE e a ACh induzem várias mudanças imunológicas relevantes para a fisiopatologia dos transtornos do humor.

sas funções pode tornar o sujeito suscetível a processos patológicos, como infecções.

Uma segunda via de regulação neuroimunoendócrina acontece por meio da liberação de catecolaminas da medula adrenal ou de terminações nervosas do sistema nervoso autônomo. Já foi demonstrado que os principais órgãos imunes, a saber, o timo, o baço e os linfonodos, são abundantemente inervados por fibras nervosas autônomas e linfócitos que possuem receptores β 2-adrenérgicos. O nível de expressão desses receptores varia muito entre os principais leucócitos; por exemplo, as células B apresentam mais receptores β 2-adrenérgicos do que as células T CD4+. Uma ativação do sistema nervoso simpático por meio da injeção de adrenalina causa alterações no tráfego de leucócitos, incluindo aumento expressivo no número de subtipos de linfócitos T (CD4+ e CD8+) e de células NK. De forma geral, as respostas imunes celulares, como proliferação celular, estão aumentadas por um tempo nos tecidos linfoides após infusão com catecolaminas. Ressalta-se, contudo, que a regulação simpática parece não ser tão relevante durante o estresse crônico ou a depressão, quando apenas os níveis de glicocorticoides se mantêm continuamente alterados.

A inervação vagal ou parassimpática dos principais órgãos linfoides constitui a terceira via de regulação neuroimunoendócrina. Existem duas vias de comunicação bidirecional vagal: uma *via eferente*, mediada pela liberação de neurotransmissores pelo nervo vago sobre os leucócitos, e uma *via aferente*, modulada pela ação de citocinas pró-inflamatórias sobre esse nervo. A acetilcolina (ACh) é o principal neurotransmissor da via eferente vagal e interage com receptores nicotínicos expressos em todos os leucócitos. Vários estudos demonstraram que essa via é importante para conter respostas inflamatórias, sendo responsável, por exemplo, pela atenuação dos níveis de TNF- α durante o choque séptico. A via eferente vagal funcionaria, então, como um freio das respostas inflamatórias. Em um modelo animal, foi verificado, também, que a vagotomia

aumenta o número de linfócitos imaturos (CD4⁻CD8⁻ ou CD4⁺CD8⁺) no baço e nos linfonodos. A via aferente da comunicação vagal inclui a ligação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , no nervo vago, possibilitando uma representação no SNC de um sinal inflamatório periférico. Nesse sentido, conforme proposto originalmente por Besedovsky e Sorkin (1977), o sistema imune atuaria como um “órgão sensorial”. Em função dessa propriedade bidirecional do nervo vago, foi definido um arco reflexo inflamatório: citocinas pró-inflamatórias sinalizam a inflamação para o SNC por meio do vago aferente, que induz a liberação de ACh, o qual, por sua vez, atenua ou freia as respostas inflamatórias periféricas.

Além da ação das citocinas sobre o nervo vago, há, pelo menos, dois outros mecanismos pelos quais o sistema imune pode influenciar o sistema nervoso. Citocinas presentes na circulação sanguínea podem alcançar o encéfalo passando por estruturas circunventriculares, como a área postrema, nas quais a barreira hematoencefálica é suscetível à passagem de polipeptídeos. Além disso, citocinas circulantes podem ativar células endoteliais, que liberariam mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas e os leucotrienos, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e de influenciar a atividade cerebral.

COMPORTAMENTO DE DOENTE

A observação sistemática do comportamento de animais doentes identificou uma série de elementos comuns a diferentes espécies, independentemente da causa subjacente da doença, que incluía prostração, hiporexia e redução do nível de atividade locomotora. A esse conjunto de alterações comportamentais denominou-se comportamento de doente (do inglês *sickness behavior*).

A princípio, o comportamento de doente foi postulado como uma resposta adaptativa do organismo para reduzir o consumo de energia e a exposição a potenciais predadores, bem como poupar água, a fim de criar

condições favoráveis para sua cura. A visão mais atual propõe que o comportamento de doente seja compreendido como a expressão de um estado motivacional. Nessa perspectiva, o comportamento de doente seria equivalente a outros estados motivacionais fisiológicos, como a fome e a sede, estando envolvido, portanto, na homeostase (ou alostase) do organismo.

Mesmo considerando-se uma discussão teleológica sobre o comportamento de doente, reconhece-se o papel de citocinas pró-inflamatórias em sua gênese. Propõe-se

Ao detectarem patógenos ou lesão tecidual, células do sistema imune inato, como os macrófagos e as células dendríticas, produziram citocinas pró-inflamatórias, que, além de desencadear efeitos locais, alcançariam o sistema nervoso central.

que, ao detectarem patógenos ou lesão tecidual, células do sistema imune inato, como os macrófagos e as células dendríticas, produziram citocinas pró-inflamatórias, que, além de desencadear efeitos locais, alcançariam o sistema nervoso central, determinando alterações comportamentais e cognitivas características do

comportamento de doente.

A pesquisa com humanos vale-se de pacientes em uso terapêutico de citocinas recombinantes como modelo para investigar a maneira pela qual as citocinas interferem no comportamento. Por exemplo, pacientes com hepatite C crônica podem desenvolver duas síndromes comportamentais com o tratamento com o interferon IFN- α . A primeira se desenvolve em praticamente todos os pacientes nas primeiras duas semanas de tratamento, sendo autolimitada e caracterizando-se por sintomas vegetativos como anorexia, fadiga, alterações de sono e dor. A segunda síndrome acomete entre 30 e 50% dos pacientes, com pico de incidência em 12 semanas de tratamento, apresentando sintomas psicológicos típicos de depressão maior, como humor deprimido, anedonia, pessimismo e disfunções cognitivas (atenção

e memória), sendo responsiva a tratamento farmacológico com antidepressivos.

O IFN- α é um potente indutor de citocinas pró-inflamatórias, e estudos neuroendócrinos e de neuroimagem demonstraram, respectivamente, que seu uso está associado a alterações no eixo HHA e nos circuitos frontoestriatais. Do ponto de vista neuroquímico, o uso de IFN- α induziria aumento da atividade da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), responsável pela degradação do triptofano, molécula precursora da serotonina. Isso resultaria na redução dos níveis de serotonina, o que pode explicar, pelo menos em parte, o desenvolvimento da síndrome depressiva.

Essas observações estimularam a investigação sistemática do envolvimento de mecanismos inflamatórios na fisiopatologia dos transtornos do humor e de outros transtornos neuropsiquiátricos.

ALTERAÇÕES IMUNES NAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Reconhece-se, atualmente, que o estresse vivenciado durante os primeiros meses de vida intrauterina e logo após o nascimento está associado a maior vulnerabilidade para várias doenças psiquiátricas, incluindo depressão maior e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Essa vulnerabilidade se traduz em reprogramação neuroimunoendócrina, a qual persiste durante a vida adulta dos pacientes. Pacientes com TEPT, sintomas depressivos e história de trauma na infância apresentam uma hipofunção do eixo HHA associada a maior sensibilidade celular aos glicocorticoides e maior atividade inflamatória basal, expressa por níveis séricos aumentados de IL-1 β , IL-6, TNF- α e seus receptores solúveis (sTNF-R1 e sTNF-R2). Alterações fenotípicas dos principais tipos leucocitários também foram observadas no TEPT, como contagem elevada de células T e B ativadas, de células T de memória e de células NK, em contraste com contagem muito reduzida de células Treg. Acredita-se que a hipofunção do eixo HHA seja responsável

por esse padrão de ativação imune observada em pacientes com TEPT.

Vários estudos demonstraram que a depressão maior também está associada a maior atividade inflamatória sistêmica. Esse estado inflamatório é representado por elevação das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) na circulação, assim como aumento da proteína C reativa (PCR), da haptoglobina e de receptores solúveis dos receptores de citocinas (sTNFR1 e sTNFR2).

As citocinas inflamatórias podem alcançar o cérebro e participar dos mecanismos fisiopatológicos da depressão, alterando o metabolismo de neurotransmissores, as funções neuroendócrinas e a plasticidade neural.

As citocinas inflamatórias podem alcançar o cérebro e participar dos mecanismos fisiopatológicos da depressão, alterando o metabolismo de neurotransmissores, as funções neuroendócrinas e a plasticidade neural. A maior atividade inflamatória associada à depressão poderia justificar também os maiores índices de morbidade (como síndrome metabólica e doenças cardiovasculares) e de mortalidade observados nos pacientes deprimidos.

Vários estudos verificaram que a depressão está associada a inibição da imunidade celular, incluindo redução da proliferação das células T; diminuição das citocinas Th1 (IFN- γ) e aumento de citocinas Th2 (IL-10); diminuição da atividade de células NK; e redução da sensibilidade periférica a glicocorticoides. Alguns estudos longitudinais demonstraram, inclusive, que parâmetros imunes, como a atividade de células NK, retornam ao nível basal paralelamente à melhora clínica após o tratamento com antidepressivos. Em período recente, foi demonstrada redução do número de células Treg (CD4+CD25+) em pacientes com depressão maior. Esse dado sugere que o estado inflamatório associado à depressão pode ser decorrente de falha de regulação imune, visto que as células Treg são reconhecidas por seu papel regulatório sobre as

respostas imunes efetoras. São desconhecidas as causas dessas alterações imunes, mas é possível que disfunções do eixo HHA estejam implicadas.

Cabe mencionar a interessante, mas especulativa, “hipótese higiênica”, que postula que o aumento da prevalência de doenças inflamatórias crônicas, como asma e doença inflamatória intestinal, em países desenvolvidos ocorre em virtude de mudanças ambientais (urbanização, industrialização), as quais resultaram na menor exposição das pessoas a microrganismos patógenos (sobretudo helmintos) e não patógenos. A não exposição a esses agentes predisporia o sistema imune a assumir um padrão de hiper-reatividade, com redução de células Treg e aumento dos parâmetros inflamatórios, predispondo ao desenvolvimento de doenças autoimunes e alérgicas. Segundo alguns autores, o aumento da prevalência de transtornos psiquiátricos, em especial aqueles relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão, em sociedades desenvolvidas poderia ser explicado do mesmo modo. Assim, o desenvolvimento desses transtornos estaria associado a processos inflamatórios e deficiências imunoregulatorias resultantes do ambiente. A inflamação deveria ser compreendida, então, como fator de vulnerabilidade para depressão e ansiedade.

Os estudos sobre disfunções imunes no transtorno bipolar são mais recentes, mas demonstram, de modo consistente, a acentuação da atividade inflamatória sistêmica durante os episódios de oscilação do humor, seja na mania, seja na depressão. Essa atividade inflamatória foi caracterizada por elevação da PCR, das citocinas pró-inflamatórias e das quimiocinas na circulação. Em contraste, existem estudos que verificaram redução do número absoluto e da proliferação de linfócitos na mania e redução do número de células NK. Mesmo que mais estudos sejam necessários, esses resultados preliminares corroboram os achados em pacientes com depressão maior, sendo ambas as condições marcadas por exacerbação da inflamação (imunidade inata) em paralelo à redução da imunidade adaptativa.

Uma série de alterações imunes também é descrita na esquizofrenia. Inicialmente, postulou-se que citocinas relacionadas ao perfil Th2 estivessem mais elevadas em pacientes esquizofrênicos do que em controles. Estudos mais recentes, no entanto, não corroboram essa hipótese, apontando acentuação do quadro inflamatório geral, com elevação dos níveis circulantes de PCR, de IL-6 e dos receptores solúveis IL-1RA e sIL-2R. As disfunções imunes foram implicadas na etiopatogenia da esquizofrenia, considerando que algumas condições de risco, como infecções intrauterinas e/ou perinatais (p. ex., toxoplasmose), poderiam desencadear determinados padrões de resposta imune que influenciariam o desenvolvimento do sistema nervoso central.

A doença de Alzheimer é definida pela progressiva perda de neurônios cerebrais associada a acúmulos proteicos intracelulares.

A doença de Alzheimer é definida pela progressiva perda de neurônios cerebrais associada a acúmulos proteicos intracelulares – os emaranhados neurofibrilares – e extracelulares – as placas senis. Os mecanismos etiopatogenéticos da neurodegeneração na doença de Alzheimer permanecem mal compreendidos, mas evidências recentes sugerem a participação de processos neuroinflamatórios. Por exemplo, o peptídeo β -amiloide, que se acumula nas placas senis, é capaz de ativar a microglia, desencadeando estímulos para o recrutamento de células inflamatórias. No início do processo de deposição do β -amiloide, essas células seriam capazes de degradar o peptídeo, mantendo a integridade funcional dos circuitos envolvidos. No entanto, após a exposição crescente e crônica ao β -amiloide, possivelmente esses mecanismos entrariam em exaustão, podendo contribuir para a lesão neuronal e a subsequente progressão dos déficits cognitivos. De fato, estudos *post mortem* de pacientes com doença de Alzheimer confirmam o recrutamento de células mononucleares, como monócitos e linfócitos T, e o aumento dos níveis de citocinas

pró-inflamatórias, produtos da ativação do complemento e espécies reativas de oxigênio no tecido cerebral.

Alterações também são descritas nas populações de leucócitos e nos níveis de citocinas e de outras moléculas inflamatórias circulantes em pacientes com doença de Alzheimer. De maneira geral, pode-se afirmar que há acentuação da atividade inflamatória e/ou da imunidade inata. Existe, portanto, certo paralelismo entre os processos imunes no sistema nervoso central e na periferia do organismo, o que representa perspectivas interessantes para a pesquisa de biomarcadores plasmáticos ou séricos. Ressalta-se que o processo fisiológico de envelhecimento associa-se à acentuação da atividade inflamatória sistêmica em relação a jovens e adultos, fenômeno denominado por alguns autores de *inflammaging*. No envelhecimento patológico, como observado na doença de Alzheimer, o aumento da atividade inflamatória sistêmica é ainda mais pronunciado. O fato de a depressão ser importante fator de risco para o desenvolvimento de doença de Alzheimer pode associar-se, em parte, à acentuação dos processos inflamatórios no transtorno depressivo.

Considerando as evidências de que o processo inflamatório participa da patogênese da doença de Alzheimer, investigou-se o papel de fármacos anti-inflamatórios não esteroides em sua prevenção e em seu tratamento. Estudos epidemiológicos mostraram que indivíduos em uso crônico de anti-inflamatórios apresentaram menor risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer. No entanto, ensaios clínicos com anti-inflamatórios em pacientes com a doença de Alzheimer não mostraram melhora dos sintomas cognitivos. Uma interpretação possível desses resultados aparentemente contraditórios é que, em pacientes com a doença instalada ou em estágios avançados, os sintomas seriam função da gravidade do processo neurodegenerativo, sendo que os mecanismos inflamatórios desempenhariam um papel secundário nesse contexto. Assim, estratégias anti-inflamatórias não teriam impacto significativo. Por sua vez, em uma

TABELA 4.1

Principais alterações em parâmetros imunológicos em doenças psiquiátricas

	DEPRESSÃO MAIOR	TRANSTORNO BIPOLAR	ESQUIZOFRENIA	DOENÇA DE ALZHEIMER
Leucócitos	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Neutrófilos ↑ Monócitos ↓ Linfócitos ↑ CD8+ ↑ NK ↑ CD4+ ↑ B e CD5+ ↓ CD4+CD25+ 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Linfócitos (mania) ↓ NK 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Linfócitos ↑ Monócitos 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Linfócitos B ↓ Linfócitos T ↑ CD4+ CD25+
Funções celulares	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Proliferação de linfócitos ↓ Atividade NK ↓ Fagocitose 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Proliferação de linfócitos (mania) 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Síntese de IL-2 e IFN-γ (<i>in vitro</i>) ↓ Proliferação de linfócitos ↓ Reação cutânea 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Proliferação de linfócitos ↑ Atividade NK
Mediadores circulantes	<ul style="list-style-type: none"> ↑ TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10 ↑ sTNFR1 e sTNFR2 ↓ IFN-γ ↑ PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ TNF-α, IL-4, IL-6 e IL-8 ↑ sTNFR1 e sIL2R ↑ PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ IL-6 ↑ IL-1RA, sIL-2R ↑ PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, TFG-β ↑ PCR

fase pré-clínica, processos inflamatórios poderiam exercer papel mais relevante na degeneração neuronal e, por extensão, no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Nesse cenário, estratégias anti-inflamatórias poderiam influenciar a instalação da doença de Alzheimer (Tab. 4.1).

perspectivas terapêuticas. Nesse sentido, ensaios clínicos envolvendo fármacos anti-inflamatórios não esteroides em adição a estratégias terapêuticas convencionais na depressão, no transtorno bipolar e na esquizofrenia vêm apresentando resultados promissores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transtornos psiquiátricos estão claramente associados a disfunções imunes. O significado da associação ainda é discutível, mas há evidências crescentes de que essas alterações podem estar envolvidas no desenvolvimento do transtorno psiquiátrico, influenciando a gravidade dos sintomas e o prognóstico. O melhor entendimento da relação entre sistema imune e sistema nervoso poderá, portanto, abrir interessantes

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, I. G. et al. Imunologia do transtorno bipolar. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 58, n. 1, p. 52-59, 2009.
- BAUER, M. E. et al. Interplay between neuroimmune-endocrine systems during post-traumatic stress disorder: a minireview. *Neuroimmunomodulation*, v. 17, n. 3, p. 192-195, 2010.
- BESEDOVSKY, H.; SORKIN, E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 27, n. 1, p. 1-12, 1977.

- CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biological Psychiatry*, v. 56, n. 11, p. 819-824, 2004.
- COSTA-PINTO, F. A.; PALERMO-NETO, J. Neuroimmune interactions in stress. *Neuroimmunomodulation*, v. 17, p. 196-199, 2010.
- DANTZER, R.; KELLEY, K. W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 21, n. 2, p. 153-160, 2007.
- KAPCZINSKI, F. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 32, n. 4, p. 675-692, 2008.
- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v. 454, p. 428-435, 2008.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, v. 65, n. 9, p. 732-741, 2009.
- POTVIN, S. et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, v. 63, n. 8, p. 801-808, 2008.
- RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006.
- ROOK, G. A.; LOWRY, C. A. The hygiene hypothesis and psychiatric disorders. *Trends in Immunology*, v. 29, n. 4, p. 150-158, 2008.
- ROTHERMUNDT, M.; AROLT, V. Schizophrenia and immunity. In: ADER, R. *Psychoneuroimmunology*. 4th ed. Burlington: Elsevier, 2007. p. 561-577.
- SELYE, H. History of stress concept. In: GOLDBERGER, L.; BREZNITZ, S. (Ed.). *Handbook of stress*. New York: Free Press, 1993. p. 7-17.
- SWARDFAGER, W. et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 10, p. 930-941, 2010.
- TEIXEIRA, A. L. et al. Cytokines and the brain: beyond immune response. In: FEDOROVICH, S. V. (Ed.). *Signal transduction in nervous cells*. Trivandrum: Research Signpost, 2008. p. 95-115.
- TRACEY, K. J. Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 9, p. 418-428, 2009.

Genética dos transtornos psiquiátricos

5

Marco Aurélio Romano-Silva
Rodrigo Nicolato
Humberto Corrêa

O sequenciamento do genoma humano foi um dos grandes feitos científicos do século XX. Apesar dos desafios decorrentes da complexidade dos fenótipos, as pesquisas e publicações na área da genética psiquiátrica apresentam uma grande produção, possibilitando uma melhor compreensão dos fatores herdados e da maneira pela qual podem ser transmitidos de uma geração para outra.

Os estudos genéticos podem melhorar o entendimento da etiologia e da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos, bem como auxiliar em estratégias de prevenção e tratamento.

Os estudos genéticos podem melhorar o entendimento da etiologia e da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos, bem como auxiliar em estratégias de prevenção e tratamento. A etiologia genética em psiquiatria pode ser demonstrada em estudos de agregação familiar, de gêmeos e de adoção. Além disso, os mecanismos moleculares e de transmissão genéticos também são desvendados por estudos que evidenciam associações de genes específicos com doenças psiquiátricas.

CONCEITOS BÁSICOS DE GÊNÉTICA

Para compreender o complexo estudo da genética em psiquiatria, é preciso ter algumas noções básicas de genética e relembra a organização e a estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), a forma como essas

informações são guardadas, decodificadas e transmitidas.

O DNA é uma estrutura celular que contém as informações genéticas de um indivíduo, as quais estão codificadas. Essas informações são decodificadas na formação de proteínas responsáveis pelas funções vitais dos humanos.

A estrutura do DNA

Se o DNA contido em apenas uma célula do corpo pudesse ser medido, teria cerca de 2 m. Durante muito tempo, foi questionado como toda essa quantidade de informação é armazenada. Por isso, o descobrimento da estrutura do DNA foi tão importante e rendeu a Watson e Crick o prêmio Nobel em 1962. A estrutura do DNA é em dupla hélice (como uma escada enrolada em si mesma). Essa dupla hélice é antiparalela, pois apresenta duas fitas complementares de nucleotídeos dispostas paralelamente, como mostra a Figura 5.1. Cada fita paralela é unida por meio de ligações químicas de pontes de hidrogênio entre os desoxinucleotídeos (os quais são como os degraus de uma escada). Cada desoxinucleotídeo é composto por uma desoxirribose. O primeiro carbono (1') dessa desoxirribose liga-se a uma base (adenina=A, guanina=G, citosina=C, timina=T); o terceiro carbono (3') liga-se a um grupo hidroxil; e o quinto carbono (5'), a um grupo trifosfato. A adenina (A) é sempre emparelhada com a timina (T), e a citosina (C) é sempre emparelhada com a guanina (G).

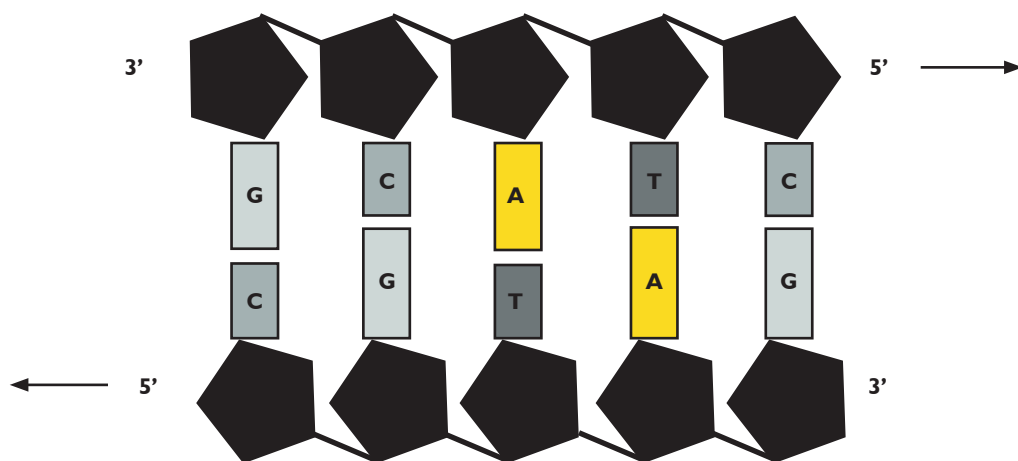


FIGURA 5.1

Representação unidimensional do DNA. A adenina (A) é sempre emparelhada com a timina (T), e a citosina (C) é sempre emparelhada com a guanina (G).

A sequência de DNA geralmente é descrita na ordem das bases na direção 5'-3'. Essa terminologia é importante para a discussão de estrutura de genes e para o entendimento de técnicas de biologia molecular. Então, uma fita de DNA pode ser representada como:

5' – AGCTTTGGCA – 3'

Se soubermos a sequência de bases de uma das fitas de DNA, conseqüentemente saberemos a sequência de bases complementares. Portanto, a sequência complementar da fita de DNA acima seria:

5' – AGCTTTGGCA – 3'
3' – TCGAAACCGT – 5'

O conteúdo do DNA de um organismo é chamado de *genoma*. Em humanos, o material genético está localizado em 23 pares de cromossomos, correspondendo a $3,3 \times 10^9$ pares de bases. Esses cromossomos podem ser observados no núcleo das células de organismos eucariotas, sendo que, dos 23 pares de cromossomos, 22 são autossomos (numerados de 1 a 22), e o par restante são os cromossomos sexuais, os quais são

definidos como X ou Y. Indivíduos femininos possuem dois cromossomos X (XX), e indivíduos masculinos possuem um cromossomo X (proveniente da mãe) e um cromossomo Y (proveniente do pai).

A molécula de DNA está organizada em sequências de informações denominadas *gene*, necessárias para a síntese de moléculas de ácido ribonucleico (RNA) e sua posterior transformação em proteínas. Toda informação contida no DNA precisa ser decodificada para ser transformada em proteínas. Esse processo engloba a transcrição e, mais tarde, a tradução. No processo de transcrição, uma fita de DNA serve como modelo para a síntese de RNA. As bases do RNA são as mesmas do DNA, sendo a única diferença o fato de o RNA não possuir timina (T), mas uracila (U). O RNA é formado por bases complementares da fita de DNA. O RNA mensageiro (RNAm) maduro move-se para o citoplasma, no qual a síntese de proteínas ocorre no

Toda informação contida no DNA precisa ser decodificada para ser transformada em proteínas. Esse processo engloba a transcrição e, mais tarde, a tradução.

complexo ribossomal. O RNA transportador (RNAt) é o responsável pela leitura do código genético, por meio da translação em que um grupamento de três pares de bases forma uma aminoácido. Assim, a sequência de códons é traduzida em uma sequência de aminoácidos, que formará a proteína, conforme a Figura 5.2.

Os pares de DNA autossomos de “mesmo número” são chamados de *cromossomos homólogos*, de modo que possuímos a mesma informação genética duplicada. Existem genes correspondentes nos dois cromossomos pareados.

As diferentes formas de um gene são denominadas de alelos. Quando as duas cópias de alelos são idênticas, o gene é homozigoto, e, quando diferentes, heterozigoto.

As regiões específicas em que estão localizados os genes são chamadas de *loci*. Conforme dados do Projeto Genoma Humano, sabe-se que o ser

As diferentes formas de um gene são denominadas de alelos. Quando as duas cópias de alelos são idênticas, chamamos o gene de homozigoto e, quando diferentes, de heterozigoto.

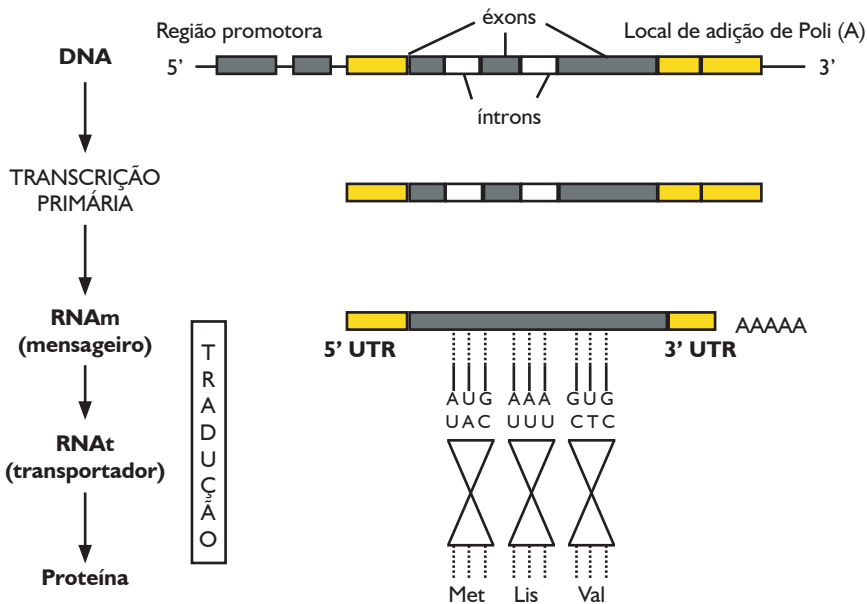


FIGURA 5.2

Representação esquemática da estrutura de um gene sendo transcrito em RNA e, em seguida, traduzido em proteína. A transcrição é iniciada a partir da região promotora do gene em 5'. Apesar de toda a sequência do gene participar da transcrição primária, apenas uma parte do gene é representada no RNA mensageiro, que não possui as porções não codificadoras (íntrons). Além disso, a transcrição primária é clivada em 3', e uma sequência Poli A é adicionada. As regiões residuais 5' e 3' são consideradas não traduzidas, pois não codificam proteínas. As sequências de DNA responsáveis pela codificação das proteínas são os éxons. Cada aminoácido formado por um grupamento de três pares de bases. Dessa forma, a sequência de códons é traduzida em uma sequência de aminoácidos que formará a proteína.

Fonte: Adaptada de McGuffin, Owen e Gottesman (2002).

humano possui cerca de 20 mil a 25 mil genes (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

Na genética molecular, é possível realizar estudos como o de ligação e o de associação.

Nos estudos de ligação, dois *loci* gênicos muito próximos em determinado cromossomo apresentam grande possibilidade de ser herdados em conjunto (daí ser estudo de ligação), sem a influência de *crossing-over* ou troca de material dos cromossomos. Para a realização de estudos de ligação, são necessários muitos indivíduos, recrutados de várias famílias.

Os estudos de associação são predominantemente caso-controle em populações grandes, as quais não precisam estar relacionadas entre si. O estudo de associação relaciona um alelo específico de um gene específico com um fenótipo. Essa metodologia de estudo é uma estratégia mais apurada de mapeamento em relação ao estudo de ligação. O estudo de ligação identifica se o alelo de um marcador de um pequeno segmento de DNA é ou não uma mutação causadora da doença ou se está próximo a esse segmento (ou seja, em desequilíbrio de ligação). Isso ocorre ao se verificar que o alelo

A vantagem dos estudos de associação é a possibilidade de eles detectarem correlações alélicas fracas com amostras menores, as quais não são facilmente detectadas em estudos de ligação.

em questão é mais frequente em indivíduos doentes em comparação com controles. A vantagem dos estudos de associação é a possibilidade de eles detectarem correlações alélicas fracas com amostras menores, as quais não são facilmente detectadas em es-

tudos de ligação. Os estudos de associação também podem detectar mutações em um gene e suas relações com o transtorno genético.

Em geral, os genes escolhidos são aqueles que apresentam fundamento neurobiológico relevante na fisiopatologia do transtor-

no ou que estão associados ao efeito farmacológico de medicamentos eficazes em seu tratamento.

Dois tipos de polimorfismos do DNA respondem pela maioria dos polimorfismos no genoma: os marcadores microssatélites, que possuem muitos alelos, e os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*). Os SNPs são o tipo mais comum de polimorfismo do DNA. Como seu nome sugere, um SNP envolve uma mutação em um nucleotídeo, como, por exemplo, uma mutação do códon de TAC para TCC, substituindo a arginina pela metionina. Os SNPs que envolvem a mudança de aminoácidos são chamados de não sinônimos e, provavelmente, são funcionais: a proteína resultante vai conter um aminoácido diferente. A maioria dos SNPs não altera a sequência de aminoácidos porque o SNP envolve um dos códigos de DNA alternativos para o mesmo aminoácido. Ainda que os efeitos funcionais sejam mais prováveis com os SNPs não sinônimos, pois alteram a sequência de aminoácidos da proteína, é possível que os sinônimos tenham algum efeito ao mudarem a velocidade com que o RNAm é traduzido em proteína. Essa especialidade vem crescendo com a descrição de efeitos funcionais de outros SNPs do genoma, como aqueles em região de RNA não codificante do genoma. Mais de 10 milhões de SNPs foram validados (Single Nucleotide Polymorphism, 2011), e mais de 2 milhões satisfazem os critérios de ocorrência em pelo menos 1% da população. O projeto é chamado de HapMap, porque tem objetivo de criar um mapa de SNP correlacionado ao longo do genoma.

ENDOFENÓTIPOS

Enquanto investigações genéticas baseadas apenas em uma abordagem posicional não têm obtido sucesso em muitas doenças, a pesquisa utilizando estratégias para correlacionar genética e fisiopatologia tem sido muito mais poderosa, sobretudo quando se trata de traços complexos, como nos

estudos de diabetes, asma, hipertensão ou doença de Alzheimer. Porém, seria ingenuidade, apesar de tantos avanços científicos, imaginar que os transtornos psiquiátricos, multifatoriais e complexos como são, possam ser relacionados a um ou outro gene específico. Os estudos, no momento, se direcionam ao conceito de endofenótipo, que permite pesquisar a presença de possíveis evidências cliniconeuropsicológicas, de neuroimagem ou moleculares, as quais podem apontar para a predisposição genética ao se avaliar a presença de determinados aspectos em familiares saudáveis de pacientes com determinado transtorno, propiciando a identificação de substratos genéticos.

Essas estratégias podem ser utilizadas para identificar subtipos de doenças, a fim de aumentar a homogeneidade clínica de amostras, definindo fenótipos mais acessíveis a investigações e selecionar genes candidatos.

Em vez de se procurar por genes codificando para transtornos complexos, a pesquisa de endofenótipos procura por genes de traços simples, idealmente monogênicos, que acompanham as doenças e, provavelmente, contribuem para sua fisiopatologia. Reduzindo-se a complexidade do marcador, deverá reduzir-se também a complexidade de sua base genética. Se os fenótipos associados a um transtorno são muito especializados e re-

presentam mais fenômenos elementares, o número de genes necessários para produzir variações nesses traços pode ser menor do que aqueles envolvidos na produção de uma entidade psiquiátrica complexa.

O endofenótipo, dessa forma, pode ser visto como um fenótipo intermediário, em pessoas com transtor-

nos e seus respectivos familiares sem transtornos, evidenciando determinado aspecto encontrado com maior frequência nos familiares saudáveis de pacientes com um transtorno psiquiátrico em particular, em oposição à menor ocorrência em familiares não afetados de indivíduos sem o determinado transtorno. Como exemplo, uma alteração específica de memória pode ser observada de forma mais significativa em pacientes esquizofrênicos em todas as fases do transtorno, mesmo em quadros pré-mórbidos e, em menor intensidade, em seus familiares, mesmo naqueles não afetados, em proporção maior do que na população geral, podendo constituir um candidato a endofenótipo na esquizofrenia.

Certos critérios têm de ser seguidos antes que um marcador possa ser utilizado como endofenótipo em análises genéticas:

1. O endofenótipo deve estar associado com traços na população.
2. O endofenótipo deve ter sua herança genética demonstrada.
3. O endofenótipo está presente sempre que o traço/doença está ou não presente (p. ex., marcador de vulnerabilidade).
4. Em famílias, o endofenótipo e o traço são cossegregados (mas não perfeitamente).
5. O endofenótipo encontrado em famílias com o traço (sobretudo uma doença) é encontrado em membros não afetados da família, com uma taxa maior do que na população geral.

De uma maneira geral, pode ser necessário que a pesquisa afaste-se de definições sindrômicas e mova-se para uma maior ênfase em endofenótipos das doenças.

Interação genético-ambiental

Apesar de os fatores genéticos serem constantes ao longo da vida do indivíduo, evidências recentes têm demonstrado que o desenvolvimento de fenótipos ligados à sus-

O endofenótipo pode ser visto como um fenótipo intermediário, em pessoas com transtornos e seus respectivos familiares sem transtornos, evidenciando determinado aspecto encontrado com maior frequência nos familiares saudáveis de pacientes com um transtorno psiquiátrico em particular.

Apesar de os fatores genéticos serem constantes ao longo da vida do indivíduo, evidências recentes têm demonstrado que o desenvolvimento de fenótipos ligados à suscetibilidade genética pode depender do desenvolvimento e/ou do envelhecimento.

mir que plasticidade, significando mudanças estruturais e funcionais, ocorre em neurônios durante o período de desenvolvimento pós-natal do cérebro e durante o envelhecimento. Assim, a principal questão é: como os produtos gênicos normais e variantes se comportam no contexto de um cérebro em processo de envelhecimento?

A pesquisa sobre fatores de risco é um campo em desenvolvimento que procura compreender as vias e as interações que levam aos transtornos psiquiátricos e a suas sequelas. Parece provável que as raízes da maioria dos transtornos mentais residam em alguma combinação de fatores genéticos e ambientais – este podendo ser biológico ou psicossocial.

É importante testar hipóteses de interações genético-ambientais porque, se encontradas, a relação de genes e riscos ambientais específicos pode ter uma conexão muito mais forte com um transtorno em particular do que assumido anteriormente. Na ausência de eventos vitais, todos os grupos definidos por diferentes níveis de suscetibilidade genética exibiram, a não ser quando expostos a um evento vital grave (ataques, problema conjugal sério, divórcio ou separação, morte de um parente próximo), a mesma propensão para depressão maior. Caspi e colaboradores (2002) demonstraram um padrão similar, independente do nível de atividade da enzima monoaminoxidase A (de acordo com ser genótipo): crianças do

sexo masculino não apresentaram diferença em seu comportamento antissocial, a não ser quando expostas a graves sofrimentos na infância. Caspi e colaboradores (2003) também demonstraram que a interação de um polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina (5-HTTLPR) com estresse vital tem desfechos diferentes para depressão, dependendo do genótipo. Assim, indivíduos com pelo menos uma cópia da variante curta (S) (S/L ou S/S) exibiram mais sintomas depressivos, depressão diagnosticável e aumento de comportamento suicida relacionados a eventos vitais estressantes, quando comparados aos homocigotos para a variante longa (L/L). Especula-se que um transtorno multifatorial poderia se desenvolver a partir de uma exposição de uns poucos genes a riscos ambientais, em vez de a partir da combinação de pequenos efeitos de muitos genes (Caspi et al., 2003).

Podem ser citadas algumas possibilidades de interação entre o genótipo e o ambiente (Plomin et al., 2011):

1. Os genes apresentam efeito sobre o traço, sem que haja efeito do ambiente.
2. O ambiente tem efeito, mas sem participação da genética.
3. Os genes e o ambiente apresentam efeitos.
4. Os genes e o ambiente apresentam efeitos, com interação entre eles.

No item 4, ocorre a interação de indivíduos com predisposição genética, muito sensíveis ao ambiente estressante, o que é chamado de modelo diátese-estresse.

A seguir, são referidas algumas das características genéticas dos principais transtornos psiquiátricos, como depressão maior, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtorno de pânico.

Depressão maior

Para o transtorno depressivo maior (TDM), seis estudos de gêmeos apontaram concor-

dância média de 43% para gêmeos monozigóticos e de 28% para dizigóticos. O polimorfismo na região 5' promotora (5-HTTLPR) de SLC6A4 que apresenta expressão variável 5-HTT ocorre em duas variantes alélicas, de menor expressão curta (alelo S) e de alelo longo (L) (Lesch et al., 1996). O alelo S foi associado com a ansiedade relacionada a características temperamentais e constitui um fator de risco potencial para a depressão maior na presença de adversidades ambientais (Caspi et al., 2003).

Estudos de psicofarmacogenética têm demonstrado que portadores do alelo S apresentam menores taxas de resposta em TDM sob tratamento com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina em comparação com o genótipo L/L (Kato; Serreti, 2010).

A importância do sistema serotoninérgico na depressão é destacada por estudos de farmacogenética, para explorar associações entre a resposta à droga e C (-1019) G HTR1A (rs6295), um polimorfismo de nucleotídeo funcional único (SNP) na região promotora do gene do receptor de serotonina 1A (HTR1A). Cerca de 50% da população de ascendência europeia e 21% dos asiáticos portam o alelo G, que tem sido associado a depressão maior.

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é predominantemente envolvida na degradação da dopamina no córtex humano. A neurotransmissão dopaminérgica tem sido associada à depressão, pois a anedonia é um sintoma-chave do transtorno depressivo maior, e euforia pode ser induzida por medicamentos dopaminérgicos.

Essa enzima extracelular é codificada pelo gene COMT, que exhibe vários sítios poli-

mórficos, como Val158Met COMT (rs4680), um SNP funcional. Estudos de farmacoge-

nética envolvendo a investigação dos efeitos Val158Met COMT na resposta ao tratamento antidepressivo relataram, até agora, resultados variados. A redução dos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem sido associada a sintomas depressivos. No entanto, uma dependência simples da depressão a partir dos níveis de BDNF não parece ser o caso. O BDNF, que está implicado na potencialização de longa duração e na codificação da memória, contém várias variantes alélicas, incluindo BDNF Val66Met (rs6265), um SNP funcional, com resultados controversos quanto à resposta ao tratamento.

Transtorno bipolar

No início do século XX, estudos com famílias de pacientes bipolares já tinham observado que o transtorno bipolar (TB) tem bases hereditárias. Considerando que sua prevalência na população geral é em torno de 1 a 2%, vários estudos têm relatado que o risco de morbidade para TB em um parente de primeiro grau de um indivíduo afetado situa-se entre 10 e 20%. Além disso, estudos com gêmeos têm repetidamente corroborado o componente hereditário do TB, com estimativas de herdabilidade que variam entre 80 e 90%, e os estudos de adoção sustentam da mesma forma a ideia de que os fatores genéticos contribuem de modo substancial mais com a etiologia do TB do que os fatores ambientais.

Os genes candidatos com maior evidência em estudos de associação com transtorno bipolar são:

1. *Transportador de serotonina* – SLC6A3
2. *Ativador da D-aminoxidase (G72)* – DAOA
3. *Fator neurotrófico derivado do cérebro* – BDNF
4. *Disrupted-in-schizophrenia* (1DISC1)
5. *Triptofano hidroxilase 2* – TPH2

Quanto ao polimorfismo do transportador de serotonina, as variantes alélicas

A neurotransmissão dopaminérgica tem sido associada à depressão, pois a anedonia é um sintoma-chave do transtorno depressivo maior, e euforia pode ser induzida por medicamentos dopaminérgicos.

costumam ser referidas como S (curto, com menor expressão) e L (longas e de alta expressão variante). O alelo L abrange ainda um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP rs25531), que afeta um fator de transcrição de ligação e torna a variante LG resultante equivalente, do ponto de vista funcional, ao alelo S, diferentemente da variante LA, configurando três possibilidades alélicas: LA, LG e S (Kraft et al., 2005). Isso indica que o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR pode influenciar a função da serotonina e aumentar a suscetibilidade a quadros comórbidos fronteirios com o TB, como transtorno da personalidade *borderline*, transtornos depressivos, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos, levando às sintomatologias mais graves relacionadas a esses quadros clínicos.

O polimorfismo do BDNF pode se associar a maior possibilidade de comorbidade em pacientes bipolares: o rs4923463 (g/g) apresentou uma associação significativa com alcoolismo, tabagismo e tentativa violenta do suicídio (Neves et al., 2010a).

Em um estudo de Campos e colaboradores (2010), a associação de polimorfismos do gene TPH-2 em pacientes com transtorno bipolar com transtorno de pânico comórbido e a análise de haplótipos no grupo de pacientes com TB, com e sem essa comorbidade, também foi significativa.

O polimorfismo 5-HTTLPR do transportador de serotonina (alelo S) foi fortemente associado a comportamento suicida violento em pacientes bipolares (Neves et al., 2010b). Tal polimorfismo pode ser considerado um preditor de resposta anormal aos antidepressivos em pacientes com TB, mas essa ação é influenciada pela presença de um estabilizador do humor. Essas observações reforçam que o correto diagnóstico de bipolaridade antes do início do tratamento é essencial, sobretudo para pacientes portadores do alelo S, que, sem estabilizadores do humor, têm maior possibilidade de apresentar virada maníaca (Ferreira et al., 2009). O comportamento suicida em pacientes bipolares se associou ao polimorfismo 5-HTTLPR (alelo S) (Neves et al., 2008). Polimorfismos

de GSK-3 beta e do gene IGF1 também estão associados ao transtorno bipolar (Pereira et al., 2011).

Ansiedade

No transtorno de pânico, uma revisão baseada em oito estudos apontou 13% de risco de morbidade para parentes de primeiro grau de pacientes e 2% para controles. Em um estudo com gêmeos, os índices de risco de morbidade, entre monozigóticos e dizigóticos, foram, respectivamente, 31 e 10%.

Os genes candidatos que apresentam maior possibilidade de associação com transtorno de pânico são (Martin et al., 2010):

1. *COMT*
2. Receptor 2A de adenosina
3. CCK
4. Receptor CCK tipo B
5. Receptor 5HT_{2A}
6. Monoaminoxidase A
7. Polimorfismos de SLC6A4

Esquizofrenia

Cerca de 1% da população é afetada pela esquizofrenia. Mesmo não tendo um padrão simples de herança, é familiar. Segundo Gottesman (1991), o risco de esquizofrenia se eleva de maneira proporcional ao aumento do parentesco genético, culminando em 48% de risco para esquizofrenia nas situações em que o irmão é gêmeo monozigótico:

- a) 1% de risco para esquizofrenia na população geral;
- b) 4% de risco para esquizofrenia caso haja parente de segundo grau afetado pelo transtorno (avô, tio);
- c) 9% de risco para esquizofrenia caso haja parente de primeiro grau afetado pelo transtorno (pai, mãe, irmão);
- d) 17% de risco para esquizofrenia caso haja irmão gêmeo dizigótico afetado pelo transtorno (gêmeo fraterno);

- e) 48% de risco para esquizofrenia caso haja irmão gêmeo monozigótico afetado pelo transtorno (gêmeo idêntico).

Em 1991, Gottesman relatou que, de 14 duplas de gêmeos idênticos criados separados em que pelo menos um membro de cada dupla se tornou esquizofrênico, nove duplas foram concordantes (64%). Entretanto, é possível observar que, mesmo entre gêmeos idênticos, a concordância situa-se em torno de 50%, apontando para a importância de fatores além da genética, como os psicossociais.

Estudos de ligação em esquizofrenia reportam as regiões 1q23-25 (Holliday et al., 2009). Um estudo recente indicou o polimorfismo 957C>T do gene do receptor dopaminérgico D2, podendo explicar parte da variabilidade da gravidade dos sintomas observados em pacientes esquizofrênicos que recebem antipsicóticos.

Um estudo de Hong e colaboradores (2010) aponta para a importância dos fatores genéticos na variação de peso induzida por tratamento prolongado com antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia e refere um papel do gene do receptor dopaminérgico D2 na regulação do peso corporal durante o tratamento de longo prazo com antipsicóticos (polimorfismo rs4436578-C). Arranz e colaboradores (1995) demonstraram que a variação alélica no gene do receptor de serotonina 5-HT2A é um fator determinante na resposta clínica à clozapina; entretanto, não é capaz de explicar completamente a variedade de respostas ao tratamento. Assim, um novo estudo foi realizado para investigar a contribuição de outras mutações, demonstrando que a coexistência de dois genótipos no receptor 5HT2A (T102/- e His452/His452) estava associada a uma boa resposta à clozapina em 80% dos pacientes; no entanto, apenas 50% dos pacientes apresentavam essa combinação (Arranz et al., 2000). Esse trabalho foi um marco por ser o primeiro relato do uso da determinação de combinações de receptores para prever a resposta a medicação antipsicótica.

Além dos polimorfismos em enzimas metabolizadoras, a maioria dos estudos farmacogenéticos de antipsicóticos tem focalizado genes que codificam receptores de dopamina e serotonina, pois estes são alvos conhecidos dos neurolépticos.

O receptor D2, por ser um alvo importante de antipsicóticos, tem sido muito estudado, e dois polimorfismos (-141C/Ins/Del e Taq I) foram correlacionados às respostas a antipsicóticos. O polimorfismo -141C/Ins/Del é o mais estudado e foi associado a alteração da expressão de D2 *in vitro* e a aumento da densidade de D2 no estriado de indivíduos saudáveis. O polimorfismo mais estudado no receptor D3 é o Ser9Gli, que afeta a região N-terminal do receptor. São poucos os estudos que tentaram correlacionar esse polimorfismo e resposta a antipsicóticos. Basile e colaboradores (2000) estudaram a relação de variantes alélicas do gene do DRD3 e do CYP1A2. Os pacientes que tinham o genótipo Gly/Gly do gene do DRD3 e o genótipo C/C do gene do CYP1A2 possuíam maior chance de apresentar discinesia tardia.

A glutatona (GSH), um dos principais componentes celulares antioxidantes e reguladores do sistema redox, protege o tecido nervoso de agressões oxidativas. Alterações dos níveis de GSH têm sido relatadas em várias regiões de pacientes com esquizofrenia. Foi referida diminuição dos níveis

de GSH no sangue periférico, no córtex pré-frontal medial, medida por espectroscopia de ressonância magnética, na região do núcleo caudado do cérebro de esquizofrênicos *post mortem* e no líquido cefalorraquidiano (Do et al., 2000). A GSH é sintetizada a partir de aminoácidos, tais como glutamato, glicic

A glutatona (GSH), um dos principais componentes celulares antioxidantes e reguladores do sistema redox, protege o tecido nervoso de agressões oxidativas. Alterações dos níveis de GSH têm sido relatadas em várias regiões de pacientes com esquizofrenia.

na e cisteína. A interrupção da neurotransmissão do glutamato e da glicina foi relatada por estar potencialmente envolvida na fisiopatologia da esquizofrenia. Na verdade, os níveis desses substratos podem estar alterados no cérebro e nos tecidos periféricos de pacientes esquizofrênicos. Assim, a redução da síntese de GSH é importante na fisiopatologia da esquizofrenia, justificando a investigação genética dos fatores envolvidos, como a glutatona.

Duas enzimas são responsáveis pela síntese de GSH. A primeira enzima e limitante é a glutamato cisteína ligase (GCL), que é composta de duas subunidades, GCLM e GCLC. A segunda enzima é a glutatona sintetase (GSS). Curiosamente, associações positivas entre o gene que codifica GCLM e esquizofrenia foram relatadas em indivíduos europeus e populações chinesas (Ma et al., 2010), mas não na população japonesa (Kishi et al., 2008). Polimorfismos da GCLC mostraram associações significativas com pacientes europeus esquizofrênicos (Gysin et al., 2007). Em um estudo caso-controle, um trinucleotídeo GAG (TNR) com polimorfismos de 7, 8 ou 9 no gene GCLC mostrou uma diferença significativa intergrupos, considerando-se a distribuição global do genótipo. Esse polimorfismo tem consequências funcionais: genótipos de “alto risco” TNR GCLC (8/7, 8/8, 8/9 e 9/9) apresentaram menor atividade da GCL e maior expressão da proteína GCLC e do conteúdo de GSH que os indivíduos com genótipo de “baixo risco” (7/7 e 7/9). O genótipo de alto risco está presente em 36 a 40% dos pacientes. O uso da N-acetil-cisteína (NAC) pode elevar os níveis de glutatona, amenizando, sobretudo, sintomas negativos e declínio cognitivo de pacientes com esquizofrenia crônica e, talvez, bipolares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda há muito a ser estudado em termos de genética psiquiátrica. Muitos estudos não são replicados, e existe muita variabi-

lidade, conforme a população estudada. As amostras de pacientes precisam ter melhor uniformidade quanto a características clínicas, neuropsicológicas e demográficas, classificação e fase da doença, gravidade, comorbidade clínica e psiquiátrica, resposta à medicação e efeitos colaterais dos medicamentos, para melhor avaliação dos dados e comparação genuína entre as diferentes populações. Porém, o avanço e a convergência de diversos campos de estudo, como a epidemiologia molecular, as escalas para aferição de sintomas psiquiátricos, as entrevistas estruturadas ou semiestruturadas e os exames de neuroimagem funcionais, permitirão melhor avaliação dos estudos genéticos aplicados à psiquiatria.

REFERÊNCIAS

- ARRANZ, M. et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*, v. 346, n. 8970, p. 281-282, 1995.
- ARRANZ, M. J. et al. The serotonin transporter and clozapine response. *Molecular Psychiatry*, v. 5, n. 2, p. 124-125, 2000.
- BASILE, V. S. et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 5, n. 4, p. 410-417, 2000.
- CAMPOS, S. B. et al. Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in bipolar disorder patients with panic disorder comorbidity. *Psychiatrics Genetics*, 2010. Publicação eletrônica anterior à impressa.
- CASPI, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, v. 301, n. 5631, p. 386-389, 2003.
- CASPI, A. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, v. 297, n. 5582, p. 851-854, 2002.
- DO, K. Q. et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *The European Journal of Neuroscience*, v. 12, n. 10, p. 3721-3728, 2000.
- FERREIRA, A. A. et al. The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 112, n. 1/3, p. 267-272, 2009.

- GOTTESMAN, L. L. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman, 1991.
- GYSIN, R. et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 104, n. 42, p. 16621-16626, 2007.
- HOLLIDAY, E. G. et al. Susceptibility locus on chromosome 1q23-25 for a schizophrenia subtype resembling deficit schizophrenia identified by latent class analysis. *Archives of General Psychiatry*, v. 66, n. 10, p. 1058-1067, 2009.
- HONG, C. J. et al. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 20, n. 6, p. 359-366, 2010.
- KATO, M.; SERRETTI, A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, v. 15, n. 5, p. 473-500, 2010.
- KISHI, T. et al. Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1139, p. 63-69, 2008.
- KRAFT, J. B. et al. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biological Psychiatry*, v. 58, n. 5, p. 374-381, 2005.
- LESCH, K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, v. 274, n. 5292, p. 1527-1531, 1996.
- LUYKX, J. J. et al. The involvement of GSK3beta in bipolar disorder: integrating evidence from multiple types of genetic studies. *European Neuropsychopharmacology*, v. 20, n. 6, p. 357-368, 2010.
- MA, J. et al. Genetic analysis of glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) gene and schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia Research*, v. 119, n. 1/3, p. 273-274, 2010.
- MARTIN, E. I. et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 30, n. 4, p. 865-891, 2010.
- McGUFFIN, P.; OWEN, M.; GOTTESMAN, I. *Psychiatric genetics and genomics*. New York: Oxford University Press, 2002.
- NEVES, F. S. et al. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *American Journal of Medical Genetics. Part B Neuropsychiatric Genetics*, v. 147B, n. 1, p. 114-116, 2008.
- NEVES, F. S. et al. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *Journal of Affective Disorders*, v. 125, n. 1-3, p. 98-102, 2010b.
- NEVES, F. S. et al. The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities. *Journal of Affective Disorders*, 2010a. Publicação eletrônica anterior à impressa.
- PEREIRA, A. C. et al. Genetic association and sequencing of the insulin-like growth factor 1 gene in bipolar affective disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, v. 156, n. 2, p. 177-187, 2011.
- PLOMIN, R. et al. *Genética do comportamento*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM. [S.l.: s.n., 2011]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>>. Acesso em: 03 maio 2011.

Modelos animais de transtornos psiquiátricos

6

Samira S. Valvassori
Camila Orlandi Arent
João Quevedo

Ainda que os estudos acerca dos transtornos psiquiátricos com base nas pesquisas de imagem cerebral tenham avançado, fornecendo dados que mostram alterações neuroquímicas e neuroendócrinas, nenhum desses achados foi consistente o suficiente para diagnosticar os transtornos.

Os modelos animais têm sido fundamentais para compreender os mecanismos fisiopatológicos e para a criação de terapias mais eficazes em muitas áreas da medicina, mas não tanto na psiquiatria. O principal obstáculo para os modelos de transtornos psiquiátricos é a escassez de informação sobre sua origem e os

Recentemente, com o célebre crescimento do conhecimento sobre a neurobiologia e a genética dos transtornos psiquiátricos, os modelos animais dessas doenças estão ganhando notoriedade na pesquisa psiquiátrica.

mecanismos neurais subjacentes. Recentemente, com o célebre crescimento do conhecimento sobre a neurobiologia e a genética dos transtornos psiquiátricos, os modelos animais dessas doenças estão ganhando notoriedade na pesquisa psiquiátrica.

Para ser válido, um modelo animal de transtornos psiquiátricos precisa de três características principais: mimetizar os sintomas da doença determinada (validade de face); habilidade do modelo em reproduzir alguns aspectos fisiopatológicos da doença (validade de construto); e os agentes terapêuticos usados no tratamento devem reverter os sintomas induzidos no modelo animal (validade preditiva).

No entanto, não é possível que um modelo animal reproduza o transtorno psiquiátrico em sua totalidade, conforme descrito no DSM-IV. Muitos sintomas encontrados nos transtornos podem ser mimetizados em roedores, como: ansiedade, hiperatividade, recompensa e alterações de memória, porém esses sintomas podem estar presentes em diversos transtornos psiquiátricos, não reproduzindo, de forma integral, um transtorno específico.

Além dos modelos animais dos transtornos psiquiátricos que contemplam as três validades, também são utilizados testes comportamentais para avaliar a eficácia de tratamentos farmacológicos (p. ex., nado forçado, suspensão da cauda e labirinto em cruz elevada).

Neste capítulo, serão apresentados alguns dos principais modelos animais de transtornos psiquiátricos, os de esquizofrenia, depressão, mania, ansiedade e dependência química.

MODELOS ANIMAIS DE ESQUIZOFRENIA

Modelo animal dopaminérgico

A primeira teoria proposta para explicar a esquizofrenia foi a dopaminérgica, que propunha um aumento na ocupação dos receptores D_2 pela dopamina, de modo que os sintomas positivos da esquizofrenia estariam associados a uma hiperfunção dopaminérgica. O fato de os primeiros antipsicóticos – os antagonistas dopaminérgicos – demonstrarem

eficácia para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia, delírios e alucinações, somado à capacidade das anfetaminas de desencadear alterações comportamentais nos animais, que simula os sintomas positivos da esquizofrenia, reforça a ideia da teoria dopaminérgica.

Atualmente, é reconhecido que todas as medicações com propriedades antipsicóticas possuem algum nível de antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2, levando a crer que a fisiopatologia da esquizofrenia estaria relacionada ao sistema dopaminérgico.

Atualmente, é reconhecido que todas as medicações com propriedades antipsicóticas possuem algum nível de antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2, levando a crer que a fisiopatologia da esquizofrenia estaria relacionada ao sistema dopaminérgico. Porém, logo foi visto que esse sistema não poderia ex-

plicar todo o espectro da doença: com o uso crônico de antipsicóticos, observou-se que estes eram bastante efetivos para o tratamento dos sintomas positivos, mas não dos negativos, cognitivos e afetivos (que poderiam, inclusive, ser piorados por esses medicamentos em algumas situações). Além disso, a medicação mais eficaz para o tratamento da esquizofrenia é a clozapina, que possui um perfil de afinidade por receptores cerebrais diferente dos outros antipsicóticos tradicionais. Isso levou a uma busca de fármacos mais eficazes, porém com menos efeitos colaterais do que a clozapina, culminando na nova geração de antipsicóticos.

Assim, vários outros neurotransmissores, além da dopamina, começaram a ser estudados na fisiopatologia da esquizofrenia, como a serotonina, o ácido γ -aminobutírico (GABA), a noradrenalina, os canabinoides endógenos e o glutamato, entre outros.

Modelo animal glutamatérgico

O glutamato é um dos principais neurotransmissores estudados na esquizofrenia. Entre

as evidências científicas que levaram a pensar na participação do glutamato na fisiopatologia da esquizofrenia, pode-se destacar que foram encontrados níveis diminuídos de glutamato no líquido cerebrospinal de pacientes com esse transtorno. Além disso, a fenciclidina (PCP) e a cetamina, dois antagonistas do receptor glutamatérgico N-metil-D-Aspartato (NMDA), provocam intensos sintomas semelhantes aos observados na esquizofrenia.

O modelo animal que utiliza antagonistas do receptor NMDA talvez seja o melhor modelo para esquizofrenia, geralmente usando substâncias como a fenciclidina e a cetamina.

O modelo animal que utiliza antagonistas do receptor NMDA talvez seja o melhor modelo para esquizofrenia, geralmente usando substâncias como a fenciclidina e a cetamina.

O grande interesse nesses fármacos para o estudo da esquizofrenia baseia-se em dois aspectos principais: a administração aguda de PCP ou cetamina causa sintomas cognitivos e afetivos muito semelhantes aos observados na esquizofrenia, e a administração dessas duas substâncias em pacientes esquizofrênicos exacerba esses sintomas. É importante destacar que a administração subanestésica em voluntários saudáveis faz com que estes experimentem tanto sintomas positivos (alucinação, desorganização conceitual, comportamento bizarro) como negativos (embotamento afetivo, prejuízo emocional, retardo motor) quando injetada em altas doses. Nesse mesmo estudo, os efeitos psicóticos causados pela administração de cetamina desapareciam quando o efeito da droga acabava. Entretanto, um estudo subsequente sobre o abuso de cetamina demonstrou que os sintomas dissociativos e esquizotípicos (distorção perceptual, ideação mágica, pensamento transtornado) estavam presentes três dias após o uso mais recente.

Estudos com antipsicóticos utilizando o modelo de antagonistas do NMDA mostraram que essa classe de medicamentos pode antagonizar várias alterações compor-

tamentais provocadas pelos antagonistas do NMDA, sobretudo os antipsicóticos atípicos. Isso abriu um novo campo de pesquisa na fisiopatologia da esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos são conhecidos por atuar tanto nos sintomas positivos como nos negativos, além de provocar muito menos efeitos extrapiramidais. Até então, a pesquisa de antipsicóticos seguia o antagonismo dos receptores D2 e 5HT_{2A}; porém, a clozapina, que tem fracas ações em D1 e D2 (com antagonismo potente de receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos, sendo o modelo de antipsicótico atípico), é um dos antipsicóticos que mais inibiram alterações comportamentais em ratos provocadas pela cetamina e fenciclidina (Fig. 6.1).

suicida, sentimento de culpa e inutilidade), sintomas emocionais (anedonia), sintomas vegetativos (alterações no sono, no apetite e no peso) e agitação ou lentidão psicomotora. Entretanto, apenas alguns desses sintomas podem ser observados em roedores, como anedonia e alterações psicomotoras. Além disso, a depressão é muitas vezes caracterizada pelo aumento da atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que regula a resposta ao estresse. Essas alterações nem sempre estão presentes na depressão humana, nem são específicas o suficiente para estabelecer critérios de diagnóstico. No entanto, esses sintomas são suficientemente relevantes para o desenvolvimento de modelos animais.

MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

A depressão é diagnosticada com base em um conjunto de sintomas muito variável. Além de humor deprimido ou irritável, a depressão inclui sintomas cognitivos (ideação

Modelo animal de estresse crônico variado

Tal modelo consiste em provocar um comportamento anedônico em ratos, após um período de 40 dias de aplicação de diferen-

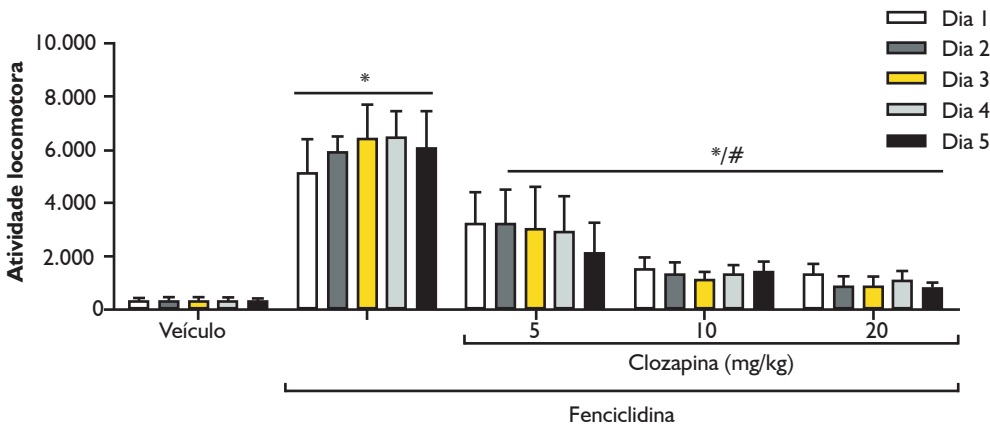


FIGURA 6.1

Efeito da administração crônica de clozapina sobre a hiperatividade induzida por fenciclidina – modelo animal de esquizofrenia. Foram administradas intraperitonealmente três doses de clozapina (5, 10 ou 20 mg/kg), uma vez ao dia, durante cinco dias. A dose de fenciclidina usada foi de 3,2 mg/kg, administrada por via subcutânea uma vez ao dia, durante cinco dias. Como pode ser observado no gráfico, a administração de clozapina inibiu a hiperlocomação induzida por fenciclidina de forma dose-dependente nos animais. O efeito da clozapina sobre a hiperlocomação foi observado logo no primeiro dia de administração desse fármaco. * Diferença para o grupo-controle. # Diferença para o grupo que recebeu apenas fenciclidina. Fonte: Adaptada de Sun, Hu e Li (2009).

Estudos demonstram que os animais submetidos a esse protocolo de estresse desenvolvem comportamento anedônico, diminuindo o consumo de sacarose e, além disso, apresentam alterações fisiológicas, como diminuição no peso e aumento na glândula adrenal e nos níveis dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol.

tes estressores moderados, como privação de água, privação de comida, isolamento, contenção com hipotermia e exposição a luz estroboscópica. Estudos demonstram que os animais submetidos a esse protocolo de estresse desenvolvem comportamento anedônico, diminuindo o consumo de sacarose e, além disso, apresentam alterações fisiológicas, como diminuição no peso e au-

mento na glândula adrenal e nos níveis dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol. Estudos mostram que esses efeitos puderam ser revertidos por antidepressivos clássicos e por antagonistas do receptor de NMDA, o que prova que esse modelo animal é bem consistente, já que possui todos os critérios para a validade de um modelo.

Modelo animal de privação materna

Um dos potenciais modelos animais de depressão é a privação materna. Esse modelo foi desenvolvido para avaliar experiências adversas durante o início da vida, as quais estão associadas a alterações comportamentais e neurobiológicas na vida adulta.

Na privação materna, os filhotes são separados diariamente da mãe durante o período pós-natal e, dependendo do modelo experimental, são privados dos cuidados maternos por um período que pode variar de 15 a 180 minutos. Esses cuidados são fundamentais no fornecimento de estímulos térmicos, sensorial-somáticos, nutricionais, olfatórios, visuais e auditivos. Os cuidados maternos em roedores é o modo de interação entre a mãe e sua prole, englobando a reu-

nião dos filhotes sob o corpo e o ato de lambê-los e de assumir pronunciada arcada dorsal como postura de amamentação.

Estudos mostram que a privação materna em ratos aumenta os níveis do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) no sangue e induz comportamentos do tipo depressivo, os quais são revertidos pela administração de antidepressivos, contemplando, assim, as validades de construto, face e preditiva.

Esse modelo, além de contemplar as validades de face, preditiva e de construto, ajuda na compreensão das disfunções do comportamento emocional e das alterações neurobiológicas no adulto decorrentes de trauma na infância.

Esse modelo, além de contemplar as validades de face, preditiva e de construto, ajuda na compreensão das disfunções do comportamento emocional e das alterações neurobiológicas no adulto decorrentes de trauma na infância.

Teste do nado forçado

Um teste clássico para o estudo da depressão é chamado de desespero comportamental, ou natação forçada, o qual consiste em submeter ratos ou camundongos para nadar em um cilindro do qual não há escapatória (Fig. 6.2A). Após as primeiras tentativas de fuga, sem sucesso, os animais percebem que não têm como sair do local e assumem uma postura imóvel, exceto pelos mínimos movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. Durante o teste, são avaliados tempo de imobilidade e natação.

O teste do nado forçado é um dos mais usados no estudo da depressão em animais de laboratório, por apresentar alto valor preditivo, devido à resposta aos fármacos antidepressivos existentes. O teste é baseado na ideia de que a imobilidade reflete o “desespero comportamental”, que se assemelharia à sintomatologia da depressão, supondo que o animal desiste de escapar.

Os fármacos antidepressivos, como amitriptilina, desipramina e mianserina, re-

duzem o tempo de imobilidade dos ratos no teste no nado forçado, como pode ser observado na Figura 6.2B.

MODELOS ANIMAIS DE MANIA

Muitos dos modelos de transtorno bipolar focam a indução de comportamentos que mimetizam individualmente um episódio agudo de mania. Esses modelos são de considerável valor, e muitos deles possuem va-

lidade preditiva para identificar medicações com potencial antimaníaco ou antidepressivo.

A administração de psicoestimulantes, tanto em humanos como em animais, tem homologia com episódios hipomaníacos, e o uso crônico de estimulantes se assemelha a muitos aspectos da progressão de episódios maníacos para mania disfórica e, por fim, psicose maníaca. Para o desenvolvimento de um modelo animal adequado, seria interessante que o desenho experimental não se

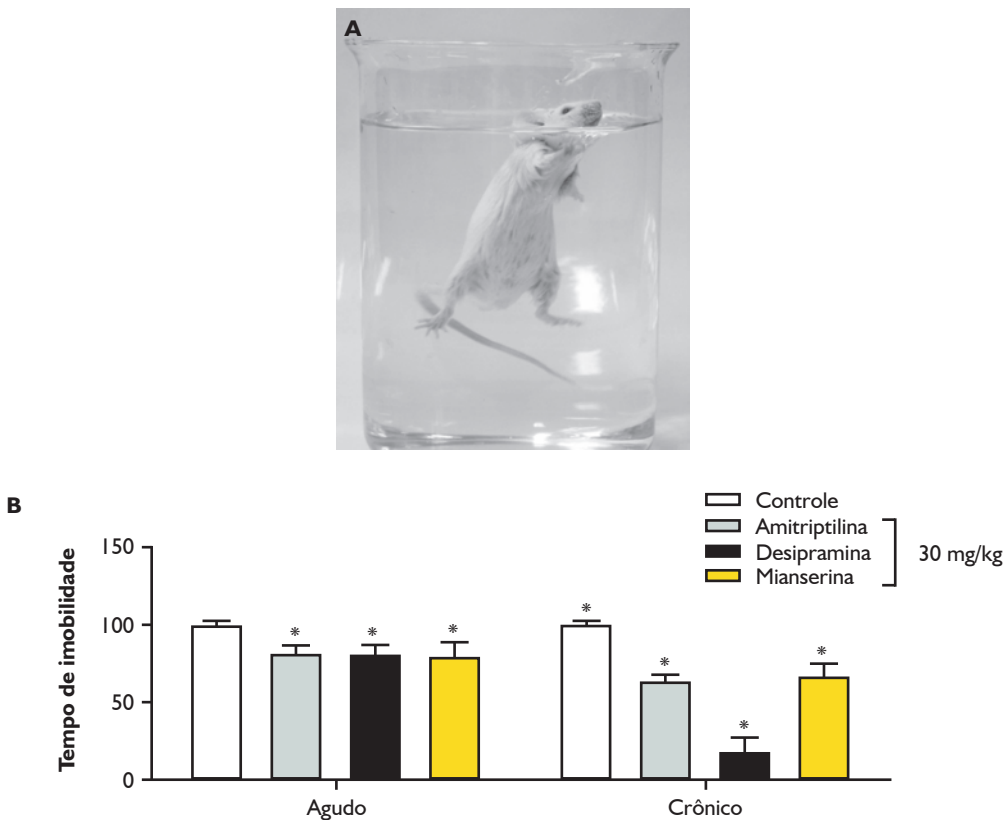


FIGURA 6.2

(A) Teste do nado forçado. Após as primeiras tentativas de fuga, sem sucesso, os animais percebem que não têm como escapar e assumem uma postura imóvel, exceto pelos mínimos movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. Durante o teste, é avaliado o tempo de imobilidade dos animais. **(B)** Efeito da administração aguda e crônica dos antidepressivos, amitriptilina, desipramina e mianserina sobre a imobilidade de ratos no teste do nado forçado. Como pode ser observado no gráfico, a administração dos antidepressivos reduz o tempo de imobilidade dos ratos no teste do nado forçado. * Diferença para o grupo-controle. Fonte: Adaptada de Kitada e colaboradores (1981).

concentrasse apenas em aspectos agudos de mania e episódios depressivos, mas também que abordasse a tendência para a reincidência e o progresso dos sintomas.

Modelo animal de mania induzida por anfetamina

O marco clínico para o diagnóstico de transtorno bipolar é a presença de sintomas maníacos. Assim, um modelo animal adequado da mania bipolar deveria assemelhar-se a algumas características de um episódio maníaco, tais como euforia, irritabilidade, agressividade, hiperatividade, insônia ou atividade sexual aumentada. Esses fatores tornam a criação de um modelo animal de transtorno bipolar um desafio, em razão da complexa evolução que altera o curso clínico, variando entre episódios de mania e depressão.

Estudos realizados com ratos tratados com anfetamina demonstraram que a administração dessa droga produz hiperlocomoção, alteração das fases do sono e anorexia, assemelhando-se particularmente às

manifestações clínicas da mania. Também se observou que o tratamento com fármacos estabilizadores do humor, como lítio e valproato, revertem a hiperlocomoção induzida pela anfetamina em ratos (Fig. 6.3).

Além das alterações comportamentais induzidas por anfetamina em ratos, essa droga também causou modificações bioquímicas no cérebro dos animais condizentes com um aumento da peroxidação lipídica, semelhante ao que foi observado em pacientes com transtorno bipolar. Por fim, esse aumento da peroxidação lipídica cerebral foi revertido pelo tratamento com lítio e valproato. Assim, todos esses achados indicam que a administração de anfetamina em ratos induz um estado comportamental e bioquímico semelhante às crises de ma-

Estudos realizados com ratos tratados com anfetamina demonstraram que a administração dessa droga produz hiperlocomoção, alteração das fases do sono e anorexia, assemelhando-se particularmente às manifestações clínicas da mania.

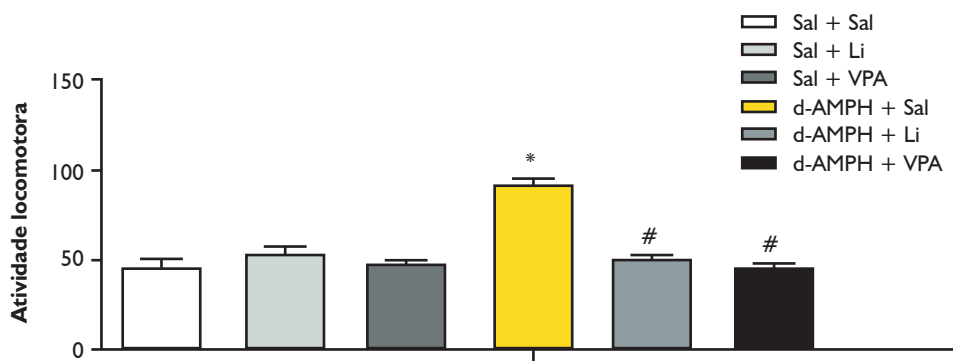


FIGURA 6.3

Efeito da administração de lítio e valproato sobre a hiperatividade induzida por anfetamina em ratos – modelo animal de mania. Anfetamina (d-AMPH, 2 mg/kg) foi administrada intraperitonealmente durante 14 dias nos animais, e, entre os dias 8 e 14, os animais recebiam o tratamento com os estabilizadores do humor lítio (Li, 47,5 mg/kg) ou valproato (VPA, 200 mg/kg). Como mostra o gráfico, a administração dos estabilizadores do humor reverte a hiperatividade induzida por anfetamina nos ratos.

* Diferença para o grupo-controle. # Diferença para o grupo anfetamina.

Fonte: Adaptada de Valvassori e colaboradores (2010).

nia observadas em pacientes que sofrem de transtorno bipolar.

Analisando todos esses aspectos, a administração de anfetamina é considerada um bom modelo animal de mania, visto que possui validade de face (os sintomas da patologia humana são semelhantes aos comportamentos observados no animal) e validade preditiva (os fármacos usados no tratamento da patologia revertem os parâmetros comportamentais observados em ratos).

Modelo de mania induzida por ouabaína

A ouabaína é um composto que promove alterações na Na^+/K^+ ATPase, cuja administração intracerebroventricular (ICV) em ratos é considerada um bom modelo animal de mania. A ouabaína é um potente inibidor específico da atividade Na^+/K^+ ATPase. Sua administração ICV induz hiperlocomção nos animais, sendo completamente prevenida pela administração de lítio e carba-

A ouabaína é um potente inibidor específico da atividade Na^+/K^+ ATPase.

mazepina, e possui a grande vantagem de induzir hiperlocomção persistente por vários dias, diferentemente da administração de AMPH intraperitoneal, que perde logo seu efeito. Dessa forma, estudos mostram que a administração ICV de ouabaína aumenta os níveis séricos de S100B, uma proteína que se liga ao cálcio, produzida e liberada em maior quantidade por astrócitos. Em baixo nível extracelular, a S100B exerce efeitos tróficos em células neuronais; entretanto, estudos clínicos mostram que, em grandes quantidades, essa proteína pode representar um marcador de dano ao sistema nervoso central nos transtornos agudos e crônicos, como doença de Alzheimer, depressão, esquizofrenia e mania. Além disso, observou-se que pacientes maníacos e depressivos apresentam alterações na Na^+/K^+ ATPase. Essas informações sustentam a hipótese de que a administração ICV de ouabaína em ratos pode ser considerada um

bom modelo animal de mania. Mais pesquisas em modelos animais de mania sobre alterações neuroquímicas e comportamentais são importantes para compreender a fisiopatologia do transtorno bipolar, para permitir o contato com novas substâncias farmacológicas capazes de serem utilizadas no tratamento desse transtorno.

MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE

Estudos sobre evolução mostram que o medo e a ansiedade são emoções adaptadas, originadas nas reações de defesa dos animais em situações de ameaças que comprometam sua integridade física ou a própria sobrevivência (p. ex., confrontos com o predador ou com animais da mesma espécie em competição). A exposição de animais a essas situações de perigo, seja de natureza inata ou aprendida, resulta em comportamentos defensivos, específicos para cada espécie.

Os transtornos de ansiedade são considerados patologias do sistema de defesa humano; portanto, os estudos dos comportamentos defensivos em roedores são importantes para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na ansiedade. De fato, muito do que se sabe sobre a fisiopatologia dos transtornos de ansiedade tem emergido de estudos com animais

Os transtornos de ansiedade são considerados patologias do sistema de defesa humano; portanto, os estudos dos comportamentos defensivos em roedores são importantes para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na ansiedade.

de laboratório que apresentam aspectos da etiologia, da fisiologia ou do comportamento de medo e ansiedade. Esses modelos têm contribuído para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos do medo e da ansiedade tanto normais como patológicos. Além disso, os modelos comportamentais também são importantes para identificar fármacos com potencial ação ansiolítica.

Quanto às validades dos modelos de ansiedade, a preditiva refere-se à sensibilidade do modelo em testar ansiolíticos, mas não outros tipos de fármacos. A validade de face é a capacidade de o modelo produzir reações como medo em animais, as quais são análogas ao comportamento de ansiedade observada em humanos. Enfim, a validade de construto, que é a mais difícil de ser avaliada, está relacionada à mimetização da fisiopatologia da ansiedade no modelo animal.

Os modelos animais de ansiedade podem ser classificados como condicionados e incondicionados. Os modelos condicionados envolvem um treinamento prévio, no qual os animais são submetidos a um processo em que a resposta final é provocada por um estímulo como, por exemplo, privação de água/comida, choque elétrico, iluminação forte (aversivo para animais noturnos) e som alto. Os modelos incondicionados são baseados em comportamentos espontâneos e menos suscetíveis a interferências externas, como aprendizado/memória, fome/sede ou mecanismos nociceptivos. Alguns desses testes comportamentais serão descritos a seguir.

Labirinto em cruz elevada

Um dos testes comportamentais mais utilizados para avaliar o potencial ansiolítico ou ansiogênico de um fármaco é o labirinto em cruz elevada. O aparato é formado por quatro braços elevados e opostos. Dois braços possuem paredes, sendo chamados de braços fechados, e os outros dois braços não possuem as paredes, os chamados braços abertos (Fig. 6.4A). É um modelo incondicionado que se baseia no conflito entre duas características inatas dos roedores: aversão por espaços abertos e tendência a exploração de novos ambientes. Esse teste é rápido e simples; a medida que evidencia ansiedade é a quantidade de vezes que os roedores entram ou o tempo que permanecem em cada braço do labirinto. O aumento da exploração nos braços abertos é observado

após a administração de fármacos com propriedades ansiolíticas, como, por exemplo, diazepam e fluoxetina (Fig. 6.4B), e uma redução é notada após a administração de ansiogênicos.

Esquiva discriminativa no labirinto em cruz elevada

A aprendizagem associativa – a capacidade do indivíduo de associar um estímulo a um comportamento – é necessária para o estabelecimento de memória emocional. Estudos prévios demonstram que a ansiedade – uma sensação subjetiva relacionada ao medo – é um passo importante para que ocorra a formação da memória.

A esquiva discriminativa no labirinto em cruz elevada é um modelo baseado na apresentação simultânea de uma exposição a um estímulo aversivo (a ser aprendido) e de uma situação naturalmente aversiva (em que a resposta ao medo é inata). Nesse aparato, os animais são condicionados a escolher entre um de dois braços fechados (um aversivo e outro não aversivo) ao mesmo tempo em que evitam a exposição aos braços abertos de um labirinto em cruz elevada. No treino, o estímulo aversivo de um dos braços fechados é iluminação proveniente de uma lâmpada incandescente de cerca de 100 w e um ruído de aproximadamente 80 dB; no teste, os animais não são submetidos a nenhum estímulo aversivo; e, em ambos, o tempo de permanência dos animais em cada braço é contado.

Esse modelo comportamental permite a avaliação concomitante do medo inato (por meio da exploração de braços sem paredes) e do aprendizado e da memória de uma tarefa declarativa (discriminação de dois braços fechados, sendo um seguro e outro associado à estimulação aversiva).

Caixa claro-escuro

Outro modelo de ansiedade incondicionada é a caixa claro-escuro. Trata-se de uma

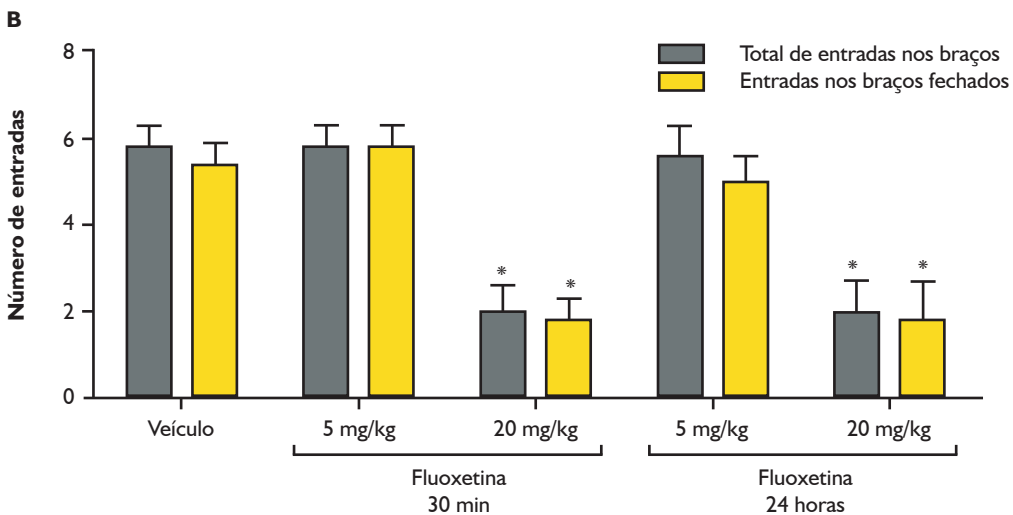


FIGURA 6.4

(A) Teste do labirinto em cruz elevada. (B) Como pode ser observado no gráfico, a administração de fluoxetina nas doses de 5 e 20 mg/kg reduz o número de vezes em que o rato entra no braço fechado, tanto 20 minutos como 24 horas após a administração do ansiolítico. * Diferença para o grupo-controle.

Fonte: Adaptada de Griebel e colaboradores (1998).

caixa dividida em dois compartimentos, sendo um deles iluminado. Como animais noturnos têm aversão natural a ambientes iluminados, a tendência dos roedores é permanecer no ambiente escuro. Esse teste permite avaliar a ansiedade pela frequência de

transição e pelo tempo de permanência no ambiente iluminado. A diminuição da ansiedade após a administração de fármacos com propriedades ansiolíticas faz com que os animais aumentem o número de visitas e sua permanência no ambiente iluminado.

Resposta defensiva de congelamento

A resposta defensiva ao congelamento é um parâmetro bem simples de avaliação de ansiedade. Nesse teste, é avaliada a ausência total de movimentos aparentes, exceto aqueles responsáveis pela respiração. Em situações de perigo, esse comportamento é o mais comum em roedores, podendo ser ativado por estímulos naturalmente ameaçadores ou por processos de perigo condicionados.

O congelamento defensivo pode ser ativado pela aprendizagem associativa por meio de choque elétrico (situação de perigo condicionado). Em um teste comportamental de condicionamento contextual aversivo, o animal é colocado em uma caixa na qual recebe um choque não sinalizado em um determinado contexto. Após 24 horas, o animal é recolocado na caixa experimental sem que nenhum choque seja disparado. O que se observa é que estímulos contextuais que ficaram associados ao choque são capazes de ativar a resposta de congelamento.

Teste do odor de gato

Como já citado, o reconhecimento de um estímulo inato de perigo independe de qualquer processo prévio de aprendizagem e está presente em todos os indivíduos de uma mesma espécie. Mesmo não tendo qualquer tipo de experiência prévia com seus predadores naturais, ratos de laboratório reagem defensivamente aos sinais de sua presença, como, por exemplo, a odor de gato.

Com isso, pode-se realizar um teste capaz de avaliar a eficácia de fármacos ansiolíticos. O animal é colocado em um aparato dividido em dois compartimentos, um fechado e outro aberto, para que o rato se habitue ao ambiente. No dia seguinte, o animal é colocado de novo no aparato, sendo que, no compartimento aberto, é colocado um pano impregnado com o odor de um gato. Com esse teste, é possível avaliar o número e o tempo de aproximações do odor,

o tempo de permanência no compartimento fechado, a avaliação de riscos e os cruzamentos entre os compartimentos. O aumento do tempo e do número de aproximações do rato ao odor pode ser observado após a administração de fármacos com propriedades ansiolíticas.

MODELOS ANIMAIS DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA

A dependência química é um transtorno crônico e recorrente, no qual a procura e o consumo compulsivo de drogas de abuso persistem apesar da existência de consequências geralmente trágicas. O uso contínuo dessas substâncias induz alterações adaptativas no sistema nervoso central, as quais conduzem a tolerância, compulsão, dependência e recaída.

Os modelos de dependência química são considerados boas ferramentas neurobiológicas, pois reproduzem alguns comportamentos e alterações neuroquímicas que caracterizam a dependência química em humanos. Os testes mais utilizados para estudar esse transtorno serão descritos a seguir.

Os modelos de dependência química são considerados boas ferramentas neurobiológicas, pois reproduzem alguns comportamentos e alterações neuroquímicas que caracterizam a dependência química em humanos.

Sensibilização comportamental

Refere-se a um aumento gradativo de alguns parâmetros comportamentais, como a avaliação da atividade locomotora após administrações repetidas de determinada droga de abuso. Essa ferramenta permite estudar a indução e a expressão da sensibilização aos efeitos comportamentais das drogas de abuso.

Preferência condicionada por lugar

Esse teste avalia a preferência do animal em permanecer em um local previamente associado aos efeitos subjetivos produzidos por uma droga de abuso. Essa ferramenta testa os mecanismos de recompensa relacionados à procura e o desejo pela droga de abuso, avaliando o potencial de viciação de uma substância.

Discriminação de drogas

Esse modelo visa mimetizar os efeitos subjetivos que as drogas de abuso causam em humanos. Nesse teste, os ratos são previamente treinados a optar entre uma alavanca acoplada a uma injeção de determinada droga de abuso e uma alavanca associada a uma solução salina. No dia do teste, administra-se uma droga-teste semelhante à substância utilizada durante o treino e avalia-se qual das alavancas é escolhida pelo animal. Esse teste permite avaliar a procura

de drogas de abuso, o reforço, a compulsão e a recaída.

Autoadministração de drogas de abuso

Nesse teste, os animais são treinados a pressionar uma alavanca para receber um reforço, ou seja, uma dose de droga que é administrada por via intravenosa ou oral. Após a autoadministração crônica de determinada substância, é extinto o fornecimento desta. O animal continua pressionando a alavanca, mas para de receber o reforço. A procura pela droga, ou seja, o ato de pressionar a alavanca na abstinência para se autoadministrar a substância, está ligada à diminuição dos níveis de dopamina no cérebro. Com esse teste, é possível avaliar os mecanismos de abstinência e recaída.

A autoadministração de drogas como opioides, canabinoides, álcool, nicotina, anfetamina, cocaína e morfina pode ser observada em animais de laboratório de forma similar à ocorrida em humanos (Fig. 6.5).

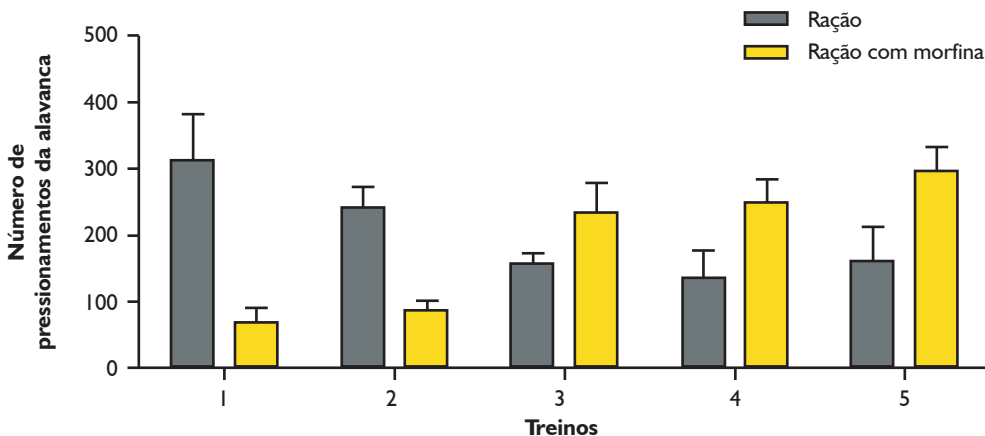


FIGURA 6.5

Teste da autoadministração de drogas de abuso. O gráfico mostra os treinos da autoadministração de morfina, nos quais os ratos podem escolher entre pressionar uma alavanca que fornece ração sem morfina ou uma que fornece ração com morfina. Como se pode observar, a partir do treino 3, os animais começam a pressionar mais a alavanca que contém a ração com morfina.

Fonte: Adaptada de Yanaura e colaboradores (1980).

REFERÊNCIAS

- ABEKAWA, T. et al. Role of the simultaneous enhancement of NMDA and dopamine D1 receptor-mediated neurotransmission in the effects of clozapine on phencyclidine-induced acute increases in glutamate levels in the rat medial prefrontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, v. 374, n. 3, p. 177-193, 2006.
- BECKER, A.; GRECKSCH, G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 28, n. 8, p. 1267-1277, 2004.
- ELLENBROEK, B. A.; COOLS, A. R. Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, v. 1, n. 6, p. 469-490, 1990.
- EL-MALLAKH, R. S. et al. Efficacy of olanzapine and haloperidol in an animal model of mania. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 30, n. 7, p. 1261-1264, 2006.
- FREY, B. N. et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences*, v. 79, n. 3, p. 281-286, 2006.
- FRIEDMAN, S. et al. The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *Journal of Anxiety Disorders*, v. 16, n. 3, p. 259-272, 2003.
- GAMARO, G. D. et al. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochemistry International*, v. 42, n. 2, p. 107-114, 2003.
- GRIEBEL, G. et al. Behavioral effects of acute and chronic fluoxetine in Wistar-Kyoto rats. *Physiology & Behavior*, v. 67, n. 3, p. 315-320, 1999.
- JORNADA, L. K. et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain. *Journal of Psychiatric Research*, v. 44, n. 8, p. 506-510, 2010.
- KALIVAS, P. W.; PETERS, J.; KNACKSTEDT, L. Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular Interventions*, v. 6, n. 6, p. 339-344, 2006.
- KITADA, Y. et al. Effects of antidepressants in the rat forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, v. 72, n. 2-3, p. 145-52, 1981.
- MACHADO-VIEIRA, R. et al. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 209-224, 2004.
- NIWA, M.; YAN, Y.; NABESHIMA, T. Genes and molecules that can potentiate or attenuate psychostimulant dependence. Relevance of data from animal models to human addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1141, p. 76-95, 2008.
- NORDQUIST, R. E. et al. Effects of aripiprazole/OPC-14597 on motor activity, pharmacological models of psychosis, and brain activity in rats. *Neuropharmacology*, v. 54, n. 2, p. 405-416, 2008.
- RÉUS, G. Z. et al. Maternal deprivation induces depressive-like behaviour and alters neurotrophin levels in the rat brain. *Neurochemical Research*, v. 36, n. 3, p. 460-466, 2011.
- SUN, T.; HU, G.; LI, M. Repeated antipsychotic treatment progressively potentiates inhibition on phencyclidine-induced hyperlocomotion, but attenuates inhibition on amphetamine-induced hyperlocomotion: relevance to animal models of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology*, v. 602, n. 2/3, p. 334-342, 2009.
- SUTANTO, W. et al. Long-term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Research. Developmental Brain Research*, v. 92, n. 2, p. 156-163, 1996.
- VALVASSORI, S. S. et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *Journal of Psychiatric Research*, v. 44, n. 14, p. 903-909, 2010.
- WIGGER, A.; NEUMANN, I. D. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavior and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiology & Behavior*, v. 66, n. 2, p. 293-302, 1999.
- YANAURA, S. et al. Oral self-administration of morphine in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, v. 30, n. 2, p. 258-261, 1980.

Bases biológicas da memória

7

Iván Izquierdo

Memória é a aquisição, o armazenamento e a evocação de informação.

Memória é a aquisição, o armazenamento e a evocação de informações. A aquisição é também denominada aprendizagem.

do. Evocação também se denomina *lembrança* ou *recordação*. Os termos *lembrar*, *evocar* e *recordar* são sinônimos. Só podemos medir ou avaliar a memória por meio da recordação.

As memórias são adquiridas a partir das experiências, sejam estas originadas pela percepção sensorial ou pelo processamento interno de memórias preexistentes (*insight*), modificadas ou não. Não há uma boa tradução em português para *insight*.

As memórias podem ser classificadas pelo *conteúdo* (declarativas e de procedimentos), pela *duração* (imediate, curta e longa), pela *função* (memória de trabalho, *priming*, demais memórias) e pelos sistemas utilizados no aprendizado e na evocação (visuais, auditivas, olfativas, táteis, gustativas, proprioceptivas, de linguagens, musicais).

A função mnemônica é a base da *cognição*, e os estudos sobre essa função costumam ser chamados *cognitivos*. Os estudos não biológicos sobre aprendizado, memória ou cognição em geral pertencem às ciências sociais (educação, pedagogia, aspectos não clínicos nem experimentais da psicologia, alguns aspectos da sociologia).

O estudo da memória como função neural pertence à neurociência, disciplina fundada pela obra de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), Charles Sherrington (1857-1952) e Ivan Petrovich Pavlov (1849-1946), que é a base biológica da neurologia e da psiquiatria modernas.

TIPOS DE MEMÓRIA SEGUNDO SUA FUNÇÃO

Memória de trabalho

A *memória de trabalho*, ou *memória operacional*, é a interface entre a percepção da realidade pelos sentidos e a formação ou evocação de memórias. Consiste em um sistema complexo, muito abrangente e muito fugaz, de manutenção de informações durante o tempo

necessário para sua análise (geralmente frações de segundo ou, no máximo, alguns segundos); em suma, trata-se de um sistema, basicamente, *on-line*, muito preciso e polivalente. Um exemplo é o da terceira palavra da frase anterior. Para mim, ao escrevê-la, ou para quem agora a leu, essa palavra teve de ser conservada por alguns milissegundos para que o resto da frase fizesse sentido; imediatamente depois, teve de ser apagada por completo, para que a escritura ou a leitura pudesse ser compreensível. Outro exemplo são as posições sucessivas de nosso corpo ao efetuar um salto proposital, ou a antepenúltima nota musical executada por um clarinetista que está improvisando; em ambos os casos, as posições e a(s) nota(s) devem ser registradas por um período brevíssimo para permitir o movimento ou a execução musical corretos. Se qualquer uma dessas memórias tivesse perdurado milissegundos além do estritamente necessário, te-

A memória de trabalho, ou memória operacional, é a interface entre a percepção da realidade pelos sentidos e a formação ou evocação de memórias.

ria perturbado a escrita, a leitura, o salto ou a execução musical.

A memória de trabalho é processada por neurônios piramidais dos córtices pré-frontal anterolateral, ventromedial e supra-orbitário e por alguns sistemas na amígdala lateral e no hipocampo. Nessas células, depende da descarga de potenciais de ação no início e no fim dos estímulos (respostas *on* e *off*). A memória de trabalho não deixa traços moleculares nessas células, nem nas inervadas por elas. No córtex pré-frontal anterolateral e na amígdala, a memória de trabalho utiliza sinapses colinérgicas muscarínicas e dopaminérgicas.

Por sua duração, a memória de trabalho é uma *memória imediata* (*de brevíssima duração*). Muitos consideram sinônimos os termos memória imediata e memória de trabalho.

A memória de trabalho é imprescindível para entender e contextualizar todo tipo de informação; sem ela, isso não seria possível. Ela nos mantém conscientes sobre onde estamos e o que fazemos em cada momento de nossa vida. Tem demonstrado uma resiliência impressionante ante o incremento notável da profusão de estímulos, informação e ruído que caracterizam estes últimos anos. A propósito desse incremento, já um dos fundadores da neurociência, Santiago Ramón y Cajal, queixava-se, nos anos 1920, de que, em pouco tempo, seria insuportável. Não o foi; 90 anos mais tarde, a memória de trabalho humana continua resistindo e mantendo sua funcionalidade em todos os segmentos da sociedade.

A memória de trabalho é chamada por alguns de “*sistema gerenciador de informações do cérebro*”. De fato, exerce essa função e nos permite tomar decisões instantâneas sobre que informações devemos guardar ou recordar. Ela falha na *esquizofrenia*, o que é uma das características fisiopatológicas dessa família de doenças. Essa falha pode explicar o caráter alucinatório de muitas percepções, pensamentos e recordações dos esquizofrênicos. Lesões de origem vascular ou tumoral nas áreas do córtex pré-frontal que processam a memória de trabalho cau-

sam alterações na capacidade de realizar *juízos de valores*. Os indivíduos com essas lesões não conseguem relacionar a realidade com aspectos emocional ou cognitivamente importantes, como, por exemplo, os vinculados às consequências de seus atos. Há lesões do córtex pré-frontal em alguns tipos de *psicopatas*.

MEMÓRIAS DECLARATIVAS E MEMÓRIAS DE PROCEDIMENTOS

Todos os demais tipos de memória formam arquivos e são evocados como tais.

Denominam-se *memórias declarativas* aquelas que os humanos podem “declarar” que existem: as de fatos, conhecimentos e eventos ou episódios. As memórias de fatos e conhecimentos chamam-se *semânticas* (p. ex., a independência do Brasil, o idioma inglês).

As memórias de eventos ou episódios (p. ex., as aulas de história ou de inglês; um filme, a visão de um rosto) são chamadas *memórias episódicas*, ou *autobiográficas*; de fato, tudo aquilo que recordamos como um episódio é parte de nossa história pessoal e não é idêntico entre dois indivíduos. A lembrança da morte de Ayrton Senna traz a mim a imagem da cozinha da minha casa daquele tempo, que é onde eu estava no momento em que ocorreu; ao piloto que vinha atrás dele, traz imagens muito diferentes. Adquirimos as memórias semânticas (o inglês) a partir de episódios (aulas de inglês). As memórias semânticas e episódicas são formadas na região CA1 do hipocampo e suas conexões principais são: região CA3 do hipocampo, giro denteado, córtex entorrinal, núcleos da amígdala e algumas regiões do córtex pré-frontal e parietal. O hipocampo especializa-se nos aspectos espaciais e contextuais; o núcleo basal e lateral da amígdala, naque-

Denominam-se memórias declarativas aquelas que os humanos podem “declarar” que existem: as de fatos, conhecimentos e eventos ou episódios.

les de natureza aversiva, alertante ou emocional.

As *memórias de procedimentos* sensoriais e/ou motores (executar uma partitura ou escrever um texto em um teclado; andar de bicicleta) são também chamadas *hábitos*. Algumas se formam, inicialmente, no hipocampo e no córtex vizinho e, depois, passam para o controle do cerebelo; a maioria é formada e armazenada nos núcleos da base (caudato, putame) e no cerebelo.

Priming

O *priming* é uma forma de memória que requer, para sua evocação, a exposição do sujeito a aspectos parciais dela: a recordação de um avião requer a apresentação de parte de uma asa; a recordação de um poema requer que alguém diga suas primeiras sílabas.

O *priming* é uma forma de memória que requer, para sua evocação, a exposição do sujeito a aspectos parciais dela: a recordação de um avião requer a apresentação de parte de uma asa; a recordação de um poema requer que alguém diga suas primeiras sílabas; o ator precisa que o apontador lhe indique a próxima linha, etc.

Não há uma boa expressão em português para designar essa forma de aprendizado. É amplamente utilizada por atores, cantores e professores. O *priming* tem sido classificado entre as memórias de procedimentos; porém, estudos com ressonância magnética sugerem que dele participam áreas corticais que não intervêm naquelas.

AMNÉSIA E HIPERMNÉSIA

Amnésia é a perda de memórias. **Hipermnésia** é sua recordação maior do que a habitual.

Amnésia é a perda de memórias. *Hipermnésia* é sua recordação maior do que a habitual. A amnésia tem sig-

nificado patológico; a hipermnésia não. Ambos os termos aplicam-se, em geral, só às memórias declarativas; não é comum se referir a amnésia de hábitos, embora esta exista e possa ser importante em doenças degenerativas do cerebelo ou de núcleos da base (p. ex., doença de Parkinson). A perda de algum hábito importante (tocar um instrumento, jogar tênis) pode marcar o início da amnésia abrangente da doença de Alzheimer.

A amnésia deve-se a diversos tipos de interferência nos mecanismos da memória, referidos adiante. Há poucos casos registrados de hipermnésia; o mais bem estudado é o de A. J., uma funcionária dos tribunais de Justiça da Califórnia que, diferentemente dos outros casos da literatura médica, não guarda informação irrelevante ou adquirida ao acaso. O caso de hipermnésia mais conhecido é o do personagem de um conto de Jorge Luis Borges (1985), “Funes, o memorioso”. Esse conto é utilizado habitualmente como demonstração de que a memória perfeita é impossível, já que Funes podia lembrar um dia inteiro de sua vida, mas, para isso, requeria outro dia inteiro de sua vida, o que significaria parar no tempo, algo impossível de acontecer. Há um subgrupo de autistas que possuem memórias muito vastas (musicais ou numéricas), provavelmente porque estas não são controladas pelos processos inibitórios que em geral regulam as memórias e impedem que sejam excessivamente extensas (ver adiante). Nem A. J., nem os autistas, nem Funes tiveram ou têm uma vida tranquila ou apta para a atividade intelectual: o excesso de informações acumuladas lhes causa angústia e lhes impede de analisá-las com o detalhe requerido para pensar.

APRENDIZADO NÃO ASSOCIATIVO: HABITUAÇÃO

A reação habitual dos animais a um estímulo sensorial novo é a *reação de orientação*: o sujeito dirige sua atenção, sua cabeça, seus membros e seus olhos (e, se for um cachorro

ou um cavalo, suas orelhas) à fonte do estímulo. Essa resposta também é denominada “reação do que é isto?”. Foi estudada em inúmeras espécies, e é acompanhada de um estado de alerta eletroencefalográfico, hormonal (liberação de adrenalina suprarrenal e de noradrenalina do simpático) e neuromoral (ativação de vias dopaminérgicas e noradrenérgicas cerebrais). Quando o estímulo é repetido, a resposta diminui gradativamente, até desaparecer. Isso é a chamada

Quando o estímulo é repetido, a resposta diminui gradativamente, até desaparecer. Isso é a chamada *habituação*, que constitui a forma mais simples de aprendizado e a única não associativa.

habituação, que constitui a forma mais simples de aprendizado e a única não associativa. A atenuação da resposta deve-se a uma inibição da reação de orientação, não a seu esquecimento: se aumentamos a intensidade do estímulo

ou fazemos uma pausa antes de apresentá-lo de novo, a reação de orientação reaparece com sua força ou intensidade inicial.

A habituação depende da atividade do hipocampo e do córtex pré-frontal e foi descoberta por Pavlov. Tem um grande sentido adaptativo e permite viver em lugares cheios de estímulos, como as cidades, trabalhar em ambientes barulhentos, etc.

As bases moleculares da habituação foram estudadas no hipocampo em nosso laboratório. O mecanismo envolve a ativação de algumas proteínas quinases que causam alterações pós-translacionais de várias proteínas e, eventualmente, atuam como vias sinalizadoras, ativando fatores de transcrição nucleares como o CREB (do inglês *cyclic AMP response-element binding-protein*). A ativação do CREB detecta a novidade, e o início da habituação indica que a novidade acaba de deixar de sê-lo.

O retorno da reação de orientação depois de uma pausa, por aumento da intensidade do estímulo ou pela alteração de seu significado, chama-se *desabituação*.

APRENDIZADOS ASSOCIATIVOS: REFLEXOS CONDICIONADOS

Pavlov descobriu também a forma mais simples de aprendizado associativo: os *reflexos condicionados*, a associação de um estímulo com outro muda a resposta, e esta fica “condicionada” a tal associação. Assim, uma luz ou um som seguidos por um choque elétrico na pata do animal muda a resposta deste à luz ou ao som: em vez de uma simples reação de orientação, ele aprenderá a flexionar a pata. Se associarmos a luz ou o som com a apresentação de um pedaço de carne, o animal aprenderá a emitir saliva em resposta à luz ou ao som. Em ambos os casos, muda a resposta a um estímulo relativamente “indiferente” (luz, som) como consequência de sua associação com outro estímulo “biologicamente significativo”: luz, som. A resposta aos estímulos biologicamente significativos denomina-se *incondicionada*, pois não depende de associação alguma para ocorrer: os animais sempre flexionam uma pata quando ela dói ou salivam quando enxergam um pedaço de carne. Os estímulos incondicionados são também chamados de *reforços*. A resposta de flexão da pata ou de salivação a estímulos inicialmente indiferentes (luz, som) denomina-se condicionada, e os “novos reflexos”, luz-salivação ou som-flexão, são *reflexos condicionados*.

Pavlov descobriu também a forma mais simples de aprendizado associativo: os reflexos condicionados, a associação de um estímulo com outro muda a resposta, e esta fica “condicionada” a tal associação.

Durante muitos anos, pensou-se que os reflexos condicionados fossem a única forma de aprendizado. De fato, é possível, embora não prático, “reduzir” muitas formas de aprendizado a um ou mais reflexos condicionados. Ainda que essa prática tenha sido abandonada há meio século, é funda-

mental conhecer os reflexos condicionados para compreender outras formas ou tipos de aprendizado, entre eles, como se verá logo a seguir, alguns de importante aplicação terapêutica, como a extinção.

Existem muitas formas de reflexos condicionados, inclusive os de segunda ou terceira ordem: se o som que passou a produzir salivação é associado com uma luz, eventualmente esta também provocará essa resposta, ainda que nunca tivesse sido associada diretamente com a carne, e assim por diante. Nossa vida diária está cheia de reflexos condicionados de segunda ou terceira ordem: por exemplo, antes de descer do ônibus, já vamos pegando a caneta ou o documento que utilizaremos no banco ao qual nos dirigimos, etc. Praticamente qualquer estímulo sensorial ou interoceptivo pode ser convertido, por associações apropriadas, em um *estímulo condicionado*.

Em 1937, no laboratório de Pavlov, Jerzy Konorski descobriu que os animais podem aprender a executar uma resposta condicionada para evitar o estímulo incondicionado se este for incômodo ou doloroso, ou para recebê-lo se for recompensador ou prazeroso. Assim, os cachorros podem aprender a flexionar uma pata a um som não só “porque” este foi associado com um choque elétrico, mas “para evitar o choque elétrico”. Ou podem aprender a salivar a uma luz para ganhar um pedaço de carne. Assim, a resposta condicionada pode ser usada como *instrumento* para evitar um castigo ou para ganhar uma recompensa (o cachorro aprende a mexer o rabo para ganhar uma carícia, as crianças aprendem a chorar para conseguir a mamadeira). Esses *reflexos condicionados*

Esses reflexos condicionados em que a resposta condicionada é utilizada como instrumento denominam-se instrumentais.

em que a resposta condicionada é utilizada como instrumento denominam-se *instrumentais*. Também em 1937, em Harvard, B. F. Skinner observou que os animais podem apertar uma

barra ou mexer em uma alavanca como respostas instrumentais para evitar um estímulo doloroso ou para desencadear um estímulo prazeroso, e chamou os *reflexos condicionados instrumentais*

de *operantes*. Os reflexos condicionados descritos originalmente por Pavlov, em que a resposta não depende de seus resultados, mas de uma associação entre estímulos, passaram a se chamar de *clássicos*, ou *pavlovianos*.

Nos reflexos condicionados, existem processos de *generalização*, pelos quais um estímulo parecido é “confundido” com aquele que eventualmente ficou condicionado (p. ex., um som semelhante, uma luz da mesma cor) e faz com que o animal reaja com a resposta condicionada. A simples apresentação reiterada desse estímulo parecido sem associá-lo com o estímulo incondicionado faz com que a resposta condicionada fique restrita ao estímulo apropriado; isso se denomina *diferenciação*, ou *discriminação*. Quando bem pequenas, as crianças costumam chamar de “pai” a todas as pessoas de sexo masculino; aos poucos, aprendem a diferenciar a figura paterna da dos demais homens.

Os reflexos condicionados descritos originalmente por Pavlov, em que a resposta não depende de seus resultados, mas de uma associação entre estímulos, passaram a se chamar de clássicos, ou pavlovianos.

EXTINÇÃO

Se, depois de estabelecido um reflexo condicionado, omitimos de modo sistemático o estímulo “biologicamente significativo” (também chamado *reforço*), a resposta condicionada irá se reduzir até desaparecer. Isso se denomina *extinção* e constitui uma das formas mais importantes de aprendizado. É *associativa*, porque consiste na associação entre o estímulo condicionado e a ausência do reforço. Não se trata do esqueci-

Se, depois de estabelecido um reflexo condicionado, omitimos de modo sistemático o estímulo “biologicamente significativo” (também chamado reforço), a resposta condicionada irá se reduzir até desaparecer. Isso se denomina extinção e constitui uma das formas mais importantes de aprendizado.

imediatamente, com sua intensidade habitual. Há inúmeros exemplos de extinção na vida diária. Se aprendermos a frequentar certo restaurante todos os dias, faremos o caminho que nos leva a ele quase automaticamente. Se o restaurante fechar, perdemos a capacidade de evocar o caminho. Se depois reabrir, recordaremos o caminho novamente em instantes. Às vezes, uma interrupção temporária do comportamento (p. ex., um aumento do intervalo entre os sons que anunciavam carne) pode causar uma recuperação imediata da resposta extingui-

A extinção é utilizada em psiquiatria para inibir a evocação de eventos traumáticos ou dolorosos e permitir aos pacientes que tenham sofrido situações muito angustiosas ou penosas sobreviver sem recordá-las constantemente fora de contexto.

mento da resposta, mas da inibição de sua execução: uma única e simples reapresentação do estímulo incondicionado a fará reaparecer. Assim, um animal que aprende a salivar a um som porque este é seguido de carne (condicionamento clássico) deixará aos poucos de salivar se a carne não for mais apresentada (extinção). Porém, se ela é reapresentada, a resposta de salivação ao som voltará imediatamente, com sua intensidade habitual. Há inúmeros exemplos de extinção na vida diária. Se aprendermos a frequentar certo restaurante todos os dias, faremos o caminho que nos leva a ele quase automaticamente. Se o restaurante fechar, perdemos a capacidade de evocar o caminho. Se depois reabrir, recordaremos o caminho novamente em instantes. Às vezes, uma interrupção temporária do comportamento (p. ex., um aumento do intervalo entre os sons que anunciavam carne) pode causar uma recuperação imediata da resposta extingui-

da (*recuperação espontânea*). Muitas de nossas respostas inadequadas a determinados estímulos na vida diária se devem a essa recuperação espontânea: respondemos a coisas que perderam seu significado.

A extinção é utilizada em psiquiatria para inibir a evocação de even-

tos traumáticos ou dolorosos e permitir aos pacientes que tenham sofrido situações muito angustiosas ou penosas sobreviver sem recordá-las constantemente fora de contexto. Assim, aplica-se extinção sob diversos nomes (terapia de *exposição*, *flooding*, entre outros) para o tratamento do *medo condicionado*. No contexto seguro da sala, expõe-se o paciente a imagens e/ou sons dos eventos cuja evocação lhe é perturbadora, explicando a ele que o que está vendo ou ouvindo está afastado do contexto original e não é perigoso nem tem por que ser angustiante. Aos poucos, o paciente deixa de evocar seus terrores ou angústias originais fora de contexto e poderá, por exemplo, conciliar o sono sem experimentar *flashes* da memória perturbadora.

A extinção é processada pelo hipocampo, pelo conjunto dos núcleos basal e lateral da amígdala e pelo córtex pré-frontal ventromedial. Nas duas primeiras estruturas, utiliza, basicamente, os mesmos receptores e processos bioquímicos que a consolidação das demais memórias (ver adiante). Esses processos implicam mecanismos intrínsecos da plasticidade sináptica, determinada por modificações estruturais e funcionais das sinapses, às vezes de muito longa duração.

MEDO CONDICIONADO

O medo pode ser incondicionado, ou congênito (p. ex., a objetos que vêm em nossa direção, a seres ou lugares desconhecidos, etc.), ou aprendido. Este último, habitualmente denominado *medo condicionado*, é a base do transtorno de pânico, da ansiedade generalizada, das fobias e do estresse pós-traumático, uma das

O medo pode ser incondicionado, ou congênito, ou aprendido. Este último, habitualmente denominado *medo condicionado*, é a base do transtorno de pânico, da ansiedade generalizada, das fobias e do estresse pós-traumático, uma das famílias mais terríveis de transtornos psiquiátricos.

famílias mais terríveis de transtornos psiquiátricos. Para uma explicação desses quadros, recomenda-se consultar os capítulos específicos deste livro. O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é o mais grave deles. Origina-se em um fato traumático real, em que houve sofrimento, dor e/ou perigo real de sofrê-lo ou de morrer: prisões, campos de concentração, tortura, assaltos, ataques terroristas, terremotos, incêndios. A recordação desses fatos passa a ter um caráter predominante, e o paciente padece dela constantemente, na vigília e nos sonhos.

Na aquisição das memórias de medo, participam as vias centrais dopaminérgicas e noradrenérgicas, por meio de sua inervação do hipocampo e do núcleo basolateral da amígdala, e da ativação deste último, que é o grande mediador das percepções de aversividade e medo em geral. Como mencionado na seção anterior, o tratamento de TEPT ou de outras formas de medo condicionado envolve, como escolha principal, a aplicação de extinção. A propensão ao medo condicionado, em qualquer uma de suas formas, é vista por muitos como secundária a uma hipofunção do córtex pré-frontal ventromedial e a uma decorrente incapacidade de extinguir. Em humanos propensos ao medo condicionado, tem sido observada, por ressonância magnética funcional, uma diminuição da espessura dessa região.

OUTROS APRENDIZADOS ASSOCIATIVOS

Até os anos 1950 ou 1960, era comum reduzir todas as formas de aprendizado associativo a reflexos condicionados clássicos ou instrumentais e, em muitos casos, a reflexos condicionados de segunda ou terceira ordem: uma luz associada com um tom que foi estabelecido como estímulo condicionado pode desencadear a resposta a este último como resposta de segunda ordem, etc. Porém, essa forma de reducionismo, embora pudesse ser verdadeira em muitos casos, de-

monstrou não ser útil, e, em poucos anos, foi abandonada.

CLASSIFICAÇÃO DAS MEMÓRIAS POR SUA DURAÇÃO

Conforme referido, algumas memórias podem durar frações de segundo ou segundos (a *memória de trabalho*), outras podem durar horas, dias ou décadas (*memórias declarativas e de procedimentos*). Assim, fala-se em *memórias de curta duração* e em *memórias de longa duração*. A memória de trabalho, como já mencionado, coincide com a *memória imediata*.

Conforme referido, algumas memórias podem durar frações de segundo ou segundos (a memória de trabalho), outras podem durar horas, dias ou décadas (memórias declarativas e de procedimentos). Assim, fala-se em memórias de curta duração e em memórias de longa duração.

Costuma-se aplicar a expressão *memória de curta duração* a outras memórias que duram entre minutos e 2 a 6 horas, já além da brevíssima memória de trabalho. Existem, possivelmente, muitos subtipos diferentes de memória de curta duração, algumas das quais às vezes são denominadas “intermédias”. As memórias de curta duração (minutos) são usadas para manter diálogos, para ler, para acompanhar uma peça musical. São reguladas pelo hipocampo e pelo córtex entorrinal, por meio de processos moleculares reversíveis (ativação de proteínas quinases que alteram a forma e a função de proteínas). Esses processos omitem especificamente tanto a ativação gênica e a síntese proteica ribossomal como a síntese proteica extrarribossomal que ocorre nos dendritos. Esses processos são característicos da *formação* ou *consolidação* da memória de longa duração. A grande utilidade dessas memórias é que mantêm a informação circulando em estruturas cerebrais enquanto esta é *consolidada* na forma de memórias de longa du-

ração (muitas horas, dias, anos). As memórias que duram poucos dias costumam ser chamadas *recentes*; aquelas que duram anos são chamadas *remotas*. Na ausência de especificações concretas sobre sua duração, nenhum dos termos é útil. Para uma criança de 2 anos, uma memória de um mês pode ser remota; para uma pessoa de 70 anos, uma memória de um mês é recente.

CONSOLIDAÇÃO DAS MEMÓRIAS

Consolidação celular

As diversas informações que constituem cada experiência são consolidadas por um processo complexo que dura várias horas em memórias de longa duração. O termo *consolidação* é sinônimo de “*formação*” e é reservado para as memórias de longa duração.

As diversas informações que constituem cada experiência são consolidadas por um processo complexo que dura várias horas em memórias de longa duração. O termo *consolidação* é sinônimo de “*formação*” e é reservado para as memórias de longa duração.

A evidência original da existência da consolidação é a não gravação de memórias causada por traumatismos cranianos, anestesia geral ou choque eletroconvulsivo imediatamente depois da aquisição (*amnésia retrógrada*). O exemplo característico é o do indivíduo que não lembra os minutos imediatamente anteriores a um traumatismo, anestesia ou eletrochoque: não consolidou e, portanto, não gravou.

O processo de *consolidação* ocorre a partir do término da experiência que causa seu aprendizado, e, algumas vezes, se inicia durante esse processo. Há, basicamente, duas formas de consolidação, com diferente curso de tempo. A mais bem estudada é a *consolidação celular*, que ocorre de forma

mais específica no hipocampo. Muitos reservam o termo *consolidação* para designar exclusivamente a *consolidação celular*. Ela requer, em primeiro lugar, o acesso da informação aprendida ao hipocampo

desde as áreas sensoriais e associativas do neocórtex, via córtex entorrinal e giro dentado, e, em segundo lugar, a alteração da morfologia e da função das sinapses hipocampais que tenham sido utilizadas para processar as informações pertinentes a cada aprendizado, como previu Ramón y Cajal já em 1893. As vias córtico-hipocampais são hoje bem conhecidas, e as modificações sinápticas do hipocampo também. O Quadro 7.1 enumera as principais modificações moleculares das sinapses hipocampais ao serem ativadas pelas experiências que causam memórias. Essas modificações decorrem da ativação de receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (sensíveis ao N-metil-D-aspartato, substância mimética do ácido glutâmico), da ativação de proteínas quinases (enzimas que regulam a incorporação de íon fosfato a si próprias ou a outras proteínas e, com isso, ativam suas funções, entre as quais a estimulação da transcrição) e da subsequente síntese proteica.

Ao longo de todo o processo de consolidação celular, é necessária, no hipocampo, a participação do sistema ubiquitina/proteossoma, que degrada restos de proteínas utilizadas nos passos desse processo. Durante a consolidação celular, esse sistema degrada, no hipocampo, o importante fator regulador da transcrição I κ appaB.

As proteínas cuja síntese é estimulada pela ativação sináptica das células piramidais na consolidação não são apenas aquelas de adesão celular mencionadas, mas também outras, estruturais, que, de fato, alteram a

O processo de consolidação ocorre a partir do término da experiência que causa seu aprendizado, e, algumas vezes, se inicia durante esse processo.

QUADRO 7.1

MECANISMOS MOLECULARES DA CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA NA REGIÃO CA1 DO HIPOCAMPO

1. Estimulação dos neurônios piramidais de CA1 por axônios glutamatérgicos atuando sobre receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico), que despolarizam a membrana subsináptica por abertura de um canal de Na^+ , o qual permite a entrada de Ca^{2+} pelos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), e ativação de receptores metabotrópicos de tipo I. Logo a seguir, ativam-se também receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Os processos excitatórios glutamatérgicos são forte e imediatamente modulados por receptores gabaérgicos tipo A, provenientes das células em cesta. Essa é a primeira e mais importante modulação da formação de memórias, porque pode, efetivamente, cancelá-la. Os benzodiazepínicos (diazepam, alprazolam, etc.) são amnésicos porque potencializam alostericamente o receptor GABA_A (ácido γ -aminobutírico).
2. Ativação da enzima guanilil ciclase, que produz o segundo mensageiro GMPc (monofosfato cíclico de guanosina), ativador da proteína quinase G (PKG) e, por meio dela, das enzimas óxido nítrico-sintetase (que produz óxido nítrico, NO) e hemeoxigenase (que produz óxido de carbono, CO). Ambos os gases, o NO e o CO, difundem desde a célula piramidal à terminação pré-sináptica estimulada e agem como mensageiros retrógrados, estimulando proteínas quinases cálcio-dependentes (PKC) que fosforilam uma proteína local chamada GAP43, a qual regula a liberação do neurotransmissor glutamato do terminal pré-sináptico.
3. A entrada de Ca^{2+} pelo canal iônico associado ao receptor NMDA promove a ativação de quinases dependentes de Ca^{2+} não dendrito da célula piramidal, principalmente CaMKII (proteína quinase II dependente de Ca^{2+} e calmodulina). A CaMKII se autofosforila e se torna independente de Ca^{2+} , promovendo sua translocação para a densidade pós-sináptica, que é uma estrutura associada à membrana pós-sináptica que congrega diversos receptores e enzimas. Parte da CaMKII se dirige ao núcleo celular, onde fosforila e ativa o fator de transcrição CREB.
4. Na densidade pós-sináptica, a CaMKII fosforila o receptor AMPA, aumentando sua funcionalidade e potencializando, assim, a transmissão glutamatérgica, que ocorre por meio desse receptor. Isso, por sua vez, causa ativação de vários membros da família das quinases reguladas extracelularmente (ERKs), que fosforilam diversas proteínas sinápticas e, quando migram para o núcleo, fosforilam o CREB. As ERKs são também chamadas quinases sensíveis a agentes mitógenos (MEK, MAPK).
5. Ativação pelo Ca^{2+} da adenilil ciclase, enzima que produz o segundo mensageiro AMPc (monofosfato cíclico de adenosina). O aumento dos níveis de AMPc ativa a proteína quinase dependente do AMPc, a PKA, que fosforila e ativa várias proteínas sinápticas e se transloca ao núcleo celular, onde fosforila o CREB.
6. No núcleo, a ativação do CREB promove a expressão de fatores de transcrição induzíveis (c-Fos, c-Jun, etc.), que, por sua vez, ativam outras cadeias de quinases, e a expressão dos genes que codificam para diversas proteínas plásticas, entre elas fatores neurotróficos (como o BDNF, ou *brain-derived neurotrophic factor*) e moléculas de adesão celular, como a NCAM e outras que favorecem a transmissão por meio de sinapses recentemente estimuladas. O aumento de transcrição ocorre em dois picos, o primeiro nos cinco minutos iniciais da consolidação e o segundo, 2 a 6 horas mais tarde.
7. Paralelamente, nos dendritos das células piramidais, ativa-se o sistema de síntese proteica extrarríbssomal do mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que utiliza RNAm preexistentes, também em dois picos, simultâneos com os do sistema dependente da ativação gênica mencionado em 6. O sistema rapamicina-sensível é regulado por PKA, ERKs e fosfoinositol-3-fosfato.

estrutura e a função das sinapses estimuladas durante a consolidação. Acredita-se que tais processos se transformem em autosustentáveis e persistentes pela metilação, por outras alterações pós-transcricionais do DNA hipocampal ou por mecanismos de reprodução proteica do tipo utilizado pelo príon (ver capítulo correspondente).

A sequência de processos na região CA1 do hipocampo que ocorre na consolidação (Quadro 7.1) corresponde quase exatamente à sequência molecular do processo eletrofisiológico chamado potenciação de longa duração (do inglês *long-term potentiation*, LTP). Trata-se de um modelo celular de memória que foi reiteradamente postulado como base bioquímica desta. Consiste no aumento dos potenciais pós-sinápticos excitatórios de uma sinapse, causado pela estimulação repetitiva de uma via aferente a esta (1 a 100/segundo), durante 1 a 10 segundos. O aumento da resposta pós-sináptica pode durar semanas ou até meses. A LTP tem também uma fase que pode ser chamada de “consolidação”, 2 a 4 horas depois de iniciada, mediada por proteína quinase A, CREB e síntese proteica. O mais provável é que, na verdade, a consolidação das memórias e a LTP da região CA1 utilizem o mesmo mecanismo; de fato, durante a consolidação de vários tipos de memória, detecta-se LTP da sinapse CA3-CA1, e uma LTP produzida nessa região antes da formação de uma nova memória inclui esta última, como seria de esperar se ambas utilizassem uma mesma sequência de processos metabólicos.

Uma propriedade importante da LTP é o “etiquetamento” (*tagging*) de outros dendritos mais ou menos próximos àquele que “sofre” um processo de LTP, os quais desenvolvem uma alteração molecular ainda não muito bem conhecida, pela qual diminuem seu limiar para também desenvolver outra LTP, paralelamente à anterior. Muitos autores acreditam que esse “etiquetamento” possa ser a base tanto das propriedades associativas dos processos de memória como das interações entre memórias consecutivas ou próximas.

Na amígdala basolateral, no córtex entorrinal e no córtex parietal, observam-se, basicamente, os mesmos processos moleculares descritos no Quadro 7.1, mas em sequências diferentes. Essas outras estruturas processam aspectos próprios de cada memória (a amígdala, p. ex., processa os aspectos emocionais ou alertantes), ou memórias não processadas pelo hipocampo. Nas aves, que não têm hipocampo, as estruturas que participam da consolidação são análogas a ele. Nos invertebrados, a consolidação é feita utilizando vários dos passos enumerados no Quadro 7.1, mas em estruturas ganglionares. O “etiquetamento” não foi verificado em nenhuma dessas outras estruturas extra-hipocampais ou nos invertebrados.

Na formação das memórias de curta duração participam, no hipocampo e no córtex entorrinal, os processos enumerados nos passos 1 a 4 do Quadro 7.1.

Consolidação de sistemas

Enquanto a consolidação celular tem lugar no hipocampo e em outras poucas estruturas em paralelo, outro processo de consolidação ocorre, basicamente, em regiões corticais (pré-frontal, entorrinal, parietal), levando dias, semanas ou anos, e costuma envolver numerosas modificações da memória original, pelo acréscimo de outra informação adquirida. Essa segunda forma de consolidação denomina-se *consolidação de sistemas*, e, fora o fato de que as “cópias” assim

Enquanto a consolidação celular tem lugar no hipocampo e em outras poucas estruturas em paralelo, outro processo de consolidação ocorre, basicamente, em regiões corticais, levando dias, semanas ou anos, e costuma envolver numerosas modificações da memória original, pelo acréscimo de outra informação adquirida. Essa segunda forma de consolidação denomina-se *consolidação de sistemas*.

formadas das memórias originais são menos precisas e, muitas vezes, até falsas e de que tudo indica que são baseadas também em modificações sinápticas estruturais, pouco se sabe sobre seus mecanismos moleculares. Muitos consideram esse tipo de consolidação de longuíssima duração simplesmente um processo de processamento de

memórias já consolidadas ou estabelecidas.

Quanto mais antiga uma memória, mais inexatidões e dados falsos ela contém. É comum observar pessoas muito idosas que confundem, ao recordar, fatos ou eventos relativos a seus filhos com outros referentes a seus irmãos ou outras pessoas; ou variar o conteúdo de uma história cada vez que a relatam.

Quanto mais antiga uma memória, mais inexatidões e dados falsos ela contém. É comum observar pessoas muito idosas que confundem, ao recordar, fatos ou eventos relativos a seus filhos com outros referentes a seus irmãos ou outras pessoas; ou variar o conteúdo de uma história cada vez que a relatam.

COMPONENTES EMOCIONAIS DAS MEMÓRIAS E SUA REGULAÇÃO EMOCIONAL

Nos mamíferos, os núcleos basal e lateral da amígdala regulam a percepção das emoções e a resposta a elas. A amígdala registra os eventos particularmente alertantes, como costumam ser aqueles que consideramos mais emocionais. É evidente que essa função tem repercussão sobre os estados de ânimo e os sentimentos de cada indivíduo. Alerta, emoção, estados de ânimo e sentimentos, como se sabe, regulam nossa vida cognitiva. Registramos em mais detalhe e conservamos por mais tempo as memórias cuja consolidação foi acompanhada por um “alerta emocional” maior. De fato, tais memórias são consolidadas com forte participação dos núcleos basal e lateral da amígdala.

Além disso, as memórias com mais alerta emocional envolvem forte participação das vias dopaminérgicas e noradrenérgicas do cérebro, que se originam, no caso da dopamina, na substância nigra e na área tegumentar ventral e, no caso da noradrenalina, no *locus ceruleus*. A regulação dopaminérgica da memória é mediada por receptores D1 no hipocampo e na amígdala, e a noradrenérgica, por receptores β no hipocampo e na amígdala basolateral (Izquierdo et al., 2006). Esses receptores regulam a síntese de AMP cíclico pela adenilciclase e, em consequência, a atividade da proteína quinase A. Tanto na LTP como na consolidação da memória, essa enzima regula a síntese proteica e, portanto, a participação do hipocampo e da amígdala basolateral na consolidação desses processos.

Isso implica uma regulação da formação de memórias pelas vias catecolaminérgicas atuando sobre receptores específicos. Contudo, também envolve a incorporação real de mecanismos catecolaminérgicos às memórias, que, assim, consistiriam um componente cognitivo e outro neuromoral. De fato, há forte evidência de que as memórias adquiridas em determinado estado neuromoral são mais bem evocadas quando o indivíduo encontra-se novamente nesse estado ou em outro semelhante. A isso denomina-se *dependência de estado endógena*. Certamente evocamos melhor as memórias de medo (inclusive as estratégias de escape e defesas) quando estamos com medo e, em consequência, com ativação de sistemas catecolaminérgicos centrais; recordamos melhor o sexo quando estamos em uma situação de estímulo sexual, que envolve hormônios sexuais agindo sobre a amígdala e o hipocampo; recordamos melhor as memórias alimentícias quando estamos com fome e não quando estamos com libido aumentada ou com medo, etc. Em cada um desses casos, os neurotransmissores e hormônios correspondentes funcionam como estímulos que se adicionam àqueles dos aspectos cognitivos de cada memória.

Nos mamíferos, certamente nos humanos, não existem momentos não emocio-

Nos mamíferos, certamente nos humanos, não existem momentos não emocionais. Vivemos constantemente em algum grau de emocionalidade: em cada momento de nossas vidas, estamos algo mais alegres ou mais tristes, ou com maior ou menor grau de ansiedade, medo, fome, sede ou desejo sexual ou de outro tipo, e esses estados variam a cada instante.

nais. Vivemos constantemente em algum grau de emocionalidade: em cada momento de nossas vidas, estamos algo mais alegres ou mais tristes, ou com maior ou menor grau de ansiedade, medo, fome, sede ou desejo sexual ou de outro tipo, e esses estados variam a cada instante. É provável que seja por isso que duas pessoas expostas a uma mesma experiência formam memórias ligeiramente diferentes; em uma aula, um determi-

nado aluno pode lembrar o que está aprendendo apenas para o exame, e o aluno que está sentado a seu lado, para toda a vida.

ARMAZENAMENTO E EVOCAÇÃO DE MEMÓRIAS

Uma vez consolidadas, as memórias de longa duração ficam armazenadas em sinapses por elas modificadas em diversas regiões do sistema nervoso central. Nos primeiros dias após sua consolidação celular, tudo indica que ficam armazenadas no hipocampo, onde a maioria delas foi formada. Paralelamente, as “cópias” dessas memórias que se formaram em outras regiões do cérebro (córtex pré-frontal, entorrinal, parietal) vão se consolidando, enquanto a “versão” original, hipocampal, vai sendo aos poucos apagada, provavelmente pela terminação dos mecanismos bioquímicos que a causaram, com processos análogos àqueles da LTP.

Há evidência de que as memórias adquiridas pelo uso predominante de um ou

outro sistema sensorial armazenam-se, a longo prazo, nos córtices secundários de cada via sensorial (córtex auditivo, visual ou olfativo secundário). É evidente que essas “cópias” de longa duração das memórias são formadas durante sua consolidação celular inicial, por conexões entre o hipocampo e essas regiões mediadas pelo córtex entorrinal.

EVOCAÇÃO E LABILIZAÇÃO DE MEMÓRIAS: RECONSOLIDAÇÃO

A evocação pode ser só mental (recordação) ou consistir em uma resposta determinada. Para que ocorra evocação, precisa-se de algum estímulo apropriado, que pode ser um estímulo relevante à memória a ser evocada, ou outra memória, ou alguma intervenção da vontade do sujeito. A evocação requer a reativação de memórias, e, quanto mais complexas estas forem, mais complexa deverá ser sua reativação. Não é a mesma coisa recordar o nome de um cantor e recordar uma partitura musical completa.

Por isso, não deve chamar a atenção o fato de que, na evocação de memórias, embora seja em geral muito rápida, intervem mais áreas cerebrais do que em sua formação. Na evocação entram em ação, simultaneamente, o hipocampo, a amígdala basolateral, o córtex entorrinal, o córtex pré-frontal ventromedial, o córtex cingulado anterior e o córtex parietal posterior, os receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA e metabotrópicos, as ERKs e a PKA. Ao evocar, o animal ou o humano, dependendo da situação experimental, faz simplesmente uma recordação (*recall*) ou um reconhecimento. Como a memória que consiste apenas em uma recordação mental é impossível de medir em animais, nestes se estuda mais a memória de reconhecimento, que pode ser de objetos, de lugares ou de outros animais, geralmente da mesma espécie. A falha da memória de reconhecimento em humanos caracteriza a doença de Alzheimer.

Se a evocação é seguida de um reforço, repete-se o processo de aprendizado que

levou a constituir essa memória em particular. Se não, a memória simplesmente se labiliza e fica mais “fraca” (menos evocável) em repetições sucessivas; prova disso é o processo de extinção visto anteriormente. Porém, essa mesma labilidade leva a um processo de *reconsolidação*, em que a memória recém-evocada pode incorporar informação adicional, pelo menos em humanos. A reconsolidação requer expressão gênica e síntese proteica ribossomal no hipocampo e na amígdala basolateral. Foi verificada em muitas tarefas e em diferentes espécies. Não ocorre se o intervalo entre o aprendizado original e o teste for longo demais (mais de 1 a 2 semanas); talvez isso se deva ao fato de que a memória passa a ser armazenada só no córtex além desse tempo.

A reconsolidação não envolve uma segunda consolidação, mas apenas uma interrupção eventual da decadência das memórias, que, se não tiverem sido bem gravadas (consolidadas) ou refirmadas (ver próxima seção), pode acontecer pela extinção ou pela falta de uso. John Eccles demonstrou, há mais de 50 anos, que a falta de uso atrofia as sinapses e cancela as memórias; ninguém lembra de um colega de aula visto apenas uma vez há muitos anos, ou do nome do segundo goleiro suplente de nosso time em 1967 de quem nunca mais ouviu falar.

MODULAÇÃO DA EVOCÇÃO: OS “BRANCOS”

A evocção é modulada por numerosos neurotransmissores, hormônios e fatores cognitivo-comportamentais, entre eles outras evocções e outros aprendizados. A acetilcolina, via receptores muscarínicos, a noradrenalina, por meio de receptores β , a dopamina, por meio de receptores D1, e o ACTH modulam positivamente a evocção em animais. É de supor que tenham efeitos semelhantes no humano. Tais substâncias agem estimulando indiretamente a PKA, por ações sobre a adenilil ciclase. Os glicocorticoides inibem a evocção, agindo sobre

mecanismos noradrenérgicos na amígdala basolateral.

Os “brancos”, ou inibições repentinas da evocção, que ocorrem em momentos de ansiedade ou estresse, são explicados pela liberação de corticoides pelas suprarrenais nesses momentos.

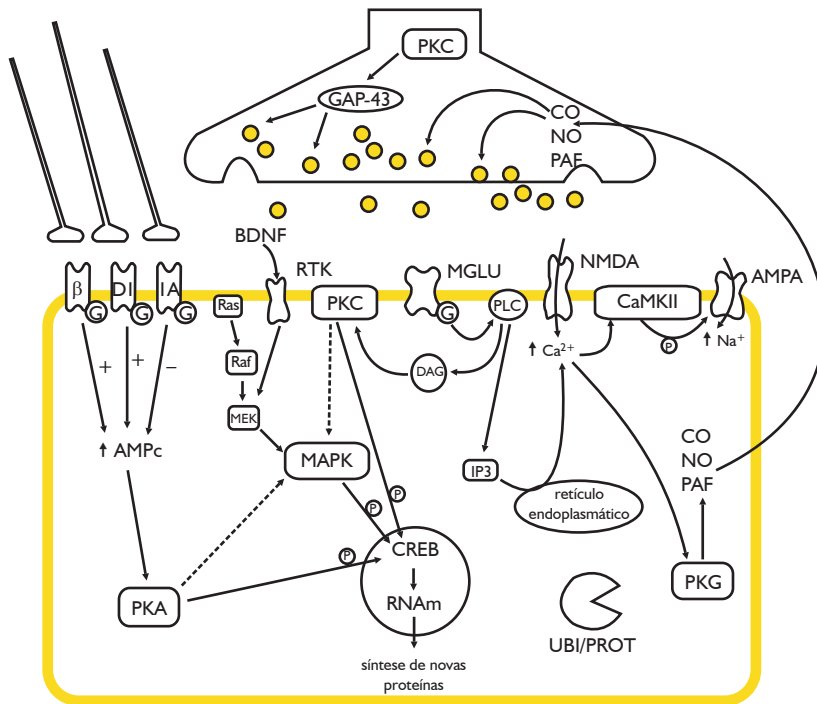
PERSISTÊNCIA DAS MEMÓRIAS

Um fator-chave para que uma memória seja persistente é, como vimos, seu conteúdo emocional, que decorre do fato de ela ter sido consolidada sob um estado de alerta emocional com intervenção de dopamina e noradrenalina cerebrais.

Outros mecanismos reguladores da persistência da memória depois da fase hipocampal de consolidação celular envolvem a ativação dopaminérgica da produção de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) pelo hipocampo por volta de 12 horas após a aquisição das memórias. Essa ativação origina-se na área tegmental ventral, e as fibras que se dirigem desta ao hipocampo atuam sobre receptores D1 neste. O BDNF é conhecido por sua ação trófica sobre sinapses recentemente ativadas e estimula, mediante ERKs, o desenvolvimento de dendritos e o de circuitos neurais. Se esse mecanismo não for ativado a tempo, as memórias de longa duração persistirão por, no máximo, 2 ou 3 dias. Se o mecanismo dopamina tegmental-BDNF hipocâm-pico for ativado 12 horas após a aquisição, essas mesmas memórias poderão persistir por várias semanas (Fig. 7.1).

Há evidência, ainda mais especulativa do que factual, de que diversas fases do sono favorecem a persistência de memórias adquiridas na vigília. Essa possibilidade deve ser explorada em mais detalhe.

Há evidência, ainda mais especulativa do que factual, de que diversas fases do sono favorecem a persistência de memórias adquiridas na vigília. Essa possibilidade deve ser explorada em mais detalhe.

**Abreviaturas:**

IA – um subtipo de receptor serotoninérgico
 AMPA – um dos receptores ionotrópicos ao glutamato
 AMPc – adenosina monofosfato cíclico
 β – receptor betanoradrenérgico
 CaMKII – proteína quinase dependente de cálcio e calmodulina
 CO – monóxido de carbono, neuromodulador retrógrado
 CREB – fator de transcrição que responde ao AMPc
 DAG – dialilglicerol
 DI – receptor dopaminérgico tipo I
 G – proteína G
 GAP43 – substrato da PKC
 IP3 – inositol trifosfato
 MAPK, MEK – proteína quinase ativada por mitógenos e/ou fatores extracelulares

MGLU – receptor metabotrópico ao glutamato
 NO – óxido nítrico, mensageiro retrógrado
 NMDA – o outro receptor ionotrópico ao glutamato
 PAF – fator de ativação plaquetária, mensageiro retrógrado
 PKA – proteína quinase dependente de AMPc
 PKC – proteína quinase dependente de cálcio
 PKG – proteína quinase dependente de GMPc
 PLC – fosfolipase C
 Ras, Raf – proteínas vinculadas a ERKs ou MAPKs
 RNAm – ácido ribonucleico mensageiro
 RTK – receptor para tirosina quinase
 UBI/PROT – sistema ubiquitina/proteassoma

FIGURA 7.1

Principais sistemas moleculares envolvidos na formação de memórias de curta e longa duração na região CA1 do hipocampo e em outras regiões cerebrais.

REFERÊNCIAS

- BEKINSCHTEIN, P. et al. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron*, v. 53, n. 2, p. 261-267, 2007.
- BORGES, J. L. Funes el memorioso. In: BORGES, J. L. *Ficciones*. Barcelona: Planeta-Agostini, 1985. p. 121-132.
- CLARKE, J. R. et al. Plastic modifications induced by object recognition memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 107, n. 6, p. 2652-2657, 2010.
- FREY, S.; FREY, J. U. 'Synaptic tagging' and 'cross-tagging' and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation. *Progress in Brain Research*, v. 169, p. 117-143, 2008.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 93, n. 24, p. 13473-13480, 1996.
- IZQUIERDO, I. et al. Age-dependent and age-independent human memory persistence is enhanced by delayed posttraining methylphenidate administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 105, n. 49, p. 19504-19507, 2008.
- IZQUIERDO, I. et al. Different molecular cascades in different sites of the brain control consolidation. *Trends in Neurosciences*, v. 29, n. 9, p. 496-505, 2006.
- IZQUIERDO, I. et al. Mechanisms for memory types differ. *Nature*, v. 393, n. 6686, p. 635-636, 1998.
- IZQUIERDO, I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- MCGAUGH, J. L. Memory: a century of consolidation. *Science*, v. 287, n. 5451, p. 248-251, 2000.
- PARKER, E. S.; CAHILL, L.; MCGAUGH, J. L. A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase*, v. 12, n. 1, p. 35-49, 2006.
- PAVLOV, I. P. *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. London: Oxford University Press, 1927.
- ROSSATO, J. I. et al. Dopamine controls persistence of long-term memory storage. *Science*, v. 325, n. 5943, p. 1017-1020, 2009.
- SACCO, T.; SACCHETTI, B. Role of secondary sensory cortices in emotional memory storage and retrieval in rats. *Science*, v. 329, n. 5992, p. 649-656, 2010.
- SLIPCZUK, L. et al. BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation. *PLoS One*, v. 4, n. 6, p. e6007, 2009.
- SQUIRE, L. R. Memory and brain systems: 1969-2009. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 41, p. 12711-12716, 2009.
- SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R. *Memórias: da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- THOMPSON, R. F. In search of memory traces. *Annual Review of Psychology*, v. 52, p. 1-23, 2005.
- TRONSON, N. C.; TAYLOR, J. R. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 8, n. 4, p. 262-275, 2007.
- VIANNA, M. R. M. et al. Role of hippocampal signaling pathways in long-term memory formation of a nonassociative learning task in the rat. *Learning & Memory*, v. 7, n. 5, p. 333-340, 2000.
- WHITLOCK, J. R. et al. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, v. 31, n. 5790, p. 1058-1059, 2006.

Neuroimagem em psiquiatria

José Alexandre de Souza Crippa
Geraldo Busatto Filho

8

Desde as clássicas descrições clínicas propostas para os diferentes transtornos mentais, como a esquizofrenia e o transtorno bipolar, a existência de alterações neurobiológicas subjacentes aos sintomas dessas doenças vem sendo considerada. Nos últimos anos, cada vez mais evidências advindas da biologia molecular, da neuroendocrinologia e da ciência genética, entre outras áreas, têm dado base empírica a essas sugestões. Dessa forma, esforços consideráveis têm sido dirigidos na busca de evidências neuroanatômicas de anormalidades cerebrais em pacientes com transtornos psiquiátricos (Busatto; Garrido; Crippa, 2003), visando encontrar substratos biológicos dessas condições. Nesse sentido, grandes avanços foram obtidos com o uso de diferentes técnicas de neuroimagem.

Os achados pioneiros de neuroimagem em psiquiatria foram realizados no início do século passado, quando estudos utilizando a invasiva técnica de pneumoencefalografia verificaram alargamento ventricular na maioria dos sujeitos diagnosticados com esquizofrenia. Na mesma época, foi descrito o uso da pneumoencefalografia para auxílio no diagnóstico de demências e para descartar a presença de lesões cerebrais expansivas. Os efeitos adversos e a limitada resolução das imagens restringiram o amplo uso de pesquisa dessa técnica. Porém, no início da década de 1970, a tomografia computadorizada (TC) de crânio trouxe grande entusiasmo à psiquiatria, pois possibilitou, de modo inovador, a investigação de anormalidades cerebrais com simplicidade e sensibilidade, de forma menos invasiva em relação às técnicas disponíveis até então.

Métodos mais confiáveis e muito menos invasivos de neuroimagem estrutural, como a ressonância magnética (RM), além de técnicas funcionais, que incluem as tomografias por emissão de pósitron (PET) e de fóton único (SPECT), começaram a ser desenvolvidas a partir de então. Assim, pode-se dizer que o advento da neuroimagem tornou possível o estudo *in vivo* do cérebro humano, o que viabilizou maior entendimento da estrutura anatômica e funcional, bem como do metabolismo regional e neuroquímico em diferentes transtornos psiquiátricos, permitindo integrar conhecimento e gerar novas hipóteses.

O presente capítulo aborda os princípios básicos das técnicas de neuroimagem mais usadas até aqui na investigação de transtornos psiquiátricos e discute as implicações desse corpo de pesquisas no entendimento atual a respeito da fisiopatologia dessas condições.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC consiste em um aparelho que emite raios X ao mesmo tempo em que realiza um movimento circular ao redor da cabeça do paciente. No outro lado da fonte emissora de raios X, há uma série de detectores que transformam a radiação absorvida em impulsos elétricos, os quais são convertidos, pelo computador, em uma sequência de imagens bidimensionais, sendo que as imagens correspondem às seções do crânio do paciente. A intensidade (“brilho”) representa a absorção dos raios X em relação à água

(que é zero) e, em geral, pode ser medida em uma escala (unidades Hounsfield – UH), que vai de -1.000 (representando o menos denso, o ar) até +1.000 (representando o mais denso, o osso). Com o passar dos anos, significativos avanços foram ocorrendo na tecnologia de TC de crânio, com ampliação na qualidade das imagens e diminuição de artefatos, simultaneamente à redução no tempo de aquisição e de incorporação de programas de informática para analisar de forma quantitativa os volumes cerebrais. A partir disso, tornou-se possível a avaliação das imagens sobre as matrizes originais e com o auxílio de programas computacionais.

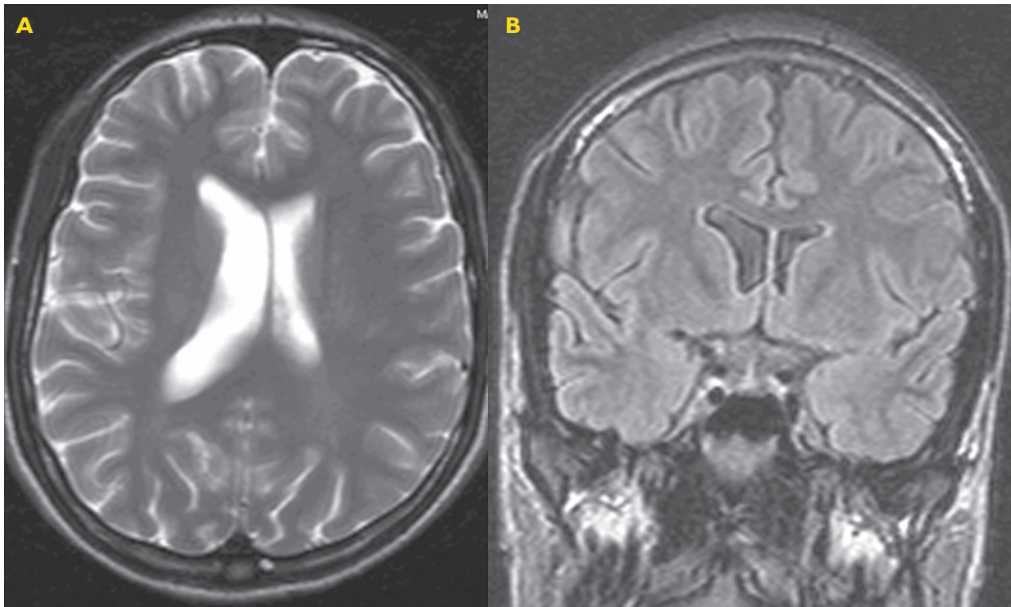
A TC foi, a princípio, utilizada na área de neuropsiquiatria para a avaliação qualitativa de imagens cerebrais, como, por exemplo, na demonstração de sinais de atrofia associadas ao envelhecimento, na avaliação de demências e na exclusão de lesões cerebrais que poderiam estar mimetizando quadros psiquiátricos. Na mesma época, o estudo seminal de Johnstone e colaboradores (1976) demonstrou, por meio de medidas planimétricas sobre os filmes de imagens de TC, significativo alargamento dos ventrículos laterais de pacientes com esquizofrenia crônica, em comparação a um grupo de voluntários saudáveis. Posteriormente, vários estudos confirmaram esses achados, sendo que alguns autores encontraram correlação direta entre o alargamento ventricular e a gravidade dos sintomas, a intensidade de déficits cognitivos e o pior prognóstico (Shenton et al., 2001). Entretanto, outros trabalhos demonstraram que as atrofia cortical e subcortical então verificadas em pacientes esquizofrênicos não eram específicas para esse diagnóstico, pois também ocorriam em amostras de pacientes com condições psiquiátricas “funcionais”, como transtornos do humor e transtornos de ansiedade (Arnone et al., 2009; Elkis et al., 1995). De qualquer maneira, essas observações representaram marcos importantes na investigação neurobiológica dos transtornos mentais, sugerindo fortemente a existência de alterações orgânicas cerebrais subjacentes a transtornos psiquiátricos.

Apesar das melhorias na tecnologia de TC de crânio, os maiores avanços na investigação de alterações estruturais em transtornos psiquiátricos ocorreram com o desenvolvimento e o uso da técnica de RM.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL

Devido às várias vantagens sobre a TC – como melhor contraste e resolução do tecido; imagens nos três planos de orientação; ausência de radiação ionizante –, a RM se tornou a técnica de neuroimagem estrutural *in vivo* mais utilizada na pesquisa em psiquiatria. Quando comparada à TC, permite maior diferenciação entre substância cinzenta e branca e, assim, a visualização de estruturas e áreas cerebrais específicas com mais detalhes e muito maior qualidade (Fig. 8.1).

Para a realização do exame de RM, o sujeito é colocado em uma longa estrutura, semelhante a um tubo, que contém um ímã potente em forma de solenoide. Isso leva à formação de um campo de força magnética elevada – entre 1,5 e 3 tesla na maioria dos equipamentos atuais, o que equivale a cerca de 30 a 60 mil vezes o campo magnético da Terra –, usado para que núcleos de átomos de hidrogênio contidos em moléculas (como água, por exemplo) se alinhem paralelamente ao campo magnético do aparelho. O fato de o núcleo do hidrogênio, que é composto por um próton, ter propriedade magnética (como se fosse uma pequena agulha magnetizada) permite que ele se comporte como uma bússola em relação ao campo magnético. Porém, essas pequenas agulhas (vetores dos prótons) não estão estaticamente dispostas no espaço, pois elas realizam um movimento denominado *precessão*. Esse movimento é similar àquele que um pião realiza em torno do eixo de gravidade, de modo que o eixo do próton movimentasse como um cone no espaço ao redor do campo magnético do aparelho. A frequência desse movimento é determinada com precisão, e sabemos exatamente quantas vezes por segundo (Hz) esse movimento é

**FIGURA 8.1**

Corte axial (A) e coronal (B) de imagem de ressonância magnética de um paciente de 21 anos com esquizofrenia paranoide. Note-se a intensa dilatação ventricular à esquerda, marcada por importante assimetria.

realizado pelo próton em determinado campo magnético. Para que se possa obter imagens, o equipamento de RM produz ondas de radiofrequência (RF) que fazem as moléculas girarem 90 ou 180° em seus eixos. Esse pulso de RF também faz as moléculas perderem sua condição inicial de orientação, sendo que, após um curto período de tempo, a RF é desligada, e os prótons retornam ao estado original de orientação. Essa manobra de recuperação da condição inicial, ou “relaxamento”, libera energia por meio da emissão de ondas de RF captadas pela antena (parte do equipamento de RM que é colocada perto da região do corpo da qual se pretende obter as imagens), que é detectada pelo equipamento.

O hidrogênio em forma de água ocorre abundantemente no corpo humano e é capaz de produzir sinais mais intensos em comparação aos demais átomos, pois os diferentes tipos de tecidos no cérebro (líquido cerebrospinal, sangue, substância branca e cinzenta) são desiguais em termos de conteúdo

de água. Assim, os diversos tecidos cerebrais apresentam diferentes respostas ao pulso de RF, o que permite a visualização e a diferenciação das estruturas.

Os diversos tecidos cerebrais apresentam diferentes respostas ao pulso de RF, o que permite a visualização e a diferenciação das estruturas.

As imagens de RM podem ser mais sensíveis a diferentes propriedades dos tecidos, dependendo do modo e do tempo que os átomos são excitados. Dessa maneira, diversos tipos de sequências de aquisição de imagens podem ser utilizados, dependendo dos objetivos do investigador. Por exemplo, as imagens pesadas em T1 são particularmente adequadas para a diferenciação de detalhes anatômicos específicos, incluindo a distinção entre substância branca (axônios) e cinzenta (neurônios). Com a utilização dessa sequência, a substância branca é mais clara, e áreas com alto conteúdo de proteína e tecido adiposo,

em geral, têm maior sinal. Já as imagens ponderadas em T2 são boas sobretudo para distinguir áreas anatomopatológicas, pois o líquido cefalorraquidiano (LCS) e áreas de edema no tecido cerebral e de desmielinização se mostram mais claras.

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos de RM ampliaram os achados iniciais de dilatação ventricular e atrofia cortical verificados com TC em amostras de pacientes com esquizofrenia e em sujeitos com outros transtornos psiquiátricos. Adicionalmente, a técnica de RM facilitou a investigação de alterações cerebrais regionais qualitativas e por meio da quantificação dos volumes de estruturas regionais específicas.

Com a difusão do uso da RM na avaliação psiquiátrica, houve um incremento no estudo de alterações cerebrais qualitativas, como, por exemplo, relatos de casos de lipoma e agenesia de corpo caloso, maior incidência de *cavum septum pellucidum* alargado e de não adesão intertálâmica verificados em transtornos do espectro de esquizofrenia (Trzesniak et al., 2011a; 2011b). Apesar de nem sempre reproduzidos, esses achados sugerem que as alterações estruturais amplamente descritas na esquizofrenia tenham como causa a disgenesia cerebral, em vez da atrofia, e também contribuem para a hipótese da esquizofrenia como distúrbio do neurodesenvolvimento.

Nos últimos anos, um número crescente de pesquisas tem documentado diminuições volumétricas cerebrais em pacientes com esquizofrenia, difusas em várias áreas em alguns estudos, e, em outros, localizadas em subregiões do córtex temporal, do pré-frontal, do corpo caloso, dos gânglios da base, do tálamo e do cerebelo (Shenton et al., 2001). Trabalhos sugerem que algumas dessas alterações já estão presentes desde o início dos primeiros sintomas psicóticos, o que reforçaria a ideia de que a esquizofrenia poderia resultar de alterações do neurodesenvolvimento, com fatores causais atuantes já em vida intrauterina ou em fases precoces pós-nascimento (Murray; Lewis, 1987).

Do mesmo modo, diversos grupos também descreveram com RM alterações

volumétricas envolvendo circuitos cerebrais multifocais em outras condições psiquiátricas, com algum grau de especificidade em termos de estruturas cerebrais acometidas, dependendo do transtorno estudado. Por exemplo, existem achados razoavelmente consistentes de alterações volumétricas em áreas pré-frontais, dos gânglios da base, do cerebelo e em estruturas límbicas como a amígdala, o hipocampo e o giro do cíngulo em pacientes com transtornos do humor (Arnone et al., 2009; Lorenzetti et al., 2009). Em relação aos transtornos de ansiedade, estudos têm descrito alterações volumétricas nos gânglios da base, nos córtices orbitofrontal e pré-frontal ventromedial no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e anormalidades em porções do lobo temporal no transtorno de pânico. A redução do volume do hipocampo e do cíngulo anterior é a alteração mais reproduzida em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), em especial naqueles com formas crônicas e mais graves (Ferrari et al., 2008; Freitas-Ferrari et al., 2010). Do mesmo modo, anormalidades de volumes regionais também vêm sendo descritas em outras condições psiquiátricas, como autismo, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtornos da alimentação, entre outros. É interessante verificar o aumento do uso da RM para quantificar o impacto no volume regional do uso de diferentes drogas de abuso, em particular no estudo de eventuais alterações cerebrais decorrentes do uso da maconha, estimulando o atual debate sobre a capacidade dessa droga de induzir danos centrais que permanecem após a interrupção do uso (Martín-Santos et al., 2010).

NEUROIMAGEM FUNCIONAL

Técnicas de medicina nuclear para mapeamento do metabolismo regional cerebral

Sabe-se que os sinais e sintomas mais floridos dos transtornos psiquiátricos em geral têm curso episódico e grande variabilidade

em termos de manifestação e gravidade. Por isso, as técnicas de neuroimagem funcional, que permitem a investigação dos padrões de funcionamento cerebral subjacentes a variações de estado mental, despertaram enorme interesse na psiquiatria.

As primeiras técnicas de neuroimagem funcional na investigação psiquiátrica foram a PET e a SPECT. Ambas envolvem a construção de mapas tridimensionais da atividade cerebral a partir da detecção de raios gama emitidos por traçadores marcados com isótopos radioativos, que são captados rapidamente pelo cérebro após sua administração. Assim, dependendo do tipo de traçador marcado, pode-se obter imagens tomográficas do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) ou do metabolismo de glicose, ambos os quais constituem correlatos da atividade cerebral local.

Na técnica de SPECT (Fig. 8.2), os isótopos administrados emitem no paciente, de modo direto e em todas as direções, raios gama detectados por câmeras que giram ao redor do crânio, filtrando e registrando a chegada dos raios a partir dos seus focos de emissão no cérebro. Já na técnica de PET (Fig. 8.3), detectores dispostos ao redor do cérebro registram a chegada simultânea de

pares de raios gama emitidos em direções opostas como resultado da interação entre pósitrons emitidos pelo isótopo radioativo no cérebro e elétrons teciduais. Os traçadores marcados para SPECT são de fácil aquisição e manuseio, fazendo dessa técnica um recurso mais barato e disponível. Já os isótopos utilizados com PET têm produção complexa e meia-vida curta, o que torna a técnica cara e menos acessível, apesar de sua maior sensibilidade e maior resolução espacial em comparação com a SPECT.

As técnicas empregadas em maior escala até hoje têm sido as de mapeamento de glicose por PET após injeção venosa de fluorodeoxiglicose marcada com flúor 18 (^{18}F -FDG) e mapeamento de FSCr com PET após injeção venosa de água marcada com oxigênio 15 (H_2^{15}O), ou com SPECT após injeção de amins altamente lipofílicas marcadas com tecnécio 99m.

Nos estudos iniciais com o uso das técnicas de PET e SPECT, o desenho experimental mais utilizado era a comparação de médias de captação regional do traçador entre amostras de pacientes com condições psiquiátricas e voluntários saudáveis estudados em repouso, sob estimulação sensorial ambiental mínima. Com o passar dos

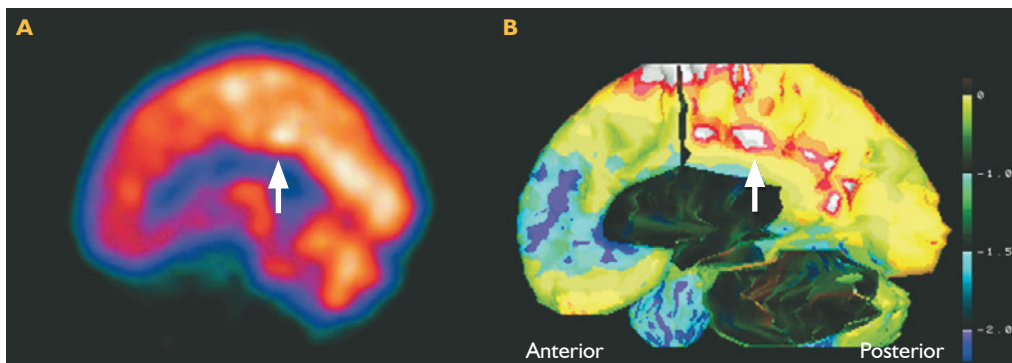


FIGURA 8.2

Aumento perfusional acentuado nos giros do cíngulo médio e posterior (setas brancas), em paciente com esquizofrenia com surto psicótico. (A) Visão sagital da SPECT cerebral; (B) mapeamento perfusional de SPECT cerebral comparado com um banco de dados de pacientes jovens, evidenciando a significância da hiperfusão cingular.

Cortesia do Prof. Dr. Lauro Wichert-Ana, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

anos, à medida que as metodologias progrediam, as técnicas de PET e SPECT também passaram a ser usadas para obter imagens durante a execução de paradigmas de ativação envolvendo estimulação sensorial, motora, cognitiva ou emocional. Esses estudos têm fornecido dados sobre os padrões de funcionamento cerebral associados a tarefas neuropsicológicas relevantes para a fisiopatologia de transtornos mentais específicos, o que tem permitido o mapeamento de padrões de anormalidades de funcionamento cerebral subjacentes a sintomas mentais e alterações neuropsicológicas específicas. Nesse sentido, são clássicos os achados como diminuição de atividade em córtex frontal em repouso (“hipofrontalidade”) em amostras de pacientes com esquizofrenia crônica com sintomas negativos (retraimento, embotamento, avolição), enquanto, em pacientes com sintomas positivos proeminentes (delírios e alucinações), se verifica

hiperatividade límbica, pré-frontal e nos gânglios da base (Ragland et al., 2007).

Diversos estudos demonstraram diminuição de atividade cortical de repouso em pacientes com doença de Alzheimer (DA), especialmente em áreas temporoparietais e com relação direta com a gravidade dos déficits cognitivos da doença (Matsuda, 2001; Pakrasi; O’Brien, 2005). Alterações da atividade frontal em associação à gravidade dos sintomas de humor e ao retardo psicomotor em pacientes com episódios depressivos maiores têm sido descritas, bem como alterações funcionais em porções do giro do cíngulo, da amígdala e dos gânglios da base (Drevets, 2001; Fossati; Ergis; Allilaire, 2002). Também existem evidências de que alterações de atividade no cíngulo anterior em pacientes com depressão podem prever a resposta ao tratamento medicamentoso (Fossati; Ergis; Allilaire, 2002; Mayberg et al., 1997). Além disso, vários estudos de

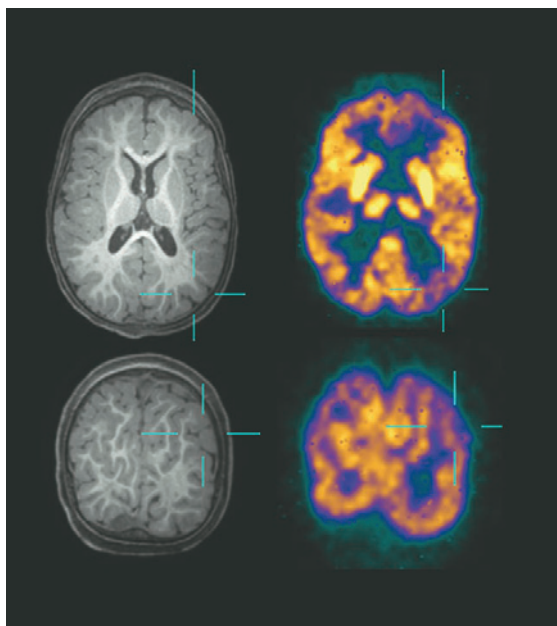


FIGURA 8.3

Alinhamento entre ressonância magnética (esquerda) e PET (direita) cerebral, evidenciando área de hipometabolismo glicolítico no lobo parietal esquerdo em paciente com episódio depressivo maior. Cortesia do Prof. Dr. Lauro Wichert-Ana, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

neuroimagem funcional com PET e SPECT demonstraram alterações de hiper ou hipoatividade de repouso em circuitos específicos envolvendo o córtex orbitofrontal, os gânglios da base, o cíngulo anterior e o tálamo no TOC (Radua; Mataix-Cols, 2009).

Por meio do uso da técnica de PET e SPECT, tem sido possível avaliar o efeito agudo e crônico de diferentes drogas de abuso, como maconha, álcool, cocaína e metanfetamina, tanto em usuários ocasionais como regulares (Martín-Santos et al., 2010; Reneman et al., 2006). Adicionalmente, essas técnicas de neuroimagem funcional também permitiram o estudo do efeito de diferentes medicamentos e técnicas psicoterápicas de eficácia comprovada (como terapia cognitivo-comportamental) na regressão das anormalidades no funcionamento dos circuitos acometidos, comparando as imagens antes e após o tratamento. Essas modalidades também têm sido utilizadas para estudar os mecanismos de ação e os efeitos centrais de novas medicações com potencial uso terapêutico em transtornos psiquiátricos específicos (Crippa et al., 2011).

Ressonância magnética funcional

O desenvolvimento da ressonância magnética funcional (RMf) trouxe grandes avanços no estudo dos transtornos psiquiátricos e da ação de psicofármacos. Por meio dessa técnica, é possível medir mudanças na atividade neuronal local mediante imagens de contraste dependente dos níveis de oxigenação do sangue (*blood-oxygenation level dependent* – efeito BOLD). Esse efeito BOLD é decorrente da observação de que mudanças na proporção relativa no sangue entre hemoglobina oxigenada (que contém ferro diamagnético) e hemoglobina deoxigenada (que contém ferro paramagnético) podem ser detectadas como variações em um dos tipos de tempo de relaxamento (T2) usados para gerar os sinais das imagens de RM (imagens pesadas em T2) (Ogawa et al., 1990). É notório que aumentos de fluxo sanguíneo cerebral regional ocorrem em resposta a elevações

na demanda funcional local, como, por exemplo, durante a realização de uma tarefa mental. Esse aumento de fluxo sanguíneo também provoca aumento considerável no aporte de oxigênio, porém o aumento na extração de oxigênio pelo tecido cerebral é bastante discreto. O excesso de oxigênio sanguíneo leva a uma diminuição relativa da concentração de deoxi-hemoglobina em capilares e vênulas que drenam o sangue do tecido, e essa mudança é detectada como aumento do sinal em imagens pesadas em T2. Assim, ocorre uma mudança de sinal que reflete de forma confiável as variações do FSCr (Fig. 8.4).

Bobinas especiais “ecoplanares”, capazes de produzir centenas de imagens sequenciais de todo o cérebro em poucos minutos, são utilizadas em equipamentos mais sofisticados para RMf. Essa metodologia possibilita a detecção de mudanças transitórias de atividade em circuitos cerebrais multifocais durante a execução de tarefas mentais, com a sensibilidade e a resolução espacial superiores que caracterizam a RM e sem a necessidade de uso de isótopos radioativos, permitindo um número ilimitado de repetições de estudos em um mesmo sujeito ao longo de uma sessão ou durante ocasiões repetidas. A isso se soma o fato de que as imagens de RMf podem ser corregistradas com imagens de RM estrutural de elevada resolução espacial obtidas na mesma sessão experimental, permitindo a localização precisa dos focos de mudança da atividade cerebral durante as tarefas de estimulação. Todas essas vantagens, associadas ao constante aumento de disponibilidade da RMf em diversos centros, já deram origem a vários estudos em psiquiatria sobre diferentes transtornos, com diversos tipos de paradigmas de estimulação.

Estudos que utilizaram essas técnicas forneceram dados sobre os padrões de fun-

Aumentos de fluxo sanguíneo cerebral regional ocorrem em resposta a elevações na demanda funcional local, como, por exemplo, durante a realização de uma tarefa mental.

cionamento cerebral associados a tarefas relevantes para a fisiopatologia de transtornos psiquiátricos específicos. Nesse sentido, são consistentes os trabalhos que indicaram “hipofrontalidade” em amostras de pacientes com esquizofrenia durante tarefas que demandam flexibilidade mental, atenção seletiva, memória de trabalho ou geração espontânea de palavras (Minzenberg et al., 2009).

O aumento da sofisticação dos estudos de ativação cerebral com tarefas neuropsicológicas tem permitido o mapeamento de áreas corticais, cujo funcionamento é comprometido em pacientes psiquiátricos, e trazido novas informações sobre como a integração do funcionamento entre essas áreas está prejudicada durante a execução das tarefas (Fletcher et al., 1999). Cada vez mais, novos paradigmas de estimulação têm sido desenhados para investigar padrões de funcionamento cerebral subjacentes a sintomas mentais. Do mesmo modo, a provocação de sintomas mentais também tem sido usada como paradigma de estimulação, como, por exemplo, a provocação de sintomas de pânico por meio farmacológico, a rememoração de experiências traumáticas em

pacientes com TEPT, a exposição a imagens de conteúdo emocional, o reconhecimento de faces expressando emoções e a indução de sintomas no TOC. Esses estudos têm demonstrado a participação de vários circuitos, envolvendo, com frequência, porções do córtex pré-frontal, do cíngulo anterior, da amígdala, da ínsula e do córtex orbito-frontal, bem como dos gânglios da base, com variações no grau de envolvimento de cada uma, dependendo do tipo de emoção e da forma de estimulação escolhida em cada transtorno avaliado (Freitas-Ferrari et al., 2010; Phan et al., 2002). O avanço no desenvolvimento metodológico e de pós-processamento poderá continuar a refinar os modelos de circuitos subjacentes aos diversos transtornos psiquiátricos avaliados.

Espectroscopia por ressonância magnética

A técnica de espectroscopia por RM (ERM) é norteada pelos princípios básicos de RM, permitindo avaliação *in vivo* da química cerebral. Em vez de imagens, a ERM fornece espectros que refletem a composição bio-

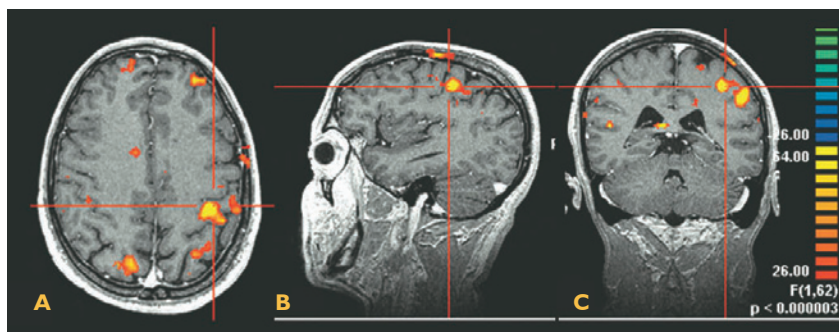


FIGURA 8.4

(A) Vista axial; (B) vista sagital; e (C) vista coronal, com a barra de significância do valor de P no extremo direito. Sobre a imagem anatômica, a imagem colorida mostra a significância do valor de P para a correspondência entre o aumento de fluxo sanguíneo relacionado com a tarefa. Nesse caso, foi uma tarefa motora com a mão direita, ativando a área motora primária esquerda, no giro pré-central, marcado no cruzamento das retas. As outras áreas ativadas são áreas associativas relacionadas com o planejamento da ação motora. Cortesia do Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Em vez de imagens, a ERM fornece espectros que refletem a composição bioquímica (metabólito/composto) de determinada região de interesse cerebral.

química (metabólito/composto) de determinada região de interesse cerebral. O método permite avaliar de modo quantitativo e qualitativo a presença de átomos de elementos químicos específicos em função de suas pro-

priedades nucleares, ou seja, essa modalidade de neuroimagem é capaz de medir o sinal proveniente de diferentes núcleos atômicos, dos quais o hidrogênio é o mais amplamente usado. Assim, moléculas contendo hidrogênio podem ser distinguidas umas das outras, pois os prótons presentes no núcleo do hidrogênio se comportam de maneira diferente de acordo com a composição do microambiente magnético proporcionado pela molécula à qual se encontra ligado. Dessa forma, algumas moléculas apresentam uma conformação que “deixa” os núcleos de hidrogênio 1 (que são feitos de um só próton) expostos à interação química/magnética, que pode aumentar ou diminuir a frequência de precessão dos prótons. Portanto, no caso de medirmos essas pequenas variações na frequência de precessão, é possível obter “assinaturas” de determinados compostos químicos.

As poucas diferenças na frequência são chamadas de “movimento químico” e foram convencionalmente organizadas ao longo do eixo horizontal, da direita para esquerda, de um espectro de RM, em unidades de partes por milhão (ppm). Ao se fazer um gráfico, a ordenada representa variações da frequência de precessão em partes por milhão (a frequência de precessão do próton de hidrogênio é de cerca de 63,8 MHz, ou 63,8 milhões de voltas por segundo no campo de 1,5 T), e a abscissa representa a quantidade de sinal de RM obtida do tecido cerebral. Assim, 1 ppm significa que o próton realiza uma volta a mais a cada segundo em relação ao esperado, devido às especificidades da molécula à qual está ligada. No caso de obtermos o

espectro de N-acetil-aspartado (NAA), por exemplo (essa substância é tida como marcador de neurônios), veremos que o espectro obtido apresenta um pico na região de 2 ppm e outros espalhados ao redor de 3 ppm. Esses picos representam o comportamento magnético dos núcleos dos átomos de hidrogênio presentes nessa molécula. O espectro é, então, obtido selecionando-se uma área específica do cérebro. No caso de serem detectados os mesmo picos correspondentes à assinatura do NAA, é possível saber que tal substância está presente nessa parte do cérebro. Além disso, pode-se quantificá-la (em mMol), o que também vale para outras substâncias presentes nessa região. Ocorre relativamente pouca variação de frequências para o hidrogênio, e, assim, os espectros do tecido cerebral consistem em muitas sobreposições de sinais de muitos componentes constituintes. Mesmo assim, sua única posição (ou movimento químico) junto com o eixo de frequência de um espectro de RM pode identificar cada metabólito de modo preciso, e sua concentração pode ser determinada de imediato, pois é proporcional à área abaixo do pico ou à intensidade do pico (Malhi et al., 2002).

A ERM do núcleo de hidrogênio 1 é melhor para medir moléculas contendo NAA, creatina e colina, embora a ERM também possa detectar glutamato, glutamina, lactato e mioinositol. A ERM de fósforo 31 pode ser usada para determinar o pH de regiões cerebrais e concentrações de componentes que contêm fósforo (p. ex., fosfocreatina), que são importantes no metabolismo energético do cérebro. A ERM de carbono 13, além de permitir medidas de concentrações metabólicas, serve para medidas cinéticas de metabolismo energético e da neurotransmissão. Uma indicação adicional da ERM inclui o uso de ERM para avaliar a concentração de medicamentos no cérebro, como o lítio e a fluoxetina. Dessa maneira, a ERM proporciona uma maneira única de “biópsia química” não invasiva do cérebro, possibilitando estudos *in vivo* da fisiopatologia de transtornos psiquiátricos e o estudo de mecanismos de ação de psicotrópicos.

Diversos transtornos têm sido estudados em psiquiatria por meio da técnica de ERM, com destaque para a esquizofrenia. Por meio de ERM de próton ^1H MRS, a identificação de redução de NAA ou moléculas contendo NA parece ser o achado mais robusto em esquizofrenia, em especial no córtex temporal, no pré-frontal e no tálamo, além de alterações específicas no metabolismo de fosfato na membrana neuronal (Malhi et al., 2002; Sanches et al., 2004), o que está em sintonia com vários achados de RM estrutural, PET, SPECT e RMf. Assim, esses dados apoiam os atuais modelos etiológicos desse transtorno e aumentam o entendimento da sua neuroquímica e neurobiologia. Entretanto, os níveis reduzidos de NAA (ou moléculas contendo NA) coincidem com a perda de volume da substância cinzenta nas mesmas áreas e, por isso, pode apenas refletir atrofia cerebral.

Nos últimos anos, o emprego da ERM para a pesquisa em outros transtornos psiquiátricos tem aumentado bastante. Recentes estudos demonstraram que existem diferenças metabólicas significativas entre pacientes com transtornos de ansiedade e controles saudáveis em várias regiões cerebrais. Por exemplo, foram observados menores níveis de NAA no hipocampo de pacientes com transtorno de pânico, o que é consistente com anormalidades previamente descritas nessa área cerebral com outras técnicas de imagem. Em determinados transtornos de ansiedade, algumas das alterações na concentração de metabólitos em áreas e circuitos classicamente associados a ansiedade e resposta emocional têm demonstrado ser reversíveis com o tratamento psicoterápico ou medicamentoso (Trzesniak; Araújo; Crippa, 2008). Entretanto, transtornos como a ansiedade social e a ansiedade generalizada ainda foram pouco investigados por meio de ERM quando comparados com TOC e pânico (Trzesniak; Araújo; Crippa, 2008). Os com transtorno bipolar em episódio depressivo demonstraram maiores níveis de colina e fosfomonoésteres em comparação a pacientes eutímicos, o que sugere que essas alterações são estado-dependentes e podem

ser modificadas pelo tratamento (Yildiz et al., 2001). Alterações específicas de NAA e glutamato também foram relatadas em pacientes com transtornos afetivos em áreas que têm sido amplamente relacionadas a geração de emoções, como o cíngulo anterior e o córtex pré-frontal (Auer et al., 2000). Por fim, a ERM também tem documentado importantes informações no estudo da neurobiologia de outros transtornos neuropsiquiátricos, como demências, autismo, doença de Parkinson, abuso de drogas e transtornos da alimentação.

Imageamento neuroquímico por meio de técnicas de radioisótopos

As metodologias de PET e SPECT, além de usadas para estudo do FSCr, podem ser usadas para obter imagens sobre a distribuição *in vivo* de receptores e terminais sinápticos para sistemas específicos de neurotransmissão cerebral. Para tal, isótopos radioativos que marcam moléculas (ligantes) que atuam como antagonistas de subtipos específicos de neurorreceptores ou como bloqueadores de transportadores pré-sinápticos são administrados por via venosa no paciente. Há radioligantes de PET ou SPECT disponíveis para o mapeamento de receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 ; serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} ; GABAérgicos; colinérgicos M_1 ; e para transportadores dopaminérgicos e serotoninérgicos. O avanço no desenvolvimento de novos radioligantes tem permitido a investigação de sistemas de neurotransmissão descobertos mais recentemente, como o endocanabinoide, por exemplo.

Métodos de mapeamento de neurorreceptores ou terminais sinápticos por PET ou SPECT têm atraído cada vez mais interesse em psiquiatria para a investigação de alterações neuroquímicas nos diversos transtornos mentais e a elucidação dos mecanismos de ação de psicotrópicos. Por exemplo, alterações na densidade, distribuição e função de receptores dopaminérgicos D_2 e D_3 têm sido consistentemente observadas na esquizofrenia, dando suporte para a hipótese

dopaminérgica desse transtorno. Do mesmo modo, foi documentado que os receptores de serotonina (5-HT_{2A}) estão reduzidos no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia nunca tratados. Por meio de PET/SPECT, também foi demonstrado que os sintomas positivos em pacientes com esquizofrenia são aliviados quando 60 a 80% dos receptores dopaminérgicos D₂ estão ocupados pela medicação antipsicótica, enquanto níveis maiores do que esse limiar levam ao aparecimento dos indesejáveis sintomas extrapiramidais. Ainda na investigação desse transtorno, há também achados de diminuições marcantes na captação do radioligante em sítios D₂ após a administração de amfetamina, o que sugere a liberação excessiva de dopamina endógena em pacientes com esquizofrenia (Jones; Pilowsky, 2002). Alterações colinérgicas e serotoninérgicas foram descritas em pacientes com transtorno depressivo maior (Nikolaus; Antke; Müller, 2009). Anormalidades de receptores GABA_A em grupos de pacientes com transtornos de ansiedade (Freitas-Ferrari et al., 2010; Malizia et al., 1998), bem como redução da ligação opioide no cíngulo anterior e aumento da ligação nicotínica no hipocampo em pacientes com TEPT, indicam o envolvimento desses sistemas nos sintomas do transtorno. Com a consolidação da técnica de neuroimagem molecular, será possível aumentar o entendimento da neurobiologia subjacente em outros transtornos psiquiátricos, bem como no desenvolvimento e na investigação dos mecanismos de ação de novos psicofármacos.

Análise de imagens de ressonância magnética, PET e SPECT

Na pesquisa na área de neuropsiquiatria, os desenhos dos estudos normalmente envolvem a comparação de médias entre um grupo de sujeitos com determinada condição *versus* um grupo de controles saudáveis, ou, ainda, subgrupos com determinadas características. Além disso, é possível avaliar as mudanças de padrões específicos de

imagens em diversas condições ao longo do tempo, como antes e após o tratamento ou para avaliar os efeitos da presença do transtorno sobre a morfologia ou o funcionamento cerebral. Isso é diferente da prática clínica diária, na qual os neurorradiologistas ou médicos nucleares costumam inspecionar as imagens e elaborar um laudo sobre possíveis alterações.

Uma das abordagens mais aceitas para quantificar os dados de imagens envolve o delineamento de regiões de interesse (conhecido como ROI) sobre estruturas anatômicas específicas. Em sua forma mais convencional, a abordagem baseada em ROI requer o traçamento manual de regiões cerebrais em cortes sequenciais de RM, e as áreas obtidas em cada corte são somadas para fornecer uma medida de volume da estrutura cerebral de interesse. A fim de minimizar vieses do observador, pontos de referências e regras para o delineamento manual têm de ser definidos *a priori*, além do rigoroso treinamento do avaliador. Mesmo assim, nem sempre se consegue evitar baixa confiabilidade inter e intra-avaliador, o que pode colocar em risco a fidedignidade dos achados. Do mesmo modo, o procedimento é trabalhoso, o que limita o número de regiões cerebrais analisadas e o tamanho da amostra, também requerendo que os investigadores tenham uma hipótese *a priori* a respeito de regiões cerebrais específicas. Além disso, estudos baseados na metodologia de ROI são limitados ao neocórtex, devido às dificuldades inerentes em definir estruturas variáveis e complexas do córtex cerebral. Por isso, foram desenvolvidos vários programas automatizados de processamento e análise de imagens, denominados de métodos de análise *voxel a voxel* (conhecidos

A abordagem baseada em ROI requer o traçamento manual de regiões cerebrais em cortes sequenciais de RM, e as áreas obtidas em cada corte são somadas para fornecer uma medida de volume da estrutura cerebral de interesse.

como *voxel based morphometry*, VBM), que permitem a avaliação do cérebro como um todo. Essas técnicas foram desenvolvidas a partir de métodos automatizados desenvolvidos na década de 1990 para análise de dados de PET, mais comumente usando o programa nomeado *Statistical Parametric Mapping* (SPM). A aplicação dessa metodologia para dados de RM estrutural permite a comparação de concentração/volume de substância branca e cinzenta entre grupos de interesse para cada voxel do volume cerebral, sem a necessidade de definir as margens das regiões de interesse. As imagens de RM são normalizadas espacialmente e segmentadas nos compartimentos substância cinzenta, substância branca e LCS. Em versões otimizadas, essa metodologia permite a criação de um molde específico para o estudo, com as imagens de RM adquiridas no mesmo equipamento e com os mesmos parâmetros de aquisição. Outras etapas de processamento são incluídas para minimizar a influência de voxels extracerebrais nas rotinas de normalização e segmentação e para preservar os volumes das estruturas cerebrais, que podem ter sido deformados durante a normalização (Ferrari et al., 2008).

EXISTEM APLICAÇÕES CLÍNICAS DE NEUROIMAGEM EM PSIQUIATRIA?

Até o momento, nenhuma medida única apresenta sensibilidade e especificidade adequadas a ponto de ser capaz de servir como marcador biológico para o diagnóstico psiquiátrico. É natural que os achados de pesquisas de neuroimagem tenham gerado a expectativa de que esses dados possam ser translacionados para a prática clínica, auxiliando no diagnóstico, na avaliação de prognóstico e na monitoração de resposta a tratamento. Entretanto, é importante destacar que a maioria dos resultados de neuroimagem em psiquiatria revisados no presente capítulo são orientados para a pesquisa e não foram concebidos para ter uma aplicação clínica imediata. Por exemplo, muitos dos achados positivos dos estudos são rela-

cionados a diferenças de médias entre grupos de pacientes e de controles, sendo que existe uma sobreposição considerável, o que dificulta o uso de um paciente de modo isolado para o contexto clínico. Nesses estudos, apenas uma parcela dos pacientes investigados apresenta valores nitidamente fora dos padrões normais, mesmo no caso das observações mais clássicas, como, por exemplo, dilatação ventricular ou “hipofrontalidade” na esquizofrenia. Além disso, os achados de neuroimagem apresentam baixa especificidade, pois determinado padrão de alteração pode ocorrer em associação a diferentes diagnósticos psiquiátricos – como o caso de alargamento ventricular, que pode ocorrer tanto na esquizofrenia como no transtorno bipolar, ou a redução de hipocampo no pânico, na depressão, no TEPT e na esquizofrenia.

Uma das raras áreas da psiquiatria em que as técnicas de neuroimagem têm aplicação clínica bem definida é a investigação diagnóstica diferencial dos quadros demenciais, com achados de atrofia temporal medial pela RM estrutural e de hipoatividade temporoparietal por PET ou SPECT sendo altamente sugestivos de DA. Além disso, esses métodos são importantes do ponto de vista clínico nos casos em que sintomas mentais constituem a manifestação clínica de condições médicas insuspeitadas, como na presença de massas expansivas cerebrais, tendo como exemplos neoplasias cerebrais e hamatomas subdurais. Essas e outras doenças cerebrais podem, ainda que raramente, apresentar sintomas psiquiátricos como manifestação clínica inicial, o que justifica a inclusão da TC ou da RM estrutural de crânio na avaliação inicial de pacientes em primeiro episódio psicótico; em quadros afetivos de início tardio e/ou refratários ao tratamento; e em pacientes com história de traumatismo craniano importante. Do mesmo modo, exames de neuroimagem são indicados na presença de alterações neurológicas focais; alucinações visuais, táteis e olfativas; flutuação de sintomas; déficits cognitivos proeminentes; e ausência de história familiar psiquiátrica.

A exclusão de causas orgânicas em casos psiquiátricos de apresentação clínica atípica e a detecção de envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso disseminado e aids, que apresentam sintomas psiquiátricos, são outras aplicações a serem consideradas para os exames de neuroimagem. É possível que, no futuro, técnicas como a RMf possam contribuir para a prática clínica psiquiátrica, como já ocorre em centros de cirurgia de epilepsia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, é difícil encontrar um transtorno mental de cuja investigação neurológica a neuroimagem não faça parte. Isso pode ser atestado na constante presença dessa modalidade de investigação em artigos publicados nas mais importantes revistas internacionais

de divulgação científica. De modo geral, as alterações encontradas até o presente se mostram discretas, porém consistentes, em diversos transtornos. Assim, esses achados contribuíram para o abandono da antiga dicotomização entre transtornos “orgânicos” e “funcionais” dentro da psiquiatria. Além disso, devido a sua utilidade prática na exclusão de condições médicas gerais e à grande perspectiva de sua influência no diagnóstico e tratamento psiquiátrico, tem sido encorajado que os avanços científicos no campo da neuroimagem sejam incorporados ao ensino médico e aos programas de residência em psiquiatria e áreas relacionadas.

Por meio da ampliação do uso da neuroimagem, com a incorporação de avanços tecnológicos e desenhos de pesquisa inovadores, como as imagens pesadas em difusão e tensor de difusão (DTI, Fig. 8.5) ou espectroscopia multivoxel, poderá ser possível aumentar nosso conhecimento sobre as

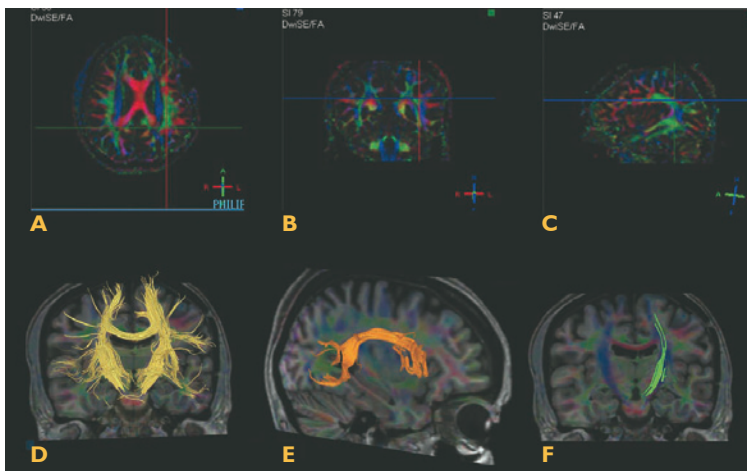


FIGURA 8.5

Em **A**, **B** e **C**, respectivamente, estão os planos axial, coronal e sagital do volume adquirido, com a representação em cores dos trajetos das fibras de substância branca, obtidas com imagens em 32 posições para cada voxel do volume que englobou todo o encéfalo. Por convenção, as fibras com trajeto laterolateral são mostradas em vermelho, as anteroposteriores em verde e as superoinferiores em azul. A partir desse conjunto de informações, é possível calcular valores de difusibilidade para diferentes regiões, como é feito com o VBM, por exemplo, ou também selecionar grupos específicos de fibras escolhidos manualmente, como na imagem **D**, em que foram escolhidos os tratos do corpo caloso, da coroa radiada e da cápsula interna; na imagem **E**, em que foi escolhido o fascículo arqueado; e na imagem **F**, em que foi escolhido o trato corticospinal. Cortesia do Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

alterações cerebrais associadas aos sintomas mentais. A integração de outras medidas biológicas (como genéticas e de biologia molecular) na investigação dos transtornos com achados mais consistentes poderá ampliar o conhecimento da neurobiologia dessas condições. Com a maior disponibilidade das tecnologias de neuroimagem em vários serviços, estudos multicêntricos com amostras significativas poderão trazer informações sobre como essas alterações progridem ao longo do tempo e, quem sabe, sua possível prevenção por meio de novas estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

- ARNONE, D. et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, v. 195, n. 3, p. 194-201, 2009.
- AUER, D. P. et al. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 305-313, 2000.
- BUSATTO, G. F.; GARRIDO, G.; CRIPPA, J. A. S. Neuroimagem em psiquiatria. In: KAPCZINSKI, E.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- CRIPPA, J. A. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, v. 25, n. 1, p. 121-130, 2011.
- CRIPPA, J. A. S.; BUSATTO, G. F.; MCGUIRE, P. K. Achados de neuroimagem nos transtornos de ansiedade. In: HETEM, L. A.; GRAEFF, F. G. (Org.). *Transtornos de ansiedade*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003.
- DREVETS, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion Neurobiology*, v. 11, n. 2, p. 240-249, 2001.
- ELKIS, H. et al. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, v. 52, n. 9, p. 735-746, 1995.
- FERRARI, M. C. et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 3, p. 251-264, 2008.
- FLETCHER, P. et al. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage*, v. 9, n. 3, p. 337-342, 1999.
- FOSSATI, P.; ERGIS, A. M.; ALLILAIRE, J. F. Executive functioning in unipolar depression: a review. *L'Encéphale*, v. 28, n. 2, p. 97-107, 2002.
- FREITAS-FERRARI, M. C. et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Progress in Neuro-psychopharmacol & Biological Psychiatry*, v. 34, n. 4, p. 565-580, 2010.
- JOHNSTONE, E. C. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, v. 2, n. 7992, p. 924-926, 1976.
- JONES, H. M.; PILOWSKY, L. S. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *The British Journal of Psychiatry*, v. 181, p. 271-275, 2002.
- LORENZETTI, V. et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*, v. 117, n. 1/2, p. 1-17, 2009.
- MALHI, G. S. et al. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 36, n. 1, p. 31-43, 2002.
- MALIZIA, A. L. et al. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry*, v. 55, n. 8, p. 715-720, 1998.
- MARTÍN-SANTOS, R. et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, v. 40, n. 3, p. 383-398, 2010.
- MATSUDA, H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals Nuclear Medicine*, v. 15, n. 2, p. 85-92, 2001.
- MAYBERG, H. S. et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, v. 8, n. 4, p. 1057-1061, 1997.
- MINZENBERG, M. J. et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, v. 66, n. 8, p. 811-822, 2009.
- MURRAY, R. M.; LEWIS, S. W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, v. 295, n. 6600, p. 681-682, 1987.

- NIKOLAUS, S.; ANTKE, C.; MÜLLER, H. W. In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: II. mental and affective disorders. *Behavioural Brain Research*, v. 204, n. 1, p. 32-66, 2009.
- OGAWA, S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 87, n. 24, p. 9868-9872, 1990.
- PAKRASI, S.; O'BRIEN, J. T. Emission tomography in dementia. *Nuclear Medicine Communications*, v. 26, n. 3, p. 189-196, 2005.
- PHAN, K. L. et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, v. 16, n. 2, p. 331-348, 2002.
- RADUA, J.; MATAIX-COLS, D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, v. 195, n. 5, p. 393-402, 2009.
- RAGLAND, J. D. et al. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *International Review of Psychiatry*, v. 19, n. 4, p. 417-427, 2007.
- RENEMAN, L. et al. Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: technical aspects, conceptual issues and future prospects. *Journal of Psychopharmacology*, v. 20, n. 2, p. 164-175, 2006.
- SANCHES, R. F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, v. 59, n. 3, p. 145-152, 2004.
- SHENTON, M. E. et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 49, n. 1/2, p. 1-52, 2001.
- TRZESNIAK, C. et al. Adhesio interthalamica alterations in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011a. Publicação eletrônica anterior à impressa.
- TRZESNIAK, C. et al. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 125, n. 1, p. 1-12, 2011b.
- TRZESNIAK, C.; ARAÚJO, D.; CRIPPA, J. A. S. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, v. 20, n. 2, p. 56-71, 2008.
- YILDIZ, A. et al. 31P Nuclear magnetic resonance spectroscopy findings in bipolar illness: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 106, n. 3, p. 181-191, 2001.



parte II

Terapias biológicas

Psicofarmacologia

9

Felipe Filardi da Rocha
Humberto Corrêa
Rodrigo Nicolato
Marco Aurélio Romano-Silva

A psicofarmacologia existe, de certa forma, desde os primórdios da humanidade. A arqueologia nos mostra que, desde épocas remotas, há relatos de uso de substâncias ou extratos vegetais com o objetivo intencional de alcançar estados alterados de consciência, conduta sendo partilhada, inclusive, por outras espécies animais, como javalis e primatas. Tal consumo seria um fato aparentemente universal na história humana, presente em todos os continentes, sendo, em geral, ligado a práticas mágico-religiosas e comportando diversas finalidades, como autoconhecimento, curas, divinação, auxílio à caça, comunicação com entidades espirituais, produção artística, etc.

Foi na década de 1950 que a psicofarmacologia emergiu de maneira significativa na prática médica.

No entanto, foi na década de 1950 que a psicofarmacologia emergiu de maneira significativa na prática médica. Tratamentos para episódios maníacos com o uso do

lítio são datados de 1949, enquanto os efeitos antipsicóticos da clorpromazina, descritos por Delay e Deniker, surgiram poucos anos depois, em 1952. Rapidamente, cinco classes de fármacos mostraram eficácia na abordagem de transtornos psiquiátricos: os antipsicóticos, os antidepressivos tricíclicos, os antimaniacos, os ansiolíticos e os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (MAO). O impacto para a prática clínica foi enorme, possibilitando abordagens mais eficazes e humanas de diversos transtornos, além de reduzir drasticamente o número e

a duração de hospitalizações. Só nos Estados Unidos, de um número aproximado de 554 mil pacientes psicóticos hospitalizados em 1954, observamos uma redução de quase 1.000% após 50 anos.

Só nos Estados Unidos, de um número aproximado de 554 mil pacientes psicóticos hospitalizados em 1954, observamos uma redução de quase 1.000% após 50 anos.

Como consequência do aprimoramento dos psicofármacos e da elucidação da sua farmacodinâmica, surgiram, já na década de 1960, hipóteses fisiopatológicas postulando a presença de alterações neuroquímicas na base dos transtornos psiquiátricos. Entre elas, destacaram-se a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, em que um estado “hiperdopaminérgico” estaria associado aos sintomas psicóticos; e a teoria monoaminérgica da depressão, que associa o transtorno a uma redução de monoaminas na fenda sináptica (serotonina [5-HT], noradrenalina e dopamina).

Nos últimos anos, houve aumento considerável do número de psicofármacos, tanto em relação às classes citadas anteriormente quanto o surgimento de medicamentos com novos mecanismos de ação que se enquadram em classes distintas, como, por exemplo, os psicoestimulantes. Observamos também o aprimoramento de técnicas bioquímicas, resultando no desenvolvimento de fármacos mais seletivos e, consequentemente, em melhora do perfil de efeitos colaterais. Contudo, no quesito eficácia, o êxito não parece ter sido tão proeminente. É

provável que esse fato deva-se a uma lenta evolução na elucidação dos mecanismos de ação desses fármacos. Somado a isso, a própria fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos carece de conhecimentos científicos mais aprofundados, dificultando, assim, o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e seu tratamento atual exemplificam com perfeição esse ponto. A observação de que a clomipramina, que tem grande afinidade pelo sítio de recaptura da 5-HT₁, apresenta bons resultados no tratamento do TOC foi a primeira indicação de que esta poderia exercer papel nesse transtorno. Posteriormente outras evidências vieram a fortalecer a hipótese da mediação serotoninérgica na ação farmacológica anti-TOC. Por exemplo, alguns estudos demonstraram que antidepressivos com maior ação noradrenérgica são menos eficazes do que a clomipramina, e inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs), como fluoxetina, fluvoxamina e sertralina, mostraram eficácia no tratamento do transtorno. Ainda hoje a clomipramina é considerada “padrão ouro” na abordagem farmacológica do TOC, apesar de cerca de 40% dos pacientes não responderem ao tratamento, sugerindo a importância de outras vias de neurotransmissão em sua fisiopatologia.

Em uma época em que a psiquiatria se apoiava fortemente em conceitos e teorias psicanalíticas, a revolução desencadeada pela psicofarmacologia, associada à elaboração de modelos neuroquímicos para os transtornos psiquiátricos, contribuiu para a retomada de sua vertente biológica.

Em uma época em que a psiquiatria se apoiava fortemente em conceitos e teorias psicanalíticas, a revolução desencadeada pela psicofarmacologia, associada à elaboração de modelos neuroquímicos para os transtornos psiquiátricos, contribuiu para a retomada de sua vertente biológica.

A seguir, serão desenvolvidas rápidas explicações a respeito das princi-

pais classes de psicofármacos, com ênfase nas descobertas recentes a respeito dos mecanismos extra e/ou intracelulares desencadeados pelos fármacos e que regem a modulação das vias de neurotransmissão. Essas alterações propiciam modificações na atividade funcional do sistema nervoso central, fundamentais para o processo de plasticidade, sendo, portanto, interessantes sob o ponto de vista do estudo do mecanismo de ação de fármacos como os antidepressivos e os antipsicóticos. Entretanto, também é provável que essas alterações estejam envolvidas nos processos degenerativos presentes em várias doenças psiquiátricas, como as doenças de Parkinson e de Huntington.

NEUROLÉPTICOS OU ANTIPSICÓTICOS

A clorpromazina foi o primeiro neuroléptico introduzido na prática médica. Seu mecanismo de ação, assim como o de todos os outros antipsicóticos desenvolvidos posteriormente, baseia-se na hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. A ação farmacodinâmica básica da clorpromazina é o antagonismo de receptores D2 direcionado à região mesolímbica, buscando reduzir o estado de hiperativação do sistema dopaminérgico associado aos estados psicóticos.

A ação farmacodinâmica básica da clorpromazina é o antagonismo de receptores D2 direcionado à região mesolímbica, buscando reduzir o estado de hiperativação do sistema dopaminérgico associado aos estados psicóticos.

Os neurolépticos convencionais ou de primeira geração têm sua potência associada à afinidade por esses receptores, podendo ser classificados em baixa (clorpromazina), média ou alta potência (haloperidol). De maneira bem prática, uma dose de 50 mg de clorpromazina apresenta equivalência a 1 mg de um neuroléptico de alta potência, como o haloperidol ou a flufenazina.

A taxa de ocupação dos receptores D2, determinada por técnicas de neuroimagem,

A taxa de ocupação dos receptores D2, determinada por técnicas de neuroimagem, está associada a eficácia clínica e efeitos colaterais. A obtenção de ocupação de aproximadamente 65 a 70% dos receptores é necessária para a redução dos sintomas psicóticos. Taxas superiores a 80% estão associadas a sintomas extrapiramidais.

está associada a eficácia clínica e efeitos colaterais. A obtenção de ocupação de aproximadamente 65 a 70% dos receptores é necessária para a redução dos sintomas psicóticos. Taxas superiores a 80% estão associadas a sintomas extrapiramidais.

A falta de resposta clínica em até um terço dos pacientes e os efeitos colaterais decorrentes da ocupação dos receptores de outras vias

dopaminérgicas (piora dos sintomas negativos, sintomas parkinsonianos e hiperprolactinemia) resultaram no desenvolvimento dos neurolépticos de segunda geração, também conhecidos como antipsicóticos atípicos. Esses fármacos (risperidona, quetiapina, ziprasidona e clozapina) atuam em diversos outros receptores, sem uma clara demonstração dessa característica nos efeitos clínicos dos fármacos. Contudo, o efeito antagonista dos receptores 5-HT_{2A} parece ser o ponto determinante para diferenciar essa classe dos neurolépticos convencionais. Uma maior ocupação de 5-HT_{2A} em relação a D2 (coe-

ficiente 5-HT_{2A}/D₂) parece ser, segundo os diversos textos especializados no assunto, o ponto-chave que caracteriza a “atipicidade” desses fármacos. Além disso, maior efeito sobre os receptores serotoninérgicos em relação aos dopaminérgicos confere um melhor perfil de efeitos colaterais (ação benéfica nos sintomas negativos; índices reduzidos de sintomas extrapiramidais e de elevação da prolactina) com manutenção do efeito terapêutico sobre os sintomas positivos.

O principal problema dos neurolépticos atípicos é o elevado ganho de peso associado a seu uso (sobretudo com a olanzapina e a clozapina), ocasionando síndrome plurimetabólica em diversos pacientes.

Os mecanismos associados a esse efeito ainda não são conhecidos, mas parecem estar vinculados ao elevado coeficiente 5-HT_{2A}/D₂ (“atipicidade”) desses dois fármacos especificamente. Além disso, a ação em diversos outros receptores, como os histamínicos e os muscarínicos, também parece estar associada (Tab. 9.1).

Recentemente, estudos mostraram que o já conhecido aumento de peso decorrente do antagonismo de receptores H₁ está

O principal problema dos neurolépticos atípicos é o elevado ganho de peso associado a seu uso (sobretudo com a olanzapina e a clozapina), ocasionando síndrome plurimetabólica em diversos pacientes.

TABELA 9.1

Resumo dos receptores e sua(s) contribuição(ões) para ganho de peso e síndrome plurimetabólica

RECEPTOR E AÇÃO	EFEITO COLATERAL
Antagonismo 5-HT _{2C}	Ganho de peso e diabetes*
Antagonismo 5-HT _{1A}	Ganho de peso e diabetes**
Antagonismo H ₁	Ganho de peso e sedação
Antagonismo D ₂	Efeitos extrapiramidais, ganho de peso, efeito neuroendócrinos
Antagonismo M ₁	Efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação, visão turva)
Antagonismo M ₃	Diabetes***

* Parece reduzir a sensibilidade à insulina, sobretudo na musculatura esquelética.

** Parece diminuir a responsividade das células beta do pâncreas, resultando em níveis reduzidos de insulina.

*** Diminui a liberação de insulina pelas células pancreáticas.

associado a aumento da afeição por líquidos calóricos por meio de mecanismos que parecem envolver núcleos subtalâmicos.

A clozapina, o fármaco mais “atípico” desse grupo, é eficaz em uma considerável parcela de pacientes esquizofrênicos refratários às outras medicações. Apesar da modesta afinidade pelos receptores D2, estudos laboratoriais mostram alta eficácia para antagonizar outros tipos de receptores dopaminérgicos (como D1 e D4). Antagoniza, também, vários subtipos de receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e colinérgicos, além de exercer ação sobre a transmissão de glutamato no córtex cerebral. Essa variedade de locais de ação levanta inúmeras hipóteses para seu efeito clínico em casos refratários, sem, no entanto, haver uma hipótese consistente no presente momento.

Mais recentemente, foi lançado o aripiprazol, o único representante de uma terceira geração de neurolépticos. Ele possui uma característica muito interessante: é um antagonista parcial de receptores D2 e 5-HT1A e antagonista de 5-HT2A. Esse perfil é, teoricamente, importante por poder diminuir a atividade dopaminérgica nas regiões em que está exacerbada, sem, no entanto, inibi-la por completo. Contudo, ele também pode estimular regiões pouco ativadas.

ANTIDEPRESSIVOS

Sabe-se que os antidepressivos de primeira geração, como a tranilcipromina e a fenelzina, inibem de modo irreversível a MAO, e os tricíclicos, como a imipramina, a amitriptilina e a clomipramina, inibem a proteína transportadora de noradrenalina e 5-HT em diferentes proporções. Essas ações têm como efeito imediato o aumento desses neurotransmissores na fenda sináptica, reduzindo, assim, a alteração básica do episódio depressivo: redução de monoaminas na fenda sináptica.

O perfil de efeitos colaterais altamente desfavoráveis desses fármacos estimulou a busca por antidepressivos que propiciassem melhor adesão terapêutica (Tab. 9.2).

Os ISRSs aparentaram, na época do seu lançamento, um avanço enorme no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, pelo fato de não atuarem em outros receptores (como os tricíclicos) ou requererem dieta ausente de tiramina (como os inibidores da MAO). Assim, seu perfil de efeitos colaterais era extremamente favorável, mas com importante interferência na libido, devido à ação em receptores 5-HT2A.

As gerações seguintes de antidepressivos são compostas por grupos heterogêneos de fármacos. Elas inibem a recaptação de

TABELA 9.2

Principais efeitos colaterais decorrentes do bloqueio de receptores pelos antidepressivos

ANTICOLINÉRGICOS	HISTAMINÉRGICOS	ALFA-1 ADRENÉRGICOS	5-HT2
Boca seca, visão turva, constipação intestinal, aumento da pressão ocular, taquicardia, retenção urinária, confusão mental, ganho de peso	Sonolência, sedação, fadiga, náusea, tontura, ganho de peso, hipotensão e potencialização de drogas depressoras do sistema nervoso central		

* No caso dos inibidores da MAO, o consumo de alimentos com tiramina pode desencadear séria crise hipertensiva, em razão da inibição de sua degradação pela MAO em nível gastrointestinal.

noradrenalina (reboxetina) ou noradrenalina e 5-HT (venlafaxina), antagonizam receptores serotoninérgicos (mirtazapina, trazodona) e inibem reversivelmente a isoenzima MAO-A (moclobemida).

Todas essas ações descritas ocorrem logo após a administração desses fármacos e atingem o efeito máximo em poucas horas. Entretanto, a latência de 3 a 4 semanas

A latência de 3 a 4 semanas entre o início do tratamento e a resposta terapêutica é uma evidência de que são necessárias alterações na função neural para se obter o efeito terapêutico.

entre o início do tratamento e a resposta terapêutica é uma evidência de que são necessárias alterações na função neural para se obter o efeito terapêutico.

Os efeitos adaptativos decorrentes do uso crônico desses fármacos começaram a ser foco de

pesquisas, já que muitos deles são observados justamente no intervalo de tempo necessário para o início da resposta clínica. Uma das primeiras alterações observadas com o uso prolongado desses medicamentos foi a redução na densidade e na função dos receptores β -adrenérgicos. Outro exemplo dessas alterações adaptativas envolve o sistema serotoninérgico. No tratamento agudo com antidepressivos que bloqueiam a recaptção de 5-HT, os autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A}, localizados nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe, estão expostos a uma concentração mais alta de 5-HT, resultando em diminuição no disparo neuronal e na liberação de 5-HT. No tratamento prolongado, ocorre *down-regulation* desses receptores, levando a um aumento na liberação de 5-HT.

Esses achados implicaram tentativas de potencializar o efeito dos antidepressivos com fármacos que atuassem em receptores β -adrenérgicos e 5-HT_{1A}, como o pindolol. Apesar de estudos indicarem resultados positivos, sua relevância clínica não se mostrou muito satisfatória.

Apesar dos avanços obtidos, nenhuma descoberta foi capaz de explicar de forma satisfatória o mecanismo responsável pela ação terapêutica a partir do seu efeito agudo sobre os neurotransmissores ou a partir das alterações na sensibilidade dos receptores decorrentes da administração crônica. Com base nesse impasse, reconhece-se que é essencial entender as alterações moleculares produzidas por fármacos que resultam em alterações prolongadas em determinados circuitos neuronais.

Uma série de estudos demonstrou que uma importante via associada a sobrevivência e plasticidade celular, a cascata cAMP-CREB, é estimulada pelo tratamento crônico com antidepressivos. Mais especificamente, observa-se hiperfosforilação da CREB, hiperex-

Uma série de estudos demonstrou que uma importante via associada a sobrevivência e plasticidade celular, a cascata cAMP-CREB, é estimulada pelo tratamento crônico com antidepressivos.

pressão do gene responsável pela síntese de BDNF e aumento da expressão do seu receptor, o TrkB. As alterações resultantes dessas alterações já observadas em estudos laboratoriais são: aumento da plasticidade sináptica e da neurogênese em nível hipocampal e redução da atrofia induzida por estresse dos neurônios piramidais da camada C3 do hipocampo. As repercussões clínicas dessas alterações ainda são incertas, mas a melhora das disfunções cognitivas, sobretudo as alterações da memória de fixação observadas nos episódios depressivos, correlaciona-se muito bem com essas modificações na sinalização intracelular.

Observando todos os fármacos citados até aqui, notamos que agem basicamente aumentando a disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica, ação decorrente da clássica teoria monoaminérgica da depressão. Essa abordagem, apesar de demonstrar resultados clínicos, carece de novas desco-

bertas, já que parte dos pacientes não responde de modo satisfatório ao tratamento.

Há pouco tempo, um novo antidepressivo chegou ao mercado com um mecanismo de ação totalmente distinto dos citados: a agomelatina. É um potente agonista dos receptores melatoninérgicos M1 e M2, além de antagonizar receptores 5-HT_{2C}. Seu efeito parece decorrer da resincronização dos ritmos circadianos que estão alterados nos episódios depressivos. Corroborando essa ideia, estudos mostram uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas depressivos e a desregulação do ritmo circadiano. A eficácia clínica desses fármacos tem se mostrado melhor do que a dos antidepressivos convencionais e com reduzido número de efeitos colaterais. Além disso, parece haver uma forte influência na melhora cognitiva do paciente, principalmente em relação às funções associadas à região dorsolateral do córtex pré-frontal, como, por exemplo, memória operacional e flexibilidade cognitiva.

ESTABILIZADORES DO HUMOR

O primeiro fármaco usado no tratamento de quadros maníacos foi o carbonato de lítio, considerado um estabilizador do humor “padrão ouro”, com efeito terapêutico nos episódios depressivos bipolares e maníacos, além de ser profilático após a estabilização clínica do paciente.

O lítio é um cátion monovalente que interfere nos sistemas intracelulares de segundos mensageiros. Exerce várias ações bioquímicas, como a inibição da liberação (dependente de cálcio) de certos neurotransmissores, o bloqueio da formação do fosfatidilinositol por meio da inibição da enzima inositol monofosfatase e a modificação das respostas mediadas pelos sistemas adenilato ciclase e AMPc. Interfere, assim, na transdução de sinais, na transcrição e na expressão gênica por meio da síntese de novas proteínas. Esses efeitos teriam influência em vários aspectos do funcionamento neuronal e, provavelmente, seriam os responsáveis

pela ação profilática do uso continuado do lítio nos transtornos bipolares do humor.

O lítio é capaz de aumentar os níveis da proteína citoprotetora Bcl-2 em várias áreas do cérebro de roedores e em culturas de células humanas. Também consegue inibir a enzima GSK-3B, associada a vários processos responsáveis pela maturação e pela sobrevivência celular. Corroborando esses efeitos, o lítio, em concentrações terapêuticas, promove efeito citoprotetor em relação a vários tipos de agressão celular, como, por exemplo, aumento da atividade glutamatérgica, ativação de receptores NMDA, radiação e oclusão da artéria cerebral média. Além disso, promove neurogênese no hipocampo de roedores adultos. Para avaliar os efeitos neurotróficos no cérebro de humanos *in vivo*, estudos de neuroimagem avaliaram a presença de N-acetil-aspartato (NAA), um marcador da viabilidade e do funcionamento neuronal, em pacientes que receberam lítio. Após quatro semanas de uso da medicação, elevados níveis de NAA foram observados na substância negra do córtex de forma global.

Esses achados indicam que uma das hipóteses da eficácia terapêutica do lítio é baseada em efeitos neurotróficos e citoprotetores. No entanto, precisam de maiores elucidações quanto aos mecanismos envolvidos e seus respectivos significados clínicos.

Fármacos antiepilépticos também mostraram efeitos como estabilizadores do humor. Os dois principais são o valproato e a carbamazepina. Ambos, assim como o lítio, atuam *in vitro* na enzima inositol monofosfatase, bloqueando a formação do fosfatidilinositol. Outras vias de neurotransmissão

O lítio é capaz de aumentar os níveis da proteína citoprotetora Bcl-2 em várias áreas do cérebro de roedores e em culturas de células humanas. Também consegue inibir a enzima GSK-3B, associada a vários processos responsáveis pela maturação e pela sobrevivência celular.

associadas a esses fármacos são a GABAérgica e a glutamatérgica. Ambas parecem reduzir o *turnover* de GABA e aumentar a expressão de receptores GABA-B no sistema límbico, além de reduzir a frequência de disparos dos receptores NMDA. Dentro dessa classe, há também a lamotrigina e o topiramato. Enquanto este apresenta efeito GABAérgico e antiglutamatérgico, a lamotrigina, por meio da diminuição do sistema glutamatérgico, apresenta efeitos clínicos importantes nos episódios depressivos bipolares.

Assim como o lítio, o valproato também mostrou alterar vias de sinalização intracelular com efeitos citoprotetores e neurotróficos. Estudos recentes associaram seu uso à inibição de GSK-3B e Bcl-2. Ele também parece estar envolvido na ativação de outra via de sinalização associada à neuroproteção, a ERK-MAP-quinase.

Os neurolépticos de segunda geração vêm apresentando excelentes resultados na abordagem do paciente bipolar. A olanzapina já foi aprovada nos Estados Unidos como monoterapia desse transtorno, apesar de outros fármacos, como, por exemplo, a quetiapina, parecerem apresentar eficácia próxima ou até superior ao lítio. Os mecanismos envolvidos ainda não foram elucidados, mas parecem envolver a expressão gênica de fatores neurotróficos.

ANSIOLÍTICOS

O auxílio dos psicofármacos na proposta de modelos neuroquímicos para explicar transtornos psiquiátricos pode ser novamente notado aqui. A observação de que os benzodiazepínicos e os barbitúricos apresentam potente efeito ansiolítico levou à proposta de que o GABA estaria associado à ansiedade. Assim, fármacos com ação ansiolítica sem efeitos sedativos ou que causem amnésia e/ou dependência têm sido alvo de inúmeras pesquisas, como, por exemplo, fármacos agonistas do subtipo α_2 de receptores GABA-A.

Contudo, a vertente mais promissora no tratamento dos transtornos da ansieda-

de é baseada na utilização de fármacos que atuam na via serotoninérgica, sobretudo os ISRSs. Essa indicação teve origem na observação de que antidepressivos tricíclicos eram eficazes em reduzir sintomas ansiosos. No entanto, a maneira pela qual a modulação serotoninérgica causada por esses fármacos pode reduzir a ansiedade ainda é um enigma.

Esforços têm sido realizados explorando fármacos que ajam em subtipos distintos de receptores serotoninérgicos. Apesar dos escassos resultados, o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} parecem ser alvos importantes para a compreensão desse efeito. O efeito ansiolítico de fármacos que atuam nesses receptores, como, por exemplo, a mirtazapina, a trazodona e os neurolépticos atípicos, corroboram esse achado.

A vertente mais promissora no tratamento dos transtornos da ansiedade é baseada na utilização de fármacos que atuam na via serotoninérgica, sobretudo os ISRSs. Essa indicação teve origem na observação de que antidepressivos tricíclicos eram eficazes em reduzir sintomas ansiosos. No entanto, a maneira pela qual a modulação serotoninérgica causada por esses fármacos pode reduzir a ansiedade ainda é um enigma.

MODULADORES DO SONO

A insônia é o transtorno do sono mais comum, afetando de 10 a 50% da população. Desde a década de 1950, a psicofarmacologia vem evoluindo no tratamento dessa condição, em busca do hipnótico ideal, que mantenha um sono fisiológico e, principalmente, que seja seguro para uso a longo prazo, uma vez que a insônia é um transtorno crônico.

Os agonistas dos receptores benzodiazepínicos são a principal classe farmacológica dos moduladores do sono. Eles agem de forma muito homogênea, ligando-se a um sí-

tio de reconhecimento específico nos canais GABAérgicos (canais de cloro) e potencializando a ação do GABA. Assim, a frequência de abertura dos canais aumenta, permitindo maior influxo de cloro para o meio intracelular, diminuindo, com isso, o potencial de membrana celular. Como consequência, há uma redução dos potenciais de ação desencadeados, o que justifica o efeito inibitório sobre o sistema nervoso central. Por serem fármacos muito lipofílicos, atingem rapidamente o sistema nervoso central, com rápido início de ação.

Os verdadeiros benzodiazepínicos, como o diazepam, o lorazepam, o clonazepam e o alprazolam, vêm caindo em desuso, devido aos efeitos colaterais (sonolência, dependência química e amnésia anterógrada), apesar de o número de prescrições com o objetivo de induzir o sono ainda ser muito alto. Esse padrão observado nas prescrições manteve-se mesmo com acesso a benzodiazepínicos com meia-vida curta, como o midazolam, que apresentam um melhor perfil de efeitos colaterais.

A busca por moduladores do sono com perfil mais seguro levou aos hipnóticos de segunda geração. O zolpidem, uma imidazopiridina, foi o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$. Apresenta uma meia-vida de cerca de duas horas e não tem metabólitos ativos. Sua principal indicação é para rápida indução, com algum efeito na consolidação do sono.

A zopiclona é uma ciclopirrolona e difere do zolpidem por ter uma meia-vida maior (aproximadamente cinco horas) e por ser menos seletiva, atuando em receptores que contêm subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 2$. Apresenta maior potencial de sonolência residual pela manhã e alterações similares aos benzodiazepínicos.

A zaleplona é uma pirazolopirimidina de meia-vida ultracurta (cerca de 50 minutos) e perfil de ligação ao receptor GABA-A similar ao do zolpidem. Sua principal indicação é para rápida indução de sono, com pouco efeito em sua manutenção, podendo ser utilizada no meio da noite em casos de despertar precoce.

O zolpidem e a zaleplona alteram pouco a estrutura do sono, são bem tolerados e estão pouco associados à ocorrência de tolerância e dependência ao uso prolongado. Ambos reduzem a latência para o início do sono, e o zolpidem pode causar aumento adicional do tempo total de sono.

Os novos agonistas melatoninérgicos e os novos antagonistas 5-HT₂ mostram que o efeito sedativo das diferentes medicações investigadas dá-se por ativação ou inibição de sistemas de neurotransmissão distintos, o que pode determinar maior ou menor eficácia de cada um desses medicamentos. Entre esses novos fármacos, a agomelatina ocasiona melhora na sincronização dos ritmos circadianos; diminui a latência para início do sono e o número de despertares; e pode aumentar o sono de ondas lentas e a eficiência do sono.

O zolpidem e a zaleplona alteram pouco a estrutura do sono, são bem tolerados e estão pouco associados à ocorrência de tolerância e dependência ao uso prolongado. Ambos reduzem a latência para o início do sono, e o zolpidem pode causar aumento adicional do tempo total de sono.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O aprimoramento da pesquisa com psicofármacos passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo da anatomia e da fisiologia do sistema nervoso central, bem como dos processos psicopatológicos.

Espera-se que a incorporação de técnicas modernas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem, tragam avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes aos transtornos psiquiátricos.

A expressão de receptores (clonados) específicos em células, assim como os estudos envolvendo mutações sítio-dirigidas e

os estudos de quimeras dos genes que expressam esses receptores, pode levar à seleção de fármacos com alta afinidade pelo receptor-alvo e maior especificidade, por meio da diminuição da afinidade a outros sítios inespecíficos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C. et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 71, n. 12, p. 1565-1575, 2010.
- BARNES, T. R.; THE SCHIZOPHRENIA CONSENSUS GROUP OF THE BRITISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, v. 25, n. 5, p. 567-620, 2011.
- CARR, G. V.; LUCKI, I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology*, v. 213, n. 2/3, p. 265-287, 2011.
- CHANG, T.; FAVA, M. The future of psychopharmacology of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 71, n. 8, p. 971-975, 2010.
- GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Advances in psychopharmacology: mechanism of action of psychoactive drugs today. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 1, p. 64-73, 1999.
- GRÜNDER, G.; HIPPIUS, H.; CARLSSON, A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 8, n. 3, p. 197-202, 2009.
- KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, v. 455, p. 894-902, 2008.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, v. 15, n. 14, p. 1563-1586, 2009.
- MELTZER, H. Y.; HORIGUCHI, M.; MASSEY, B. W. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology*, v. 213, n. 2/3, p. 289-305, 2011.
- NASRALLAH, H. A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry*, v. 13, n. 1 p. 27-35, 2008.
- OHAERI, J. U.; AKANJI, A. O. Metabolic syndrome in severe mental disorders. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, v. 9, n. 2, p. 91-98, 2011.
- SUKYS-CLAUDINO, L. et al. The newer sedative-hypnotics. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 3, p. 288-293, 2010.
- VAN DEN ANKER, J. N. Developmental pharmacology. *Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 16, n. 3, p. 233-238, 2010.
- WILSON, S. J. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *Journal of Psychopharmacology*, v. 24, n. 11, p. 1577-1601, 2010.

A eletroconvulsoterapia é uma terapêutica baseada na neuroestimulação que envolve a aplicação de uma corrente elétrica mínima em áreas neurocorticais com o propósito de induzir uma convulsão generalizada controlada.

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma terapêutica baseada na neuroestimulação que envolve a aplicação de uma corrente elétrica mínima em áreas neurocorticais com o propósito de induzir uma convulsão generalizada controlada (American

Psychiatric Association, 2001). Esse tratamento tem gerado considerável discussão desde o começo de sua utilização, no século XX.

Até a década 1930, os pacientes psiquiátricos tinham limitações terapêuticas, em especial aqueles mais graves, que necessitavam de cuidados hospitalares intensivos. Em 1934, um neuropsiquiatra húngaro chamado Ladisla Joseph von Meduna concluiu, por meio de suas observações clínicas, que pacientes com epilepsia estavam “protegidos” de desenvolvimento de sintomas psicóticos, e, a partir de observações anatomopatológicas, chegou à conclusão de que havia um espessamento de neuroglia em pacientes com epilepsia, enquanto, naqueles com esquizofrenia, parecia ocorrer o oposto. Assim, a hipótese de Meduna foi a de que a indução de convulsões em pacientes psicóticos acarretaria uma diminuição de seus sintomas. A hipótese foi posteriormente comprovada, ou seja, os sintomas psicóticos diminuíam com o tratamento por indução de convulsões repetidas; contudo, não foi comprovada sua observação inicial de que indivíduos com epilepsia estariam

protegidos do desenvolvimento de psicose (Fink, 1984).

As convulsões induzidas por pentilenotetrazol foram usadas como tratamento eficaz durante quatro anos, antes da introdução da ECT. Em abril de 1938, Ugo Cerletti e Lucio Bini iniciaram o tratamento de indução de convulsões com eletricidade. As convulsões induzidas por estímulos elétricos mostraram-se mais práticas, devido à facilidade de indução e à diminuição do número de convulsões recorrentes (Fink, 1984). A ECT substituiu rapidamente o método com pentilenotetrazol, tornando-se um dos tratamentos dominantes não apenas para psicoses por esquizofrenia, mas também para transtornos do humor. Em torno dos anos 1950, houve um declínio do uso da ECT, sobretudo em função da descoberta de psicofármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e lítio, que se mostravam menos invasivos que a ECT. Além disso, havia uma imagem social negativa associada a essa terapia. Nos últimos anos, melhorias na técnica e indicações precisas fizeram com que esse tratamento fosse novamente considerado parte do arsenal terapêutico dos transtornos psiquiátricos.

INDICAÇÕES

A ECT, ao longo de sua história, tem sido indicada, muitas vezes, não pelos resultados apresentados em estudos clínicos, mas pelas percepções do público, pelo meio cultural, pela legislação local, pelo hospital e pela inclinação teórica dos profissionais envolvidos. Apesar disso, já existem evidências suficientes para que o médico

psiquiatra possa embasar sua indicação terapêutica.

Ao considerar o uso de ECT, deve-se levar em consideração sua indicação e o momento desta no curso do transtorno. A princípio, o uso da ECT era destinado a psicoses decorrentes de esquizofrenia; contudo, com o passar do tempo, esse tratamento também foi indicado para outros transtornos psiquiátricos. A decisão por essa terapêutica depende de diversos fatores, como a gravidade e a cronicidade da doença, a probabilidade de eficácia, a preferência do paciente e uma ponderação entre riscos e benefícios (Lisanby et al., 2007). As principais indicações da ECT são descritas na Tabela 10.1.

LEGISLAÇÃO ATUAL E SEGURANÇA

Hoje, a ECT permanece como um dos tratamentos de escolha para transtornos do humor. Algumas inovações técnicas contribuíram para a maior segurança e a aceitação desse tratamento, como a utilização de anestesia, a oxigenação adequada, o relaxamento muscular, a monitoração da convulsão e a modernização da indução de eletricidade. Certos cuidados são necessários para um correto tratamento com ECT. Conforme a resolução N° 1.640/2002 do Conselho Federal de Medicina (CFM), o emprego da ECT é um

ato médico que deve ser feito com o consentimento informado do paciente. A resolução reporta, ainda, que devem existir condições necessárias e suficientes para a realização do procedimento, com avaliação prévia do estado clínico do paciente, e que só poderá ser realizado sob procedimento anestésico, em ambiente que assegure a privacidade. O CFM orienta que os aparelhos de ECT a serem utilizados sejam, de preferência, máquinas com dispositivo de ajuste da corrente e de corrente de pulsos breves (em vez de ondas sinusoidais), em que a energia envolvida no estímulo é menor, com consequente diminuição das alterações cognitivas.

Atualmente, a ECT possui maior rigor em sua utilização. Além disso, muitos estudos têm demonstrado sua eficácia e segurança; contudo, muita atenção deve ser dada aos efeitos colaterais. Alguns dos efeitos adversos devem ser levados em consideração para a realização da ECT. No passado, eram relatadas fraturas induzidas pelas convulsões; hoje, são raras, devido ao uso de relaxantes musculares. É possível observar, no momento da convulsão, episódios breves de hipotensão ou hipertensão, bem como bradiarritmias e taquiarritmias, mas esses efeitos, em geral, não são sérios.

A amnésia retrógrada é o efeito colateral mais comum da ECT, junto com cefaleia e náuseas. Logo após a sessão, muitos pacientes têm lacunas na memória em re-

TABELA 10.1

Principais indicações para o uso de eletroconvulsoterapia

- Depressão maior unipolar e bipolar
- Mania, em especial episódios mistos e psicóticos
- Certas formas de esquizofrenia (sobretudo a forma catatônica)
- Sintomas de esquizofrenia de forma aguda e produtiva resistentes aos neurolépticos atuais
- Transtorno esquizoafetivo
- Certas condições mentais secundárias a condições clínicas (estados confusionais e catatônicos secundários a doenças tóxicas e metabólicas)
- Certas formas de doença de Parkinson
- Pacientes impossibilitados de usar a terapêutica psicofarmacológica

lação a eventos que aconteceram antes do tratamento, e a amnésia retrógrada pode abranger meses a anos. A memória de informações autobiográficas é menos prejudicada pela ECT do que a memória de eventos de natureza impessoal (Lisanby et al., 2000). Na maioria dos pacientes, o prejuízo da memória retrógrada é restaurado nos primeiros meses após o início do tratamento; contudo, em alguns pacientes, a recuperação da memória é incompleta, e existe uma amnésia prolongada relacionada a eventos ocorridos próximo ao tratamento. A presença de prejuízo cognitivo prévio é preditivo de amnésia após ECT. Além disso, a ECT bilateral está associada a maior comprometimento cognitivo e de memória quando comparada ao tipo unilateral aplicado no hemisfério dominante do cérebro (American Psychiatric Association, 2001; National Institute for Clinical Excellence, 2003). Uma possível explicação para a amnésia induzida pela ECT é uma redução da potenciação de longa duração (LTP) no hipocampo, o qual está associado ao aprendizado e à memória, uma vez que foi demonstrada diminuição da LTP em eletroconvulsões em animais (Ishihara; Sasa, 1999).

A mortalidade é similar àquela observada em pequenos procedimentos cirúrgicos, variando entre 2 e 4 a cada 100 mil aplicações e 1 a cada 10 mil pacientes; esse risco não difere daquele observado em induções anestésicas breves. Em um estudo retrospectivo, Philibert e colaboradores (1995) observaram que pacientes tratados com ECT apresentaram menores taxas de mortalidade e uma melhora clínica maior em comparação com aqueles que receberam apenas psicofármacos. Apesar das preocupações relacionadas à lesão cerebral, não há qualquer estudo em animais ou em humanos que tenha demonstrado alguma evidência de lesão anatômica. Hoje em dia, a ECT é considerada um método terapêutico eficaz, seguro, internacionalmente reconhecido e aceito (Lisanby et al., 2007).

É essencial que todos os pacientes que iniciarão o tratamento com ECT rece-

bam uma orientação detalhada sobre o tratamento. As explicações devem envolver o maior número de informações voltadas para a diminuição da ansiedade do paciente acerca do procedimento. O fornecimento, a pacientes e familiares, de um panfleto explicativo, associado a uma conversa esclarecedora, pode diminuir distorções e auxiliar no entendimento da ECT. O entendimento do mecanismo de ação que está envolvido na ECT pode melhorar a aceitação e levar a uma visão menos distorcida desse tratamento.

PROVÁVEIS MECANISMOS DE AÇÃO

A maioria dos estudos que desenvolve as teorias referentes aos mecanismos de ação da ECT utiliza a estimulação eletroconvulsiva (EEC) aplicada de forma experimental em animais, a qual tem sido amplamente utilizada como um modelo de ECT. Assim, ao longo deste capítulo, serão utilizados os termos EEC e ECT para o entendimento das alterações neurobiológicas induzidas pela ECT.

São diversas as teorias propostas para explicar o mecanismo de ação desse procedimento. Entre as teorias biológicas, estão envolvidos sistemas de neurotransmissores, neurotróficos e neuroendócrinos.

Essa segmentação de sistemas influenciados pelo tratamento com a ECT é meramente didática, pois seus mecanismos de ação são diversos, integrativos entre si e complexos, envolvendo alterações globais da neuroquímica e de outros aspectos da fisiologia cerebral. A convulsão generalizada induz alterações fisiológicas que desenvolvem efeitos endógenos anticonvulsivantes e um aumento da transmissão de neurotransmissores inibitórios e de neuropeptídeos. Além disso, a ECT aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, a utilização de glicose e oxigênio e a permeabilidade da barreira hematoencefálica. O estado convulsivo é seguido de um período de supressão pós-ictal, em que diminuem o metabolismo e o fluxo sanguíneo, de forma mais marcada nos lobos frontais. Essa

diminuição parece estar relacionada com a boa resposta terapêutica, e esses efeitos podem durar de semanas a meses (Sackeim et al., 2008; Schmidt et al., 2008).

Sistemas de neurotransmissores

Vários estudos evidenciaram que as ações neuroquímicas da ECT na produção de receptores cerebrais e neurotransmissores são semelhantes àquelas dos fármacos antidepressivos. As principais evidências após EEC são nos sistemas GABAérgico, adrenérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico.

A ECT tem uma ação anticonvulsivante, uma vez que, ao se induzir uma convulsão pela eletricidade, se inicia uma gama de processos inibitórios endógenos para o término da crise convulsiva. Um dos principais modelos para explicar a fisiopatologia da

Um dos principais modelos para explicar a fisiopatologia da ECT é o mecanismo de ação sugerido pela “hipótese anticonvulsivante”, em que ocorre um aumento da depleção do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com função inibitória, nas regiões corticais.

ECT é o mecanismo de ação sugerido pela “hipótese anticonvulsivante”, em que ocorre um aumento da depleção do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com função inibitória, nas regiões corticais. Ocorreria, dessa forma, um aumento compensatório na função de neurotransmissores inibitórios, como o GABA, nos circuitos cerebrais, o qual seria responsável pelo efeito antidepressivo e anticonvulsivante da ECT (Merkl; Heuser; Bajbove, 2009). Essa hipótese foi sustentada em um estudo que observou, por meio de espectroscopia de prótons por ressonância magnética, um aumento significativo nas concentrações de GABA no córtex occipital ao longo do tratamento de pacientes com transtorno de-

pressivo após ECT. Outro estudo, este em modelo animal de ECT, demonstrou uma diminuição na razão glutamato/GABA nas regiões hipocampais e no córtex pré-frontal (Sartorius et al., 2007), ratificando o papel do GABA no mecanismo de ação da ECT. Talvez essa ação anticonvulsivante da terapia seja responsável pelo aumento gradual na energia, que é, muitas vezes, necessário ao longo das sessões, devido ao aumento do limiar convulsivo. Ocorre, também, uma redução progressiva da duração das convulsões e um enfraquecimento de sua expressão. Alguns autores sustentam, inclusive, o valor da ECT no tratamento de transtornos convulsivos resistentes (Merkl; Heuser; Bajbove, 2009).

Em relação aos outros sistemas de neurotransmissores, sabe-se que as monoaminas adrenalina, noradrenalina, serotonina e dopamina são possíveis mediadores da resposta ao tratamento com ECT. Foi observado que, após EEC, ocorre uma diminuição dos receptores α -adrenérgicos, em geral no hipocampo e no córtex frontal, além de um maior aumento no potencial excitatório do campo pós-sináptico hipocampal quando comparado ao da fluoxetina (Stewart; Reid, 2000). O número de receptores α_2 em neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* parece reduzido após uma única aplicação de EEC, diminuindo a função dos autorreceptores desses neurônios. Sabe-se que a liberação de noradrenalina aumenta o estímulo de receptores noradrenérgicos pós-sinápticos, e esse efeito parece estar envolvido nos sintomas depressivos (Ishihara; Sasa, 1999).

Existem também alterações na função dos receptores serotoninérgicos, e essas modificações parecem ter um papel na resposta terapêutica da ECT. A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) possui envolvimento comprovado em diversos sintomas presentes nos transtornos do humor, bem como no mecanismo de ação de diversos antidepressivos e de alguns antipsicóticos. Alguns experimentos demonstraram que sessões repetidas de EEC promovem uma *up-regulation* de receptores 5-HT1A em neurônios pós-sinápticos

do hipocampo e do prosencéfalo. Ocorre um aumento das respostas serotoninérgicas via esses receptores 5-HT1A do hipocampo. Entretanto, receptores 5-HT1A em neurônios serotoninérgicos (autorreceptores) não sofrem alterações após estímulos repetidos de EEC. Outros estudos demonstraram aumento do número de receptores 5-HT2A na região pré-frontal e aumento da função de receptores 5-HT3 em neurônios da região CA1 do hipocampo depois de repetidas sessões de EEC em roedores (Ishihara; Sasa, 1999). As alterações no sistema serotoninérgico não se limitam a essas modificações nos receptores 5-HT, atingindo também os transportadores. O transportador funciona na recaptação de serotonina, e uma diminuição na expressão leva a um aumento do neurotransmissor na fenda sináptica. Em um estudo em modelo animal, a expressão do RNA mensageiro (RNAm) do transportador de serotonina mostrou-se diminuída após EEC aguda e crônica nas regiões do núcleo da rafe (Shen et al., 2001).

O papel da neurotransmissão dopaminérgica na terapêutica antidepressiva tem sido minimizado pela atuação bem definida dos neurotransmissores de serotonina e noradrenalina; contudo, pode-se observar uma ação dopaminérgica não apenas na terapêutica da depressão, mas também no tratamento das psicoses. Alguns sintomas associados aos transtornos psiquiátricos, como anedonia e falta de motivação, estão diretamente relacionados com o sistema de recompensa que envolve a dopamina. Além disso, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia é uma teoria bastante difundida. Alguns estudos sugerem que a concentração de dopamina e de receptores dopaminérgicos cerebrais esteja associada com a eficácia do tratamento com a ECT (Merkl; Heuser; Bajbove, 2009). Em um estudo de Landau e colaboradores (2011) realizado em primatas não humanos com tomografia por emissão de pósitrons (PET), foi observado um aumento da neurotransmissão dopaminérgica na região estriatal como consequência da aplicação repetida da ECT. Esse achado é compatível

com outros estudos realizados em roedores, nos quais também foi observado um aumento da ligação em receptores de dopamina D1 e D3 na região estriatal após EEC repetida. Outro estudo avaliou o impacto no tratamento com ECT da interação de dois polimorfismos funcionais em uma amostra de pacientes com depressão resistente. Cento e dezoito pacientes foram avaliados em relação ao genótipo do polimorfismo C957T do gene do receptor 2 de dopamina (DRD2) e do polimorfismo do Val158Met do gene da catecol-O-metiltransferase (COMT). Os pacientes que apresentavam o genótipo CC do polimorfismo do gene do DRD2 em associação com o genótipo Val/Val do polimorfismo da COMT alcançaram a remissão do episódio depressivo com maior frequência. Os autores sugeriram que a interação desses genótipos pode estar associada com a resposta a ECT (Merkl; Heuser; Bajbove, 2009).

Neurotrofinas

As neurotrofinas são moléculas envolvidas na neurogênese e têm papel fundamental no crescimento, na diferenciação e na manutenção de células neuronais. As neurotrofinas possuem uma relação com o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), sendo influenciadas pelo estresse e envolvidas nas funções cognitivas, no comportamento e no humor. Uma das hipóteses de desenvolvimento dos transtornos do humor atribui à ação dos fatores de crescimento um papel relevante no desenvolvimento neuronal e na manifestação das funções mentais.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) foi uma das primeiras moléculas que se alteram com o uso da ECT a ser identificada (Kato, 2009). A administração repetida de medicamentos antidepressivos aumenta a expressão de BDNF nas regiões límbicas, sobretudo no hipocampo, tanto em modelos animais como em humanos. A ECT parece induzir também a produção de BDNF e, dessa forma, provavelmente, leva a uma proliferação neuronal no giro denteado

e ao surgimento de fibras musgosas (Chen et al., 2001). Uma das implicações desses achados foi a formulação da ideia de que a ECT induziria a produção dos fatores de crescimento, desfazendo o ciclo de neurodegeneração que leva à patogênese dos transtornos do humor.

Ocorre um aumento da expressão não apenas do BDNF, mas de outros fatores de crescimento com o uso da EEC. A ECT aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), um fator de crescimento envolvido no sistema dopaminérgico. Alguns dos fatores de crescimento relacionados à ECT são responsáveis pela facilitação na neurogênese e na proliferação neuronal, enquanto outros estão envolvidos na proliferação vascular. Essa relação da ECT com um aumento na expressão de fatores de crescimento envolvidos na vascularização sugere que a ECT, além de induzir fatores de crescimento implicados na neurogênese, também suporta esses novos neurônios com suprimento vascular. De fato, um estudo observou aumento na densidade de vascularização no hipocampo com a ECT. Assim, as alterações séricas do BDNF têm sido sugeridas como um biomarcador de resposta terapêutica à ECT (Chen et al., 2001; Kato, 2009).

Sistema neuroendócrino

A ECT está relacionada com alterações no eixo HHA. Em um estudo multicêntrico (Kunugi et al., 2005), a ECT restaurou as alterações no eixo HHA por meio da normalização do teste da supressão de dexametasona em pacientes deprimidos. Esse resultado mostrou uma associação com a resposta clínica. Além disso, a ECT produz um pico nas concentrações plasmáticas de catecolaminas, hormônio do crescimento, ocitocina e prolactina (Merkl; Heuser; Bajbove, 2009). Até o momento, não foi encontrada associação entre o aumento da concentração dessas alterações bioquímicas e a eficácia da ECT.

As alterações em prolactina e betaendorfina também foram avaliadas em pacientes tratados com ECT em episódio maníaco.

As concentrações séricas de prolactina e de betaendorfina apresentaram um aumento transitório após a terapia (Chaudhry et al., 2000).

Alguns estudos que utilizam PET têm encontrado consistência de achados envolvendo uma diminuição no metabolismo da glicose após ECT nas regiões frontais anterior e posterior. Outros resultados isolados relatam diminuição na região parietal bilateral, no giro do cíngulo posterior e nos lobos temporais inferior e medial esquerdo. Já um aumento no metabolismo da glicose foi encontrado nas áreas com inervação dopaminérgica, como o gânglio basal direito, o lobo occipital e o tronco cerebral. Curiosamente, há relatos de uma associação entre diminuição do metabolismo da glicose em região frontal e diminuição do número e da gravidade de episódios depressivos (Schmidt et al., 2008). Muitas alterações nos padrões metabólicos estão relacionadas a mudanças em variáveis comportamentais, refletindo a gravidade dos transtornos e, por vezes, encontrando uma ligação entre modificações na atividade frontal e melhora dos sintomas clínicos, sendo que o grau de diminuição no metabolismo frontal medial e pré-frontal logo após ECT foi correlacionado com melhora clínica sustentada após dois meses do tratamento (Schmidt et al., 2008).

Os efeitos da ECT nos níveis de grelina, leptina e colesterol foram avaliados antes e dois dias após a ECT. Os níveis de colesterol total estavam aumentados em pacientes deprimidos, enquanto os níveis de grelina estavam diminuídos, e os de leptina, inalterados.

Os níveis de neuropeptídeos também foram avaliados em relação à ECT. O fator de liberação de corticotropina (CRF), o neuropeptídeo Y (NPY) e a somatostatina (STS) estão relacionados a sintomas depressivos e ansiosos, enquanto a neurotensina (NT) e a neuroquinina estão envolvidas no sistema dopaminérgico. Aplicações em série de EEC alteraram a síntese e a liberação, aumentando as concentrações de NPY, neuroquinina e STS no hipocampo, no córtex frontal e no córtex occipital de ratos. Em humanos, em

avaliações do líquido cefalorraquidiano antes e depois do tratamento com ECT, foi observado um aumento da concentração de NPY, STS e CRF, em paralelo com a melhora clínica dos pacientes (Mathé, 1999).

TÉCNICA DE USO DA ECT

O princípio fundamental da ECT é a passagem de corrente elétrica por meio da aplicação de eletrodos no crânio para indução da convulsão. Podem ocorrer modificações da resposta terapêutica da ECT e da intensidade de efeitos colaterais decorrentes do posicionamento dos eletrodos (bilateral, bifrontal ou unilateral), da dosagem de energia utilizada (baixa, moderada ou alta) e do parâmetro de indução do estímulo (sinusoidal, breve ou ultrabreve).

Os posicionamentos de eletrodos mais utilizados são o bilateral, o bifrontal e o unilateral. No posicionamento bilateral, são posicionados eletrodos à direita e à esquerda da cabeça, cerca de 3 cm acima de uma linha imaginária que passa entre o canto externo do olho e o trágus da orelha. No posicionamento bifrontal, os eletrodos também estão nos dois lados da cabeça, porém em uma posição mais frontal em comparação ao bilateral. Já no posicionamento unilateral, ambos os eletrodos são posicionados no hemisfério não dominante. Um deles é colocado na área frontotemporal, como na ECT bilateral, e o outro, no mesmo lado da cabeça, é posto cerca de 3 cm lateralmente ao vértice do crânio (Beyer; Weiner; Glenn, 1998). Quando comparadas as técnicas de posicionamento de eletrodos bilateral e unilateral, muitos estudos demonstram que os déficits cognitivos são superiores com a colocação do eletrodo bilateral à colocação do eletrodo unilateral direito. Contudo, alguns estudos demonstraram que a ECT bilateral parece ser mais efetiva quando comparada à unilateral (Lisanby et al., 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2003; Sackeim et al., 2000).

Em relação à dosagem de energia utilizada, sabe-se que esta deve ser suficiente para induzir uma convulsão. Um dos proce-

dimentos utilizados é a titulação do limiar convulsivo, que envolve o aumento gradual de energia durante as aplicações iniciais até a obtenção da convulsão; depois, selecionam-se as dosagens com alguns percentuais acima do limiar convulsivo para utilização nas sessões seguintes. Alguns estudos demonstram que, quanto maior a dosagem utilizada, maior a eficácia, mas também parecem ser mais frequentes os efeitos cognitivos (Beyer; Weiner; Glenn, 1998; Lisanby et al., 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2003).

O estímulo elétrico aplicado durante a ECT pode originar diferentes formas de ondas elétricas. Essas formas reproduzem o tipo de estímulo elétrico em função do tempo. As duas formas mais utilizadas ao longo do tempo foram as ondas sinusoidais e o pulso breve. A amplitude de pulso retangular oferecida até pouco tempo por muitas máquinas de ECT variava de 0,5 a 2 ms. Em contrapartida, a amplitude ideal para despolarização neuronal é estimada em, no máximo, 0,1 a 0,2 ms. Pulsos excessivamente amplos parecem ser ineficientes, com a maior parte da energia sendo administrada durante o período refratário seguinte à despolarização. A modificação da técnica da ECT, que pôs fim à estimulação por onda sinusoidal, com um período de fase de 8,33 ms (60 Hz) e iniciando com impulsos breves retangulares (duração de 0,5 a 2,0 ms), resultou em uma redução drástica dos efeitos adversos cognitivos. Atualmente, alguns estudos demonstraram que poderia haver uma melhoria semelhante com uma mudança no estímulo do pulso breve (0,5 a 2 ms) para ultrabreve (< 0,5 ms) (Sackeim et al., 2008). Talvez o entendimento da diferença nas respostas e nos efeitos colaterais relativos à mudança de parâmetros de aplicação da ECT possa auxiliar na elucidação de seus mecanismos de ação.

INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E ECT

A eficácia e a segurança da ECT estão associadas a uma avaliação apropriada antes

do procedimento. A partir dessa avaliação, será definido o manejo adequado para condições clínicas e para medicações associadas. De preferência, todos os psicofármacos devem ser suspensos, com exceção dos antipsicóticos em pacientes com sintomas ativos.

Os anticonvulsivantes dificultam a indução das convulsões; por isso, dentro do possível, suas doses devem ser diminuídas, e a tomada da medicação deve ser distante do horário da aplicação da ECT. Conforme uma revisão sobre o uso concomitante de ECT e anticonvulsivantes, não foram encontrados efeitos colaterais graves que contraindiquem essa combinação. Além disso, não há evidências que comprovem um aumento da eficácia com o uso combinado (Sienaert; Peuskens, 2007).

Existem algumas evidências que contraindicam o uso do lítio concomitantemente à ECT. Em um estudo de revisão, foram avaliados três grupos de pacientes: em uso concomitante de ECT e lítio, em uso de lítio 24 horas antes da ECT e em uso de lítio 48 horas após ECT. Foi demonstrada uma associação significativa entre pouco tempo de uso de lítio antes da ECT e confusão grave ou prolongada pós-ECT. Não houve diferença entre os grupos no número de complicações, nem no tempo de internação (Penney et al., 1990). Alguns estudos de caso também alertam sobre importantes efeitos colaterais dessa interação. Contudo, também deve ser ponderado o risco de virada maníaca em pacientes bipolares deprimidos. Portanto, riscos e benefícios devem ser levados em consideração ao se avaliar o uso concomitante de lítio e ECT.

O uso de benzodiazepínicos é uma prática comum em pacientes bipolares, em especial durante a internação hospitalar. Os benzodiazepínicos são medicações que aumentam o limiar convulsivante; assim, devem ser usados com parcimônia. Além disso, há relatos de uma diminuição da resposta à ECT com o uso dessa classe de medicações (Jha; Stein, 1996). Em pacientes agitados, deve-se dar preferência ao uso de antipsicóticos.

A combinação tanto de antidepressivos tricíclicos (ADTs) como de inibidores da MAO com ECT deve ser realizada com cautela, devido a alguns relatos de riscos cardiovasculares. Alguns estudos avaliam a potencialização do efeito terapêutico da ECT com o antidepressivo. Em um estudo que avaliou retrospectivamente 5.482 tratamentos em 455 pacientes, a duração da convulsão não foi afetada pela maioria dos antidepressivos, nem foram registrados efeitos colaterais graves. Um aumento significativo da eficácia terapêutica pôde ser visto no grupo de pacientes que recebiam ADTs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou mirtazapina (Baghai et al., 2006).

Qualquer medicação a ser utilizada antes da aplicação de ECT deve ser ingerida até duas horas antes do procedimento e com o mínimo de água possível, para manutenção de um jejum correto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ECT é um tratamento biológico, seguro e de extrema utilidade na psiquiatria, em especial devido a sua alta eficácia nos casos de pacientes graves e refratários a medicações. Essa importante ferramenta do arsenal terapêutico não pode deixar de ser utilizada por causa de percepções distorcidas, em função da inexistência de uma explicação simplista de seu funcionamento. Os mecanismos de ação da ECT parecem ser tão complexos quanto as bases biológicas dos transtornos psiquiátricos. A terapêutica da ECT desfaz a lógica de entendimento de que uma alteração de um sistema fisiológico único leva a doenças do comportamento, pois a crise convulsiva induzida possui diversas manifestações, em diferentes sistemas neuronais.

O esforço de futuras pesquisas para uma melhora no entendimento da ECT deve ser direcionado não apenas para o aperfeiçoamento da técnica e a minimização dos efeitos colaterais da terapêutica, mas também para uma maior elucidação dos transtornos psiquiátricos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatry Association*. 2nd ed. Washington: American Psychiatry Association, 2001.
- BAGHAI, T. C. et al. The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*, v. 7, n. 2, p. 82-90, 2006.
- BEYER, J. L.; WEINER, R. D.; GLENN, M. D. *Electroconvulsive therapy: a programmed text*. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1998.
- CHAUDHRY, H. R. et al. Prolactin and beta-endorphin serum elevations after ECT in manic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 102, n. 5, p. 386-389, 2000.
- CHEN, B. et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, v. 50, n. 4, p. 260-265, 2001.
- FINK, M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *The American Journal of Psychiatry*, v. 141, n. 9, p. 1034-1041, 1984.
- ISHIHARA, K.; SASA, M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Japanese Journal of Pharmacology*, v. 80, n. 3, p. 185-189, 1999.
- JHA, A.; STEIN, G. Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 94, n. 2, p. 101-104, 1996.
- KATO, N. Neurophysiological mechanisms of electroconvulsive therapy for depression. *Neuroscience Research*, v. 64, n. 1, p. 3-11, 2009.
- KUNUGI, H. et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, n. 1, p. 212-220, 2005.
- LANDAU, A. M. et al. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 2, p. 511-518, 2011.
- LISANBY, S. H. et al. Electroconvulsive therapy for depression. *The New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 19, p. 1939-1945, 2007.
- LISANBY, S. H. et al. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, n. 6, p. 581-590, 2000.
- MATHÉ, A. A. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *The Journal of ECT*, v. 15, n. 1, p. 60-75, 1999.
- MERKL, A.; HEUSER, I.; BAJBOUG, M. Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Experimental Neurology*, v. 219, n. 1, p. 20-26, 2009.
- NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. *Guidance on the use of electroconvulsive therapy*. London: NICE, 2003.
- PENNEY, J. F. et al. Concurrent and close temporal administration of lithium and ECT. *Convulsive Therapy*, v. 6, n. 2, p. 139-145, 1990.
- PHILIBERT, R. A. et al. Effect of ECT on mortality and clinical outcome in geriatric unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 56, n. 9, p. 390-394, 1995.
- SACKEIM, H. A. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, p. 425-434, 2000.
- SACKEIM, H. A. et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimulation*, v. 1, n. 2, p. 71-83, 2008.
- SARTORIUS, A. et al. Elevated spectroscopic glutamate/gamma-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness. *Neuroreport*, v. 18, n. 14, p. 1469-1473, 2007.
- SCHMIDT, E. Z. et al. Changes in brain metabolism after ECT-positron emission tomography in the assessment of changes in glucose metabolism subsequent to electroconvulsive therapy: lessons, limitations and future applications. *Journal of Affective Disorders*, v. 106, n. 1/2, p. 203-208, 2008.
- SHEN, H. et al. Electroconvulsive shock regulates serotonin transporter mRNA expression in rat raphe nucleus. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, v. 55, n. 1, p. 75-77, 2001.
- SIENAERT, P.; PEUSKENS, J. Anticonvulsants during electroconvulsive therapy: review and recommendations. *The Journal of ECT*, v. 23, n. 2, p. 120-123, 2007.
- STEWART, C. A.; REID, I. C. Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology*, v. 148, n. 3, p. 217-223, 2000.



parte III

Os transtornos psiquiátricos

Transtornos de ansiedade

11

Michelle Levitan
Marcos Hortes N. Chagas
José Alexandre de Souza Crippa
Antonio Egidio Nardi

Os principais transtornos de ansiedade incluem transtorno de pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade social (TAS) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC),

Os transtornos de ansiedade impõem ônus individuais e sociais e tendem a ser crônicos e incapacitantes, sobrecarregando o sistema de saúde.

com uma prevalência ao longo da vida de 31,2%. Os transtornos de ansiedade impõem ônus individuais e sociais e tendem a ser crônicos e incapacitantes, sobrecarregando o sistema de saúde. Os custos econômicos desses transtornos incluem emergência, internação, medicamentos com receita médica, redução de produtividade, absenteísmo e suicídio.

Acredita-se que os transtornos de ansiedade apresentam uma variedade de alterações em neurotransmissores, neuroendócrinas e neuroanatômicas. Avanços notáveis nas neurociências têm possibilitado um refinamento da compreensão da fisiopatologia desses transtornos e um maior entendimento dos mecanismos de tratamentos mais eficazes, os quais, por sua vez,

Acredita-se que os transtornos de ansiedade apresentam uma variedade de alterações em neurotransmissores, neuroendócrinas e neuroanatômicas.

permitem gerar hipóteses testáveis para futuras investigações neurobiológicas e psicofarmacológicas. Este capítulo visa a realização de uma revisão do conhecimento atual da neurobiologia acerca dos transtornos de ansiedade, dividida entre essas diversas áreas de investigação.

TRANSTORNO DE PÂNICO

O TP é caracterizado pela presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados, definidos como episódios de intenso medo ou desconforto, com alta ativação cognitiva e autonômica. Estudos epidemiológicos indicam

O TP é caracterizado pela presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados, definidos como episódios de intenso medo ou desconforto, com alta ativação cognitiva e autonômica.

que a prevalência do TP durante toda a vida situa-se entre 1,5 e 3,5%. As taxas de prevalência anual estão entre 1 e 2%.

Modelo neuroanatômico

Segundo a hipótese neuroanatômica de Gorman e colaboradores (2000), os ataques de pânico se originariam de uma disfunção na rede cerebral do medo, que integra várias estruturas do tronco encefálico, a amígdala e os hipotálamos medial e cortical. O núcleo

Segundo a hipótese neuroanatômica de Gorman e colaboradores (2000), os ataques de pânico se originariam de uma disfunção na rede cerebral do medo, que integra várias estruturas do tronco encefálico, a amígdala e os hipotálamos medial e cortical.

da amígdala atua como ponto principal de disseminação de informações, o qual coordena respostas autonômicas e comportamentais. Conexões eferentes no núcleo central da amígdala alcançariam o núcleo parabraqueal, produzindo aumento na respiração; o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema

nervoso simpático; o *locus ceruleus*, causando um aumento na pressão sanguínea e nos batimentos cardíacos, bem como a resposta

comportamental de medo; e o núcleo paraventricular do hipotálamo, provocando aumento na liberação de adrenocorticoides. Além disso, há uma projeção à região cinzenta peridural, responsável por comportamentos defensivos adicionais, como o *freezing* (Fig. 11.1).

Neuroimagem

Ao longo das últimas décadas, técnicas de neuroimagem vêm sendo implementadas com o objetivo de melhor esclarecer as estruturas cerebrais envolvidas nos transtornos de ansiedade.

Utilizando a tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT), um estudo identificou menor metabolismo

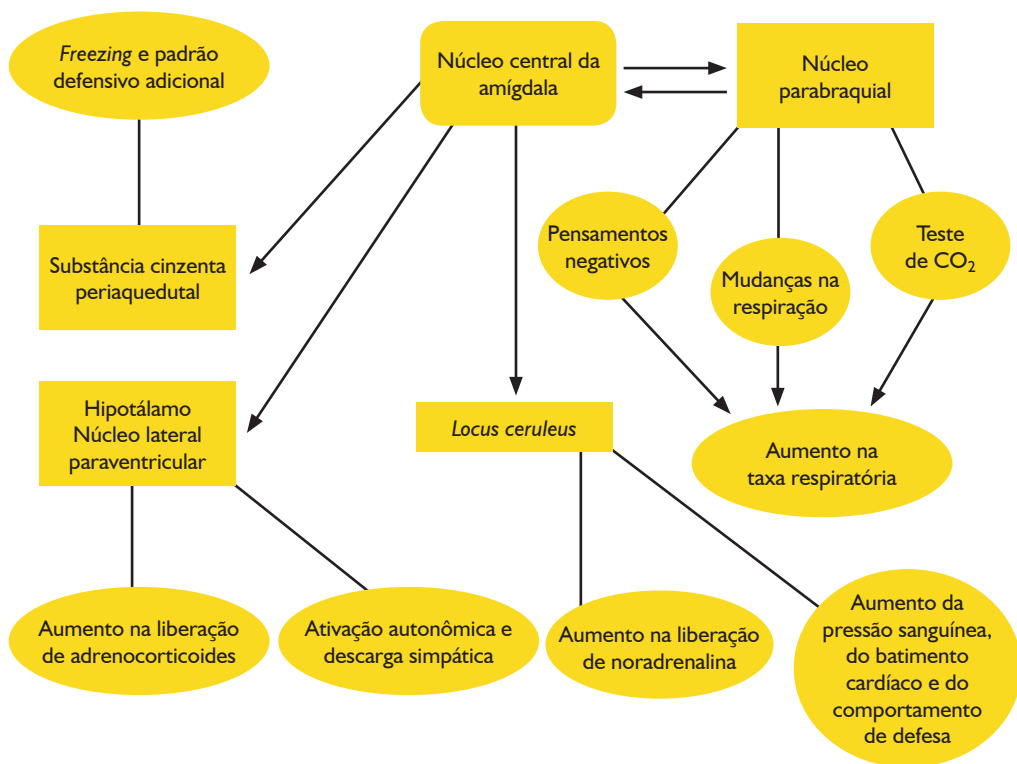


FIGURA 11.1

Circuito do medo.

no lobo parietal inferior e fluxo de sangue cerebral (FSC) diminuído globalmente em pacientes com TP quando comparados a controles (Lee et al., 2006).

Os resultados de estudos com tomografia por emissão de pósitron (PET) têm demonstrado elevadas taxas de captação de glicose na amígdala, no hipocampo, no tálamo, na medula e no cerebelo, as quais tendem a se normalizar com tratamento farmacológico ou terapia cognitivo-comportamental (TCC), sugerindo que o aumento nessas regiões é estado-dependente.

Em uma revisão da literatura sobre estudos com ressonância nuclear magnética funcional (RNMF) no TP, não foram identificadas anormalidades nos gânglios de base, mas houve redução no volume do lobo temporal. Em estudos com RNMF durante o repouso, foi detectada atividade anormal no hipocampo, na amígdala e no giro do cíngulo, e, quando usada na apresentação de estímulos negativos, evidenciou a ativação do giro do cíngulo esquerdo posterior e do córtex frontal medial esquerdo (Bystritsky et al., 2001; Maddock et al., 2003).

Além disso, por meio da técnica de morfometria baseada em voxel (VBM), identificou-se uma diminuição da substância cinzenta no giro para-hipocampal esquerdo de pacientes com TP quando comparados a controles.

Sistemas neuroendócrinos

Estudos com TP encontraram concentrações aumentadas de cortisol noturno, com valores correspondentes àqueles encontrados em distúrbios do sono.

Estudos com TP encontraram concentrações aumentadas de cortisol noturno, com valores correspondentes àqueles encontrados em distúrbios do sono, além de maior concentração de cortisol plasmático basal,

correlacionado positivamente com o risco de ataque de pânico depois da administração de lactato de sódio. Em um experimen-

to com doxapram, foi observado um aumento exagerado do hormônio adrenocorticotrópico, aventando a hipótese de que esses pacientes sejam hipersensíveis à ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) em situações ameaçadoras.

Neurotransmissores

A maior evidência para a hipótese da alteração na função serotoninérgica no TP provém do fato de que agentes inibidores da recaptação do 5-HT pré-sináptico, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), são muito eficazes no tratamento do TP.

No tratamento com fluoxetina por 12 semanas, pacientes com TP apresentaram uma diminuição nos níveis plasmáticos de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, o maior metabólito de noradrenalina. Sugere-se que, aumentando a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central, ocorra um efeito secundário de desaceleração da atividade noradrenérgica, como diminuição dos sintomas cardiovasculares associados aos ataques de pânico. Além disso, o tratamento a longo prazo com antidepressivos ISRSs parece reduzir a liberação hipotalâmica do fator de liberação de corticotropina (CRF), associado à ativação de áreas associadas ao medo.

Em pacientes com TP não medicados, vem sendo observado um aumento de sítios de ligação de benzodiazepínicos (BDZs) no córtex temporal e no giro frontal lateral direito, bem como uma diminuição de sítios de ligação no hipocampo esquerdo. Em um estudo com espectroscopia por ressonância magnética (ERM), foram encontradas baixas concentrações do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA) no córtex occipital e nos gânglios da base. Além disso, pacientes com TP e história familiar de transtornos de ansiedade e do humor apresentaram uma diminuição cortical das concentrações do GABA (Cortese; Phan, 2005).

Estudos com SPECT revelaram diminuição nos sítios de ligação da sertralina no mesencéfalo, no lobo bilateral temporal e no tálamo. A magnitude da diminuição pa-

rece estar correlacionada com a gravidade dos sintomas e se normaliza em pacientes com TP em remissão.

Neurotransmissores nos desafios farmacológicos

A indução farmacológica de ataques de pânico em laboratório tem sido uma das estratégias na pesquisa com TP. Essa técnica permite a avaliação da eficácia de drogas para o TP e torna possível o estudo dos ataques de pânico em condições controladas.

A indução farmacológica de ataques de pânico em laboratório tem sido uma das estratégias na pesquisa com TP. Essa técnica permite a avaliação da eficácia de drogas para o TP e torna possível o estudo dos ataques de pânico em condições controladas (Valença et al., 2002).

Em um estudo duplo-cego randomizado com alprazolam e placebo, pacientes com TP submeteram-se a inalação de CO₂ a 35%, sendo que 7 dos 10 que receberam placebo apresentaram ataques de pânico, contra apenas 1 dos 10 submetidos ao alprazolam antes do experimento. Em outro estudo, o grupo submeteu pacientes com TP a CO₂ a 35% e, uma semana depois, a cafeína. Durante o teste de CO₂, 61,4% dos indivíduos apresentaram ataque de pânico *versus* 45,8% daqueles que receberam cafeína. Todos os pacientes que apresentaram ataques de pânico durante o experimento com cafeína também os apresentaram com CO₂.

Com o objetivo de avaliar a eficácia de antidepressivos, 70 pacientes com TP iniciaram tratamento com imipramina (20 mg/dia), paroxetina (10 mg/dia) ou sertralina (25 mg/dia) após resposta positiva ao teste de indução de pânico com CO₂ a 35%. Após o sétimo dia, a queda das respostas positivas ao CO₂ foi estatisticamente significativa nos grupos, com a diminuição da sensibilidade ao CO₂ no período inicial de uma semana.

Nos estudos com neuroimagem, a partir da administração do estimulante respi-

ratório doxapram, os pacientes com TP, se comparados ao grupo-controle, exibiram uma maior diminuição no FSC e aumento na atividade no giro do cíngulo e na amígdala enquanto experimentavam sintomas de pânico. Em algumas pesquisas com lactato de sódio, a RNMF evidenciou a ativação do córtex orbifrontal e do córtex esquerdo occipital, além de menor ativação no hipocampo e na amígdala.

Neurotransmissores e tratamento

Os ISRSs atualmente são considerados medicações de primeira linha para o TP, em função de sua eficácia com o perfil adequado

Os ISRSs atualmente são considerados medicações de primeira linha para o TP.

de efeitos colaterais. Em estudos controlados randomizados (ECRs), a paroxetina (40 mg/dia) utilizada por 10 semanas reduziu o número de ataques de pânico, assim como a sertralina (50-100 mg/dia). Essa melhora também foi observada em estudos com fluoxetina (20 mg/dia) e escitalopram (10-20 mg/dia) durante 12 semanas. Em um estudo comparativo entre a venlafaxina (75-150 mg/dia) e a paroxetina (40 mg/dia) durante 12 semanas, foi observada melhora semelhante com as duas medicações.

Apesar de não serem a primeira escolha no tratamento do TP, os BDZs também apresentam boa taxa de sucesso. Em uma coorte de três anos com o uso de clonazepam (1-4 mg/dia) no TP, 95% do grupo não apresentava mais ataques de pânico ao final do tratamento.

Genética

O TP é considerado o mais hereditário dos transtornos de ansiedade, sendo possivelmente transmitido pelo

O TP é considerado o mais hereditário dos transtornos de ansiedade.

modelo de agregação familiar. Parentes de primeiro grau de pacientes com TP apresentam risco de 5 a 16% de desenvolvê-lo (Smoller et al., 2008). Além disso, o risco de TP entre parentes de primeiro grau é 17 vezes maior quando há início precoce do transtorno (antes dos 20 anos) e seis vezes maior quando ocorre após os 20 anos. Estudos com gêmeos apontam para uma taxa de 30 a 40% na variância da vulnerabilidade ao TP determinada por fatores genéticos. As regiões cromossômicas 13q, 14q, 22q, 4q31-q34 e, provavelmente, 9q31 parecem estar associadas com a transmissão de fenótipos do TP.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O TAG é caracterizado por preocupações excessivas referentes a acontecimentos ou atividades na maioria dos dias.

O TAG é caracterizado por preocupações excessivas referentes a acontecimentos ou atividades na maioria dos dias. Em uma amostra da comunidade, a prevalência em um ano para o

TAG foi de aproximadamente 3%, e a taxa de prevalência durante a vida, de 5%.

Neuroimagem

Por meio da tomografia por emissão de pósitrons, observaram-se elevadas taxas metabólicas nos lobos occipital, temporal e frontal, bem como metabolismo reduzido nos gânglios basais no grupo com TAG comparado ao controle.

Por meio da tomografia por emissão de pósitrons, observaram-se elevadas taxas metabólicas nos lobos occipital, temporal e frontal, bem como metabolismo reduzido nos gânglios basais no grupo com TAG comparado ao controle. A RNMF e a SPECT evidenciaram homogeneidade na distribuição do

receptor de ligação BDZ em indivíduos com TAG e uma redução significativa no polo temporal esquerdo (Maron et al., 2004).

Em estudos com imagem estrutural do TAG em crianças, altas taxas de substância cinzenta e branca no lobo superior temporal foram reportadas (De Bellis et al., 2002), além de maior volume da amígdala, provavelmente devido à hipertrofia induzida pelo estresse (Cortese; Phan, 2005). Uma alta atividade no córtex pré-frontal ventrolateral foi encontrada em adolescentes com TAG em repouso, enquanto, no processo emocional negativo (p. ex., observar rostos com raiva), se observou elevada ativação da amígdala e da ínsula (Engel et al., 2009).

Sistemas neuroendócrinos

Poucos estudos examinaram a reatividade do eixo HPA em pacientes com TAG, com poucas evidências de hipercortisolismo ou alta concentração de fator liberador da corticotrofina (CRF). Dois estudos evidenciaram taxas de não supressão de dexametasona entre 27 e 38%, sugerindo anormalidades na regulação do HHA no TAG.

Neurotransmissores

Uma desregulação do receptor regulatório GABA_A é observada em pacientes com TAG, fato que vem sendo envolvido nas hipóteses sobre sua etiologia (Nutt, 2001). Como suporte para essa teoria está o fato de que os sintomas do TAG são tratados de modo eficaz com facilitadores do GABA_A, como BDZs e barbitúricos (Nemeroff, 2003).

Além disso, um menor número de sítios de ligação de BDZs nas plaquetas e nos linfócitos vem sendo relatado em pacientes com TAG. Em dois estudos, o tratamento com BDZ levou ao aumento no número de sítios de ligação periféricos, contribuindo com a noção de que o TAG se manifesta pela atividade diminuída dos receptores de BDZ.

O envolvimento do 5-HT no TAG vem sendo pesquisado em estudos clínicos. Pesquisas apontam para uma diminuição dos

sítios de ligação de paroxetina plaquetária em pacientes com TAG, além da diminuição de líquido cerebrospinal de 5-HT. Em geral, resultados reiteram o envolvimento dos receptores 5-HT_{2c} e 5-HT_{2a} e sugerem que as drogas com efeitos serotoninérgicos apresentam potencial de tratamento para o TAG.

Estudos também evidenciam uma hipersensibilidade de pacientes com TAG aos antagonistas do hormônio colicistoquinina (CCK), que, em animais, está associado ao medo, e apontam o CCK-4 e o CCK-8S no envolvimento com o TAG. O CCK também parece integrar-se com o sistema noradrenérgico no TAG, aumentando a atividade do *locus ceruleus*. Dessa forma, a ação ansiogênica do CCK pode ser direta ou indireta pelo efeito modulatório sobre o 5-HT ou noradrenalina.

Neurotransmissores nos desafios farmacológicos

Estudos que utilizaram a inalação de CO₂ a 5% em pacientes com TAG não evidenciaram a ocorrência de ataques de pânico. Por outro lado, pacientes submetidos a CO₂ a 35% apresentaram menos ansiedade e ataques de pânico do que aqueles com TP, mas com aumentos similares nos sintomas somáticos. Em um experimento com lactato de sódio, pacientes com TAG tiveram ataques de pânico em uma menor taxa (11 *versus* 41%) do que os com TP, porém com mais sintomas de ansiedade do que os controles. Em outro estudo com a mesma metodologia, as taxas de ataques de pânico foram de 26% para pacientes com TP *versus* 13% para aqueles com TAG.

Neurotransmissores e tratamento

Os BDZs são eficazes no tratamento do TAG, especialmente no controle de sintomas autonômicos, porém menos eficazes, ou até piorando os sintomas psíquicos, como irritação e preocupação. Dos poucos estudos controlados que comprovaram o benefício do uso de BDZs a longo prazo, observou-se que

essa medicação é, em geral, bem tolerada e apresenta rápida eficácia.

Alguns ECRs duplos-cegos, controlados por placebo, demonstraram a eficácia dos ISRSs e dos inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (ISRNs) para o TAG. Em dois estudos de oito semanas, a paroxetina em doses fixas (20-40 mg) ou flexíveis (20-50 mg/dia) levou a maior diminuição na ansiedade do que o grupo-placebo, com taxas de remissão de 68 e 47%, respectivamente. O escitalopram, um ISRS, também se mostrou eficaz em doses flexíveis (10-20 mg/dia), levando a melhora de 58% no grupo com TAG *versus* 38% no grupo-placebo. O ISRN venlafaxina XR, com doses fixas de 37,5 e 75 mg/dia e flexíveis de 75 a 225 mg/dia, provocou maior diminuição da ansiedade em comparação ao grupo-placebo.

Os BDZs são eficazes no tratamento do TAG, especialmente no controle de sintomas autonômicos, porém menos eficazes, ou até piorando os sintomas psíquicos, como irritação e preocupação.

Genética

A contribuição genética do TAG é menos substancial do que em outros transtornos de ansiedade. As evidências genéticas são apoiadas

pelo modelo de agregação familiar. Estudos mostraram que parentes de primeiro grau de pacientes com TAG apresentam taxas elevadas de transtornos de ansiedade e de humor. Um grupo de pesquisa evidenciou que 19,5% dos parentes de primeiro grau de pacientes com TAG desenvolveram o TAG *versus* 3,5% do grupo-controle, com risco relativo de 5,6, quando comparado a outros transtornos de ansiedade.

Um estudo com mais de 3 mil pares de gêmeos encontrou uma agregação mode-

A contribuição genética do TAG é menos substancial do que em outros transtornos de ansiedade.

rada do TAG, com similar herdabilidade em mulheres e homens no mesmo sexo ou em sexo oposto de pares (Hettema et al., 2001). Em outro estudo com 12 pares de gêmeos monozigóticos e 20 pares de gêmeos dizigóticos, nenhum dos monozigóticos e só um dos dizigóticos foi concordante para TAG. Outros autores constataram que 21,5% de 63 pares de gêmeos monozigóticos eram concordantes para o TAG, em comparação com 13,5% de 81 pares dizigóticos. Em geral, pesquisas com gêmeos estimam que o TAG tenha aproximadamente 30% de herdabilidade.

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O TEPT ocorre devido à exposição a um evento traumático, havendo revivência da experiência, esquiva, entorpecimento e excitabilidade aumentada. Estudos comunitários revelam uma prevalência durante a vida que varia de 1 a 14%.

O TEPT ocorre devido à exposição a um evento traumático, havendo revivência da experiência, esquiva, entorpecimento e excitabilidade aumentada. Estudos comunitários revelam uma prevalência durante a vida que varia de 1 a 14%.

Ainda que 50 a 90% da população possa ser exposta a eventos traumáticos na vida, a prevalência de TEPT é de cerca de 8%. Clinicamente, o TEPT é caracterizado por revivências do evento traumático (*flashbacks*, pesadelos), sintomas dissociativos e ativação psicomotora (hipervigilância, distúrbios do sono, dificuldades de concentração).

Modelo neuroanatômico

O hipocampo tem sido a principal estrutura investigada no TEPT, dado seu clássico envolvimento no processo da memória. A diminuição hipocampal devido à exposição a múltiplos estressores foi inicialmente

estudada em animais, sendo mais tarde confirmada em diversos estudos com pacientes com TEPT.

Outras regiões neuroanatômicas com relação funcional com sistemas subcorticais que regulam o medo, em particular a amígdala, também vêm sendo associadas ao TEPT. O envolvimento dessas regiões poderia explicar os múltiplos sintomas de ansiedade presentes no TEPT. Recentemente, uma maior atenção tem sido dada ao cíngulo anterior, estrutura relacionada ao medo condicionado, a qual poderia explicar a hiper-reatividade emocional e comportamental presente no TEPT.

O hipocampo tem sido a principal estrutura investigada no TEPT, dado seu clássico envolvimento no processo da memória.

Neuroimagem

Uma das técnicas de neuroimagem utilizadas para estudar o TEPT é a ERM, a qual é utilizada para mensurar metabólitos cerebrais *in vivo* e, assim, avaliar de forma indireta a viabilidade e atividade neuronal.

Uma recente metanálise dos estudos de EMS no TEPT encontrou evidências de redução das concentrações de N-acetil-aspartato (NAA) no hipocampo esquerdo de pacientes com TEPT, comparados a sujeitos saudáveis ou com história de exposição a eventos traumáticos, mas que não desenvolveram TEPT. No hipocampo direito, também se evidenciou diminuição da concentração de NAA, mas apenas na comparação do grupo TEPT e não TEPT. A relação NAA/fosfocreatina (Cr) também parece estar diminuída no cíngulo anterior ao se comparar um grupo TEPT com um grupo de sujeitos saudáveis. A redução de NAA pode refletir uma diminuição da viabilidade e da densidade neuronal nessas regiões.

Outro metabólito estudado foi a colina (Cho). Trata-se de um marcador que reflete o *turnover* da membrana celular e apresenta alta concentração de substância branca em função da presença de células da glia. A

relação Cho/Cr parece estar aumentada no cíngulo anterior no TEPT, mas os resultados ainda são inconclusivos. Esses dados podem sugerir uma desproporção entre substância branca e cinzenta, resultante de uma possível atrofia de substância cinzenta no TEPT, porém mais estudos são necessários.

Entre os estudos de neuroimagem estrutural, a diminuição do hipocampo é um achado frequente (Ferrari et al., 2008). Atualmente, outras estruturas têm recebido interesse na investigação da etiologia do TEPT, como a redução volumétrica do cíngulo anterior, apesar de alguns estudos divergirem em relação à lateralidade, e o córtex cingulado anterior, por sua relação com regiões envolvidas na ansiedade, como a amígdala e o *locus ceruleus*. Da mesma forma, alguns estudos apontam para uma redução volumétrica da ínsula, outra estrutura estreitamente relacionada à amígdala (Ferrari et al., 2008).

Sistemas neuroendócrinos

O eixo HHA é o principal sistema neuroendócrino de resposta ao estresse. O TEPT tem sido associado a alterações no funcionamento desse sistema.

O eixo HHA é o principal sistema neuroendócrino de resposta ao estresse. O TEPT tem sido associado a alterações no funcionamento desse sistema.

Sabe-se que, em eventos estressores agudos, existe uma ativação do eixo HHA, com consequente aumento das concentrações de cortisol. Todavia, os estudos com pacientes com TEPT parecem caminhar na contramão desses achados, com diminuição da concentração sanguínea e urinária do cortisol, quando comparado com controles saudáveis ou com outros diagnósticos. Apesar de ainda existirem controvérsias relativas a esses resultados, os pacientes com TEPT parecem apresentar hipoativação do eixo HHA e hiperativação simpática.

Neurotransmissores

Acredita-se que o sistema serotoninérgico está amplamente envolvido na manifestação de estresse e ansiedade, e respostas ao tratamento com ISRSs confirmam o envolvimento desse sistema na etiopatologia do TEPT. Um estudo avaliou o efeito da depleção aguda de triptofano, aminoácido

Acredita-se que o sistema serotoninérgico está amplamente envolvido na manifestação de estresse e ansiedade, e respostas ao tratamento com ISRSs confirmam o envolvimento desse sistema na etiopatologia do TEPT.

necessário para a produção de serotonina, em 10 voluntários com TEPT em remissão. Nesse estudo, os pacientes eram expostos aos elementos mais marcantes de suas experiências traumáticas e, em seguida, eram realizadas medidas psicofisiológicas. Os sintomas de reexperiências, evitação/dissociação e hipervigilância foram maiores na depleção aguda de triptofano se comparados com o *sham* da depleção de triptofano. Esses dados sugerem que a serotonina desempenha um importante papel na resposta de estresse, provavelmente por meio do aumento da disponibilidade sináptica de serotonina e da ligação aos receptores pré e pós-sinápticos.

Neurotransmissores e tratamento

Os ISRSs são as medicações mais estudadas no TEPT, mostrando-se efetivas em ensaios clínicos com até 12 semanas e na manutenção para pre-

Os ISRSs são as medicações mais estudadas no TEPT, mostrando-se efetivas em ensaios clínicos.

venção de recaídas no período entre 6 a 12 meses. No tratamento de pacientes com TEPT e depressão maior, foram encontra-

dos resultados mais satisfatórios em pacientes em uso de antidepressivos predominantemente serotoninérgicos (sertralina e fluoxetina) do que naqueles em uso dos predominantemente noradrenérgicos (nortriptilina e desipramina).

Estudos com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), sobretudo a fenelzina, são inconsistentes, assim como aqueles com antidepressivos tricíclicos. Os BDZs parecem diminuir sintomas de ansiedade, porém não atuam diretamente nos sintomas nucleares do TEPT, devendo, assim, ser usados como adjuvantes no tratamento.

Genética

Existem evidências para herdabilidade tanto de sintomas gerais do TEPT como para os sintomas específicos (*flashbacks* e revivências, evitação, hipervigilância, sintomas dissociativos).

Existem evidências para herdabilidade tanto de sintomas gerais do TEPT como para os sintomas específicos (*flashbacks* e revivências, evitação, hipervigilância, sintomas dissociativos). O TEPT parece apresentar herdabilidade moderada, com os fatores ge-

néticos explicando aproximadamente 28 a 36% da variação dos *clusters* de sintomas do TEPT e 38% dos sintomas gerais.

Modelos cognitivo-comportamentais de transtornos de ansiedade têm associado a aquisição do medo condicionado com o alelo curto 5-HTTLPR. Estudos com TEPT apontam para uma baixa expressão da variante desse gene.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

O TAS é o transtorno de ansiedade mais frequente e pode estar presente em até 16% da população. Seu quadro clínico é caracterizado por um medo excessivo de ser observado, avaliado negativamente ou humi-

lhado em situações sociais, em geral acompanhado de sintomas físicos e/ou evitação da situação temida.

Neuroimagem

A grande maioria dos estudos com RNMf e TAS aponta para uma ativação da amígdala em relação a um grupo-controle, mesmo utilizando diferentes paradigmas. Outras estruturas envolvidas no TAS nos estudos com RNMf são: ínsula, giro para-hipocampal e córtex cingulado anterior.

Em relação à utilização da técnica de ERM, os estudos apontam para uma diminuição da razão NAA/Cho e NAA/Cr nos gânglios da base. Além disso, um aumento dos níveis de glutamato (em relação à creatina) no cíngulo anterior em pacientes com TAS em comparação a controles saudáveis também foi relatado (Trzesniak et al., 2008).

Os primeiros estudos com PET mostraram aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) na região do complexo amigdalóide direito em indivíduos com TAS em comparação com controles, durante a fase de indução de ansiedade de uma tarefa de falar em público. Em relação às regiões corticais, houve diminuição do FSCr no grupo TAS e aumento no grupo-controle durante o falar em público na região orbitofrontal e na ínsula. Esses autores propõem que o aumento do FSCr no complexo amigdalóide

O TAS é o transtorno de ansiedade mais frequente e pode estar presente em até 16% da população. Seu quadro clínico é caracterizado por um medo excessivo de ser observado, avaliado negativamente ou humilhado em situações sociais, em geral acompanhado de sintomas físicos e/ou evitação da situação temida.

A grande maioria dos estudos com RNMf e TAS aponta para uma ativação da amígdala em relação a um grupo-controle, mesmo utilizando diferentes paradigmas.

e a diminuição na região cortical poderiam estar associados a uma desregulação emocional, com falha na inibição dos afetos negativos.

Estudos neuroendócrinos

O efeito da infusão de hormônio liberador da tireotrofina (TRH) em pacientes com TAS e com TP não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo-controle, com exceção de um aumento da pressão arterial média após um minuto de infusão de TRH.

Em relação à dosagem de cortisol urinário e ao teste de supressão de dexametasona, os estudos não encontraram diferenças significativas nos níveis urinários de cortisol dos sujeitos com fobia social e do grupo-controle. Os testes de supressão de dexametasona também falharam na procura de diferenças: tanto o nível de supressão quanto o cortisol sérico não diferiram do grupo-controle às 16 horas do dia seguinte ao teste. Evidências para uma alteração no eixo hormônio-liberador de GH-GH-fator GI-1 vêm dos estudos da resposta à clonidina e da observação de cães da raça pointer. Esses dados sugerem normalidade nos eixos neuroendócrinos hipotalâmicos-hipofisários.

Em um estudo que avaliou o efeito da mudança da posição supina para a ortostática em 14 pacientes com TAS, 20 com transtorno de pânico e 20 voluntários normais, os pacientes com TAS apresentaram níveis plasmáticos de noradrenalina maiores que os dos outros grupos, antes e depois de cinco minutos, e aumento absoluto e percentual dos níveis de noradrenalina idêntico aos outros grupos.

Neurotransmissores

Os dois principais sistemas envolvidos no TAS parecem ser o serotoninérgico e o dopaminérgico.

Os dois principais sistemas envolvidos no TAS parecem ser o serotoninérgico e o dopaminérgico. Um estudo de neuroi-

magem (PET) recente utilizou um marcador para investigar a ligação ao receptor 5-HT_{1A} e encontrou uma ligação significativamente menor ao receptor 5-HT_{1A} em regiões límbicas e paralímbicas (amígdala, núcleo dorsal da rafe, ínsula e cíngulo anterior) nos pacientes com TAS em comparação aos controles saudáveis. Esses achados apontam para um possível papel dos receptores 5-HT_{1A} na fisiopatologia do TAS.

De forma semelhante, estudos com SPECT buscaram avaliar o envolvimento dos receptores dopaminérgicos na neurobiologia do TAS (Freitas-Ferrari et al., 2010). Sítios de recaptação de dopamina marcadamente mais baixos foram encontrados em pacientes com TAS, se comparados a indivíduos saudáveis. Em outro estudo, da mesma forma, o potencial de ligação dos receptores D₂ no estriado foi significativamente menor no grupo com TAS do que no grupo-controle. Todavia, outros estudos falharam em reproduzir tais achados (Freitas-Ferrari et al., 2010).

Neurotransmissores e tratamento

As principais classes de medicamentos utilizadas para o tratamento do TAS, com eficácia comprovada em ECRs controlados por placebo e com perfil favorável de efeitos adversos, são os ISRSs e os IRSNs. Os IMAOs e os BDZs também apresentam forte evidência de eficácia, mas não são considerados medicações de primeira escolha nos algoritmos de tratamento, em função do perfil pouco favorável de efeitos adversos e do risco de abuso e dependência, respectivamente.

A eficácia dos ISRSs é evidenciada em muitos estudos. Em um ECR com sertralina, o uso desse antidepressivo em doses flexíveis entre 50 e 200 mg/dia mostrou-se eficaz em reduzir os sintomas fóbicos ansiosos após 12 semanas, com taxa de resposta de 55,6 versus 29% com o uso de placebo. Da mesma forma, em um estudo de 28 semanas utilizando um IRSN, a venlafaxina de liberação estendida demonstrou eficácia no TAS tanto em doses baixas

(75 mg/dia) como em doses maiores (150 e 225 mg/dia), com taxa de resposta e remissão de 58 e 31% dos pacientes, respectivamente. O grupo-placebo apresentou taxas de resposta e remissão inferiores, de 33 e 16%, respectivamente.

Em relação às outras medicações, a fenelzina (IMAO irreversível) mostrou-se eficaz no TAS, enquanto os estudos com moclobemida (IMAO reversível) apresentaram resultados conflitantes na literatura. Recentemente, nosso grupo relatou a eficácia da agomelatina em um caso de TAS refratário a outras classes medicamentosas.

Estudos com BDZs demonstraram a eficácia dessa classe, possivelmente por sua ação em receptores gabaérgicos e inibição dos sintomas ansiosos.

Genética

Os fatores genéticos parecem exercer papel importante no desenvolvimento do TAS. A frequência de TAS é maior em parentes de primeiro grau de sujeitos com o transtorno do que em controles saudáveis.

Os fatores genéticos parecem exercer papel importante no desenvolvimento do TAS. A frequência de TAS é maior em parentes de primeiro grau de sujeitos com o transtorno do que em controles saudáveis (16 *versus* 5%). Além disso, a transmissão familiar pa-

rece ser três vezes maior no TAS generalizado do que no TAS circunscrito.

Em relação aos estudos com gêmeos, existe maior taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos (24%) em comparação com dizigóticos (15%). Estima-se que a herdabilidade seja de 0,65. Alguns estudos têm avaliado características relacionadas ao TAS, como comportamento inibido e medo da avaliação negativa. Em uma amostra de adultos, foi encontrada uma herdabilidade de 0,48 para o medo de avaliação negativa.

Poucos genes vêm sendo associados a fobias, embora uma associação com o

COMT (MAO-A) e o transportador de dopamina (DAT1) tenha sido citada. Outra hipótese seria uma associação entre traços de ansiedade e de genes responsáveis pelo transporte de 5-HT.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

O TOC é caracterizado pela presença de pensamentos obsessivos/intrusivos, comportamentos compulsivos ou ambos. Segundo o National Comorbidity Survey Replication, a prevalência de TOC na vida é de 2,3% e, nos últimos 12 meses, de 1,2% (Kessler et al., 2005). Apesar da prevalência relativamente baixa, mais de um quarto das pessoas relatou apresentar experiências obsessivas/compulsivas alguma vez na vida.

O TOC é caracterizado pela presença de pensamentos obsessivos/intrusivos, comportamentos compulsivos ou ambos. Segundo o National Comorbidity Survey Replication, a prevalência de TOC na vida é de 2,3% e, nos últimos 12 meses, de 1,2% (Kessler et al., 2005).

Modelo neuroanatômico

Os principais modelos neuroanatômicos propostos para o TOC apontam para o envolvimento de estruturas corticais e subcorticais e seus circuitos.

O envolvimento do córtex orbitofrontal, do cíngulo anterior, dos gânglios da base e do tálamo é sustentado pelo conhecido papel dos circuitos orbitofrontal-subcortical no processamento de informações responsáveis pelo iní-

Os principais modelos neuroanatômicos propostos para o TOC apontam para o envolvimento de estruturas corticais e subcorticais e seus circuitos.

cio de repostas comportamentais que necessitam da consciência apenas de modo breve. Classicamente, esse circuito consiste em uma via direta e uma indireta, de forma que, no TOC, poderia existir uma hiperativação desta via.

Neuroimagem

Um grande número de estudos na área de neuroimagem vem sendo realizado em pacientes com TOC.

Os principais modelos postulam alterações envolvendo, sobretudo, o circuito orbitofrontal-estriado-talâmico.

Um grande número de estudos na área de neuroimagem vem sendo realizado em pacientes com TOC, buscando propor novas hipóteses etiológicas para esse transtorno de ansiedade (Van Den Heuvel et al., 2005). Os principais modelos postulam alterações envolvendo, sobretudo, o circuito

orbitofrontal-estriado-talâmico.

Estudos de neuroimagem estrutural encontraram redução volumétrica do córtex orbitofrontal, bilateral ou somente à esquerda, apesar de alguns estudos terem falhado em reproduzir tais achados (Ferrari et al., 2008). Em estudos com população infantil que não havia recebido tratamento, um menor volume do globo pálido e um maior volume do córtex cingulado anterior foram encontrados, assim como um aumento da hipófise. Outros achados incluem: menor volume do hipocampo e da amígdala, aumento do cíngulo anterior e deformidades talâmicas.

Um estudo com SPECT sugeriu menor disponibilidade de receptores D2 no estriado. Dois estudos de RNMF demonstraram diminuição da ativação no córtex orbitofrontal, no tálamo e nos gânglios da base. Uma metanálise sumarizou os estudos com as técnicas PET e SPECT em pacientes com TOC e reforçou os achados anteriores, enfatizando as regiões do giro orbital e a cabeça do núcleo caudado.

Sistemas neuroendócrinos

A arginina vasopressina (ArgV) é um neuropeptídeo hormonal secretado pelo lobo posterior da hipófise. Sabe-se que neurônios nos núcleos supraquiasmático e paraventricular contendo ArgV projetam-se para áreas límbicas, como o hipocampo e o núcleo ventral da amígdala. A observação de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com diabetes insípido, nos quais os níveis de ArgV estão aumentados, sugeriram uma possível relação entre a ArgV e o TOC. Estudos mostrando a associação entre ArgV e reforçamento de componentes da memória como aquisição, manutenção e recordação e comportamentos de *grooming* destacaram ainda mais essa relação.

Comparados a controles saudáveis, pacientes com TOC demonstram níveis aumentados de ArgV no LCS. A interação entre 5-HT e ArgV também foi descrita, e, possivelmente, a 5-HT age estimulando a liberação de ArgV. Sabe-se que vias originadas no núcleo dorsal da rafe com direção ao hipocampo e à amígdala são essenciais para os efeitos da ArgV na memória.

A ocitocina, outro neuropeptídeo produzido na hipófise, apresenta uma ação de atenuar a consolidação da memória e da recordação. Além disso, parece facilitar a extinção da resposta ativa de esquiva e atenuar o comportamento passivo de esquiva. Em estudos com ratos, a administração central de ocitocina aumentou o comportamento de *grooming*.

O CRF e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) também foram estudados, mas os resultados obtidos em estudos com pacientes com TOC foram inconsistentes.

Neurotransmissores

A melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos com o uso de ISRSs aponta o envolvimento do sistema serotoninérgico na fisiopatologia do TOC. Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} têm sido considerados os mais im-

A melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos com o uso de ISRSs aponta o envolvimento do sistema serotoninérgico na fisiopatologia do TOC.

portantes receptores implicados no TOC. A ativação do receptor 5-HT_{2C} parece induzir o comportamento de *grooming* em ratos, além de ter sido relatado que o uso de metaclofenilpiperazina (m-CPP), que estimula o receptor 5-HT_{2C}, exacerba os sintomas obsessivos.

Apesar da eficácia dos ISRSs, cerca de 40 a 60% dos pacientes com TOC não respondem de modo adequado ao tratamento, o que tem despertado interesse para outras vias envolvidas na etiologia do TOC. Recentemente, uma atenção especial vem sendo dada ao sistema glutamatérgico, e investigações com ERM têm relatado evidências de níveis elevados de glutamato em diversas regiões do cérebro.

Apesar da eficácia dos ISRSs, cerca de 40 a 60% dos pacientes com TOC não respondem de modo adequado ao tratamento

Apesar da eficácia dos ISRSs, cerca de 40 a 60% dos pacientes com TOC não respondem de modo adequado ao tratamento, o que tem despertado interesse para outras vias envolvidas na etiologia do TOC. Recentemente, uma atenção especial vem sendo dada ao sistema glutamatérgico, e investigações com ERM têm relatado evidências de níveis elevados de glutamato em diversas regiões do cérebro.

Apesar de a maioria dos pacientes com TOC manifestar um curso crônico, os ensaios clínicos com ISRSs e clomipramina, um antidepressivo tricíclico com ação predominantemente serotoninérgica, mostraram uma superioridade desses agentes sobre o placebo. Em relação a antidepressivos com outros mecanismos de ação, a venlafaxina mostrou-se efetiva sobretudo em estudos comparativos com medicações ativas, e a mirtazapina foi efetiva em um estudo aberto.

Neurotransmissores e tratamento

Estudos com antipsicóticos apresentaram resultados controversos. A potencialização com risperidona parece mostrar benefícios. A clozapina apresenta efeito duplo, podendo tanto melhorar como exacerbar os sintomas obsessivos e compulsivos.

Estudos com antipsicóticos apresentaram resultados controversos. A potencialização com risperidona parece mostrar benefícios. A clozapina apresenta efeito duplo, podendo tanto melhorar como exacerbar os sintomas obsessivos e compulsivos.

Da mesma forma, fármacos que atuam no sistema opioide, como a naloxona e o tramadol, apresentaram resultados contraditórios.

Um estudo aberto com minociclina, um antibiótico que atua na via glutamatérgica, sugeriu uma melhora em pacientes com TOC de início precoce, mas não de início tardio, apontando para diferenças entre as duas formas de apresentação.

Genética

Estudos de agregação familiar têm confirmado o envolvimento genético no TOC. Parentes em primeiro grau de pacientes com TOC apresentam mais obsessões e compulsões, com maiores evidências para obsessões, quando comparado com parentes de controles (11,7 *versus* 2,7%).

Quanto aos estudos com gêmeos, a herdabilidade de sintomas obsessivos e compulsivos em crianças variou de 45 a 65%. Estudos com adultos encontraram resultados de herdabilidade mais discretos (entre 27 e 47%).

Análises de segregação têm sido usadas para avaliar alguns subtipos de TOC, por exemplo: grupos com predominância de sintomas de simetria e ordem, grupos com comorbidade com transtornos da alimentação, grupos com início precoce e grupos com associação de tiques. Os principais resultados têm apontado para genes principais envolvidos com influência familiar residual poligênica.

Até o momento, os principais genes envolvidos no TOC são 22q11, DAT, DRD4, COMT, SERT e SLC1A1. Outros genes relacionados aos sistemas serotoninérgico, glutamatérgico e opioide também estão sendo estudados. Do mesmo modo, estudos do genoma sugeriram *linkage* nos cromossomos 9q24 e 3q27-28.

Estudos de agregação familiar têm confirmado o envolvimento genético no TOC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo visou realizar uma atualização sobre os vários aspectos do desenvolvimento da neurobiologia dos transtornos de ansiedade até o momento. Não é difícil perceber que várias hipóteses tentam explicar os achados, formulando teorias que vão se integrando. A base de conhecimento sobre os transtornos de ansiedade vem se fortalecendo e, certamente, avançará de modo consistente nos próximos anos, por meio de novas pesquisas com neurotransmissores, genética, sistema neuroendócrino e neuroimagem. Esses estudos ajudarão a melhor compreender os tratamentos, ao mesmo tempo em que permitirão a abertura de novas abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, v. 325, n. 7374, p. 1212-1213, 2002.
- BERTOLINO, A.; BLASI, G. The genetics of schizophrenia. *Neuroscience*, v. 164, n. 1, p. 288-299, 2009.
- BYSTRITSKY, A. et al. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*, v. 12, p. 3953-3957, 2001.
- CASPI, A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 10, p. 1117-1127, 2005.
- CHAVES, C. et al. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 42, n. 11, p. 1002-1014, 2009.
- CORTESE, B. M.; PHAN, K. L. The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectrums*, v. 10, p. 820-830, 2005.
- DE BELLIS, M. D. et al. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, v. 51, p. 553-562, 2002.
- DEAKIN, J. F.; SIMPSON, M. D. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. *Journal of Psychiatric Research*, v. 31, n. 2, p. 277-295, 1997.
- ENGEL, K. et al. Neuroimaging in anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, v. 116, p. 703-716, 2009.
- FERRARI, M. C. et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 3, p. 251-264, 2008.
- FREITAS-FERRARI, M. C. et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 34, n. 4, p. 565-580, 2010.
- FUSAR-POLI, P. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 31, n. 4, p. 465-484, 2007.
- GORMAN, J. M. et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 4, p. 493-505, 2000.
- HALLAK, J. E. et al. Total agenesis of the corpus callosum in a patient with childhood-onset schizophrenia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 65, n. 4B, p. 1216-1219, 2007.
- HETTEMA, J. M. et al. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 158, p. 1568-1578, 2001.
- INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 187-193, 2010.
- KAPUR, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, v. 160, n. 1, p. 13-23, 2003.
- KARAYIORGOU, M.; SIMON, T. J.; GOGOS, J. A. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 11, n. 6, p. 402-416, 2010.
- KENT, J. M. et al. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biological Psychiatry*, v. 52, p. 1008-1030, 2002.
- KESSLER, R. C. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Archives of General Psychiatry*, v. 62, n. 6, p. 617-627, 2005.

- LARUELLE, M. et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, n. 17, p. 9235-9240, 1996.
- LEE, Y. S. et al. Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, v. 40, p. 528-534, 2006.
- LIEBERMAN, J. A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, v. 46, n. 6, p. 729-739, 1999.
- MADDOCK, R. J. et al. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport*, v. 14, n. 3, p. 325-328, 2003.
- MARON, E. et al. SPECT imaging of serotonin transporter binding in patients with generalized anxiety disorder. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, v. 254, p. 392-396, 2004.
- MEYER-LINDENBERG, A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 194-202, 2010.
- MIYAMOTO, S. et al. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, v. 3, n. 1, p. 27-39, 2003.
- MORRISON, P. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia. *Current Biology*, v. 15, n. 24, p. R980-R984, 2005.
- MURRAY, R. M.; LAPPIN, J.; DI FORTI, M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 18, p. 129-134, 2008.
- NEMEROFF, C. B. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 37, p. 133-146, 2003.
- NUTT, D. J. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 62, n. 11, p. 22-27, 2001.
- ROSS, C. A. et al. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, v. 52, n. 1, p. 139-153, 2006.
- SHENTON, M. E.; WHITFORD, T. J.; KUBICKI, M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 317-332, 2010.
- SMOLLER, J. W. et al. The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics*, v. 148, p. 118-126, 2008.
- STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 115, n. 1, p. 4-11, 2007.
- STEEN, R. G.; HAMER, R. M.; LIEBERMAN, J. A. Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 11, p. 1949-1962, 2005.
- TRZESNIAK, C. et al. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, v. 20, n. 2, p. 56-71, 2008.
- VALENÇA, A. M. et al. Early carbon dioxide challenge test may predict clinical response in panic disorder. *Psychiatry Research*, v. 112, p. 269-272, 2002.
- VALENÇA, A. M. et al. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 409-415, 2010.
- VAN DEN HEUVEL, O. A. et al. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, v. 62, p. 922-933, 2005.
- VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B. P. The environment and schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 203-212, 2010.
- WHALEN, P. J. et al. A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, v. 63, n. 9, p. 858-863, 2008.

Transtornos do humor são condições neurológicas complexas. Para os transtornos unipolares – depressão maior e transtorno distímico –, a alteração do humor segue um dos polos do espectro afetivo. Para as condições bipolares – transtorno bipolar tipo I, transtorno bipolar tipo II e transtorno ciclotímico –, as alterações do humor atingem os dois polos do espectro, envolvendo tanto episódios de depressão quanto de mania.

Os transtornos do humor são, de forma geral, muito comuns. Evidências apontam para uma prevalência da depressão maior de cerca de 10 a 25% para mulheres e de 5 a 12% para homens, enquanto a prevalência do transtorno bipolar é de cerca de 1,5%, afetando igualmente homens e mulheres. Trata-se de condições crônicas que causam prejuízos funcionais significativos, justificando a importância do estudo de sua neurobiologia para um melhor entendimento e para o desenvolvimento de terapias novas e mais eficazes.

Diversos estudos independentes têm sugerido que a neurobiologia dos transtornos do humor é complexa e envolve múltiplos sistemas. Os mecanismos implicados em sua fisiopatologia englobam tanto fatores genéticos, que conferem suscetibilidade, alterações neuroquímicas, disfunção em circuitos cerebrais, desregulação no processamento de informações e cognições negativas, como fontes ambientais de estressores precipitantes.

Neste capítulo, serão discutidos aspectos clínicos dos transtornos do humor, suas bases genéticas, seus neurotransmissores e as vias de sinalização intracelulares envolvidas.

ASPECTOS CLÍNICOS

Os transtornos do humor estão entre as principais causas de prejuízo funcional e de suicídio. Com base em suas sintomatologias e em seus padrões de transmissão familiar, esses transtornos são divididos em duas grandes categorias. Indivíduos com depressão unipolar apresentam apenas episódios de depressão, enquanto aqueles com transtorno bipolar têm pelo menos um episódio de mania, mas, comumente, passam por múltiplos episódios de mania e depressão durante o curso da doença.

Os episódios depressivos são caracterizados por humor triste, falta de interesse e anedonia, acompanhados por alterações de sono, apetite, energia, libido e motivação. Outras características podem incluir retardo psicomotor ou agitação e alterações de pensamento, como sentimentos de culpa, desesperança e ideação suicida. Os sinais e sintomas de depressão são os mesmos, independentemente do diagnóstico, se no contexto de uma depressão unipolar ou de um transtorno bipolar.

Já os episódios maníacos são caracterizados por euforia ou irritabilidade, aumento de energia e diminuição da necessidade de sono. Os pacientes com frequência tornam-se intrusivos, hipersexualizados e impulsivos, com autoestima elevada, a qual pode ser delirante. Cognitivamente, tornam-se distraídos, com discurso acelerado e pressão de fala. Sintomas psicóticos também são comuns.

Em geral, os transtornos do humor são caracterizados por um curso episódico, apesar de muitos casos tornarem-se crônicos. Classicamente diferenciado da esquizofre-

Em geral, os transtornos do humor são caracterizados por um curso episódico, apesar de muitos casos tornarem-se crônicos.

nia por apresentar recuperação interepisódica em contraste com uma deterioração progressiva e crônica, hoje em dia, o transtorno bipolar tem recebido atenção especial por também estar associado a significativa deterioração cognitiva e funcional à medida que progride. Esse fato tem intensificado os esforços para diagnóstico e tratamento precoces, enfatizando a ideia de *neuroproteção* promovida pelos tratamentos farmacológicos e diminuindo as chances de recorrência e, conseqüentemente, de deterioração.

O diagnóstico dos diferentes transtornos do humor é baseado nos critérios do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quarta edição (DSM-IV; American Psychiatry Association, 1994) (Fig. 12.1). Os critérios diagnósticos do DSM-IV apresentam grande confiabilidade; no entanto, a valida-

de desses construtos é questionável quanto à representação de mecanismos fisiopatológicos distintos.

GENÉTICA

Os fatores genéticos representam papéis importantes no desenvolvimento dos transtornos do humor. Estes apresentam características de herança genética quantitativa, ou seja, uma gravidade gradual de sintomas e não um fenótipo dicotômico, com a simples presença ou ausência do transtorno. Por causa de seus fenótipos contínuos de apresentação, os transtornos do humor possuem um padrão de trans-

Por causa de seus fenótipos contínuos de apresentação, os transtornos do humor possuem um padrão de transmissão de herança não mendeliana e, em geral, ocorrem em famílias com um modo de herança complexo.

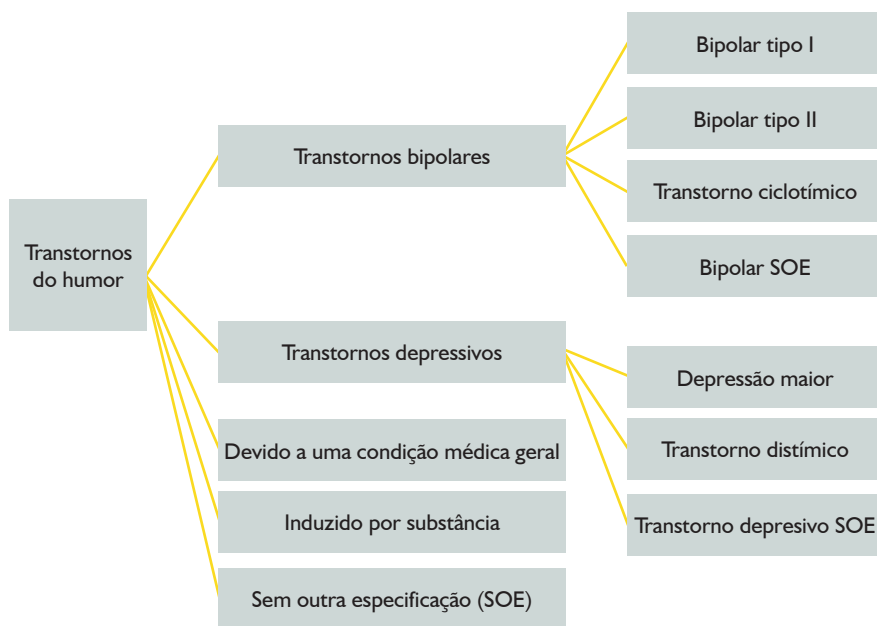


FIGURA 12.1

Transtornos do humor segundo o DSM-IV.

missão de herança não mendeliana e, em geral, ocorrem em famílias com um modo de herança complexo (provavelmente multifatorial poligênico, resultante da interação de múltiplos genes de vulnerabilidade com o ambiente). De acordo com estudos com gêmeos monozigóticos e dizigóticos, cerca de 65 a 80% do risco de desenvolvimento do transtorno bipolar é atribuível a fatores genéticos (Berretini, 2002). Além disso, há um aumento significativo no risco de desenvolvimento do transtorno bipolar ao longo da vida em parentes de primeiro grau de probandos bipolares (Craddock; Jones, 1999).

Os estudos de genética quantitativa (que avaliam a herdabilidade de doenças) incluem estudos com gêmeos, com familiares e de adoção. Os primeiros estudos genéticos sobre transtornos do humor foram realizados há cerca de 70 anos e avaliaram a concordância entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) (Luxenberger, 1930; Rosanoff; Handy; Plesset, 1935). Esses estudos evidenciam que problemas de humor são 2 a 3 vezes maiores em gêmeos MZ que em DZ, reforçando a hipótese de que há um componente genético nessas enfermidades. Além disso, os resultados permitem inferir uma herdabilidade de cerca de 40% na depressão unipolar e de 70% no transtorno do humor bipolar.

No caso de estudos familiares, alguns trabalhos documentaram que os transtornos do humor se agregam em famílias. O risco de recorrência para o transtorno bipolar em parentes de primeiro grau de pacientes com o transtorno é de aproximadamente 9% (Smoller; Finn, 2003), quase 10 vezes maior do que para a população em geral. Parentes de probandos bipolares também apresentam um risco aumentado (cerca de três vezes) de desenvolver depressão unipolar, se comparados a parentes de controles não afetados. De fato, em razão de a taxa basal da depressão maior ser maior do que a do transtorno bipolar, parentes de indivíduos com transtorno bipolar são mais propensos a desenvolver depressão maior do que transtorno bipolar (Smoller; Finn, 2003).

A natureza familiar desses transtornos não pode, por si só, estabelecer a contribuição dos genes em sua patogênese, visto que tanto os genes como o ambiente podem causar a agregação familiar. Além dos estudos com gêmeos, os estudos de adoção representam uma nova alternativa a essa limitação, distinguindo influências genéticas e ambientais. Nesse caso, o indivíduo adotado compartilha o ambiente de criação sem compartilhar os genes com os outros membros da família. De forma geral, os estudos de adoção não geraram fortes evidências de efeitos genéticos para a depressão unipolar, embora pequenos tamanhos de amostra e poderes limitados desses estudos possam ter contribuído para os achados não conclusivos.

Já que a concordância em gêmeos MZ não é 100%, os genes não podem ser as causas “suficientes” para os transtornos do humor, embora sejam “necessários”. Não existem mutações em genes únicos que levem a esses transtornos, mas há fatores genéticos que aumentam o risco de seu desenvolvimento. Os estudos de genética molecular (que buscam regiões específicas do genoma associadas aos transtornos) incluem estudos de ligação e estudos de associação.

Os estudos de ligação avaliam a localização de genes vulneráveis por meio da análise de fragmentos de cromossomos herdados junto com a doença. Um marcador genético é ligado à doença se este for mais prevalente entre indivíduos afetados do que em membros familiares não afetados. Esse tipo de abordagem tem apresentado sucesso em determinar as causas genéticas de doenças mendelianas, mas seu êxito na genética psiquiátrica tem sido limitado. Como resultado, os esforços têm se voltado para os chamados estudos de associação, que examinam se a variação específica de um

Não existem mutações em genes únicos que levem a esses transtornos, mas há fatores genéticos que aumentam o risco de seu desenvolvimento.

gene está associada à doença. Esses estudos representam um método mais preciso para identificar a localização exata de marcadores genéticos e são mais eficazes em detectar genes de efeitos modestos.

Entre os vários genes já estudados, muitos se tornaram candidatos por seus papéis centrais em vias de neurotransmissão, como a dopamina, a serotonina e o glutamato. Vários genes já foram associados com o transtorno bipolar em amostras independentes ou metanálises, incluindo DISC1, transportador de dopamina (SLC6A3), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), receptor de glutamato NMDA, subunidade 2B (GRIN2B), ativador de d-aminoácido oxidase (DAOA), receptores ativados de proliferador de peroxissomo (PPARD), neuregulina 1 (NRG1), transportador 5-HT (SLC6A4), triptofano hidroxilase-2 (TPH2) e catecol-O-metiltransferase (COMT). Os genes associados à depressão unipolar incluem o transportador de serotonina (5-HTT e 5-HTR2A), o BDNF e o TPH2, entre outros.

Uma abordagem mais recente nos estudos genéticos em psiquiatria é a utilização de fenótipos intermediários, chamados de endofenótipos. Endofenótipos são características neurofisiológicas, bioquímicas, endocrinológicas, neuroanatômicas ou neuropsicológicas herdadas que constituem os diferentes diagnósticos psiquiátricos. A hipótese levantada por esse tipo de abordagem é a de que seria mais fácil identificar genes associados a diferentes endofenótipos do que a diagnósticos propriamente ditos.

No entanto, a principal mudança conceitual em estudos genéticos foi a investigação da interação entre gene e ambiente. Essa abordagem assume que doenças psiquiátricas são causadas por fatores ambientais e que genes influenciariam a suscetibilidade a esses fatores. Um dos estudos que melhor ilustra essa abordagem avaliou um polimorfismo funcional na região promotora do gene transportador de serotonina (5-HTT) como moderador da influência de eventos vitais estressores sobre a depressão. Indivíduos com uma ou duas cópias do alelo curto do 5-HTT apre-

sentaram mais sintomas depressivos, diagnóstico de depressão e suicídio decorrentes de eventos estressores do que indivíduos com duas cópias do alelo longo (Caspi et al., 2003).

NEUROTRANSMISSORES

Um foco substancial de pesquisa tem sido as alterações em sistemas monoaminérgicos causadas pela eficácia de medicações antidepressivas que têm como alvo neurotransmissores como a noradrenalina, a serotonina e, menos comum, a dopamina. Apesar de reconhecido que tais tratamentos farmacológicos afetam sinapses não relacionadas à fisiopatologia da depressão ou da mania, um grande número de estudos examinou, entre outras coisas, o *turnover* de monoaminas e os receptores de monoaminas em células de sangue periférico, além dos efeitos neuroendócrinos e comportamentais de diferentes desafios farmacológicos, como a depleção de sistemas monoaminérgicos específicos.

Níveis sinápticos alterados de neurotransmissores, como serotonina ou catecolaminas, têm uma influência marcante no comportamento. No entanto, suas ações devem ser examinadas no contexto adequado. Do ponto de vista histórico, hipóteses ligando os transtornos do humor aos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico eram relativamente simplistas, baseando-se não na anatomia e na fisiologia desses sistemas, mas apenas em observações farmacológicas. Por exemplo, a observação de que muitos pacientes em uso da medicação antidepressiva reserpina desenvolviam uma síndrome depressiva; concomitantemente, foi descoberto que a reserpina depletava neurônios de noradrenalina, serotonina e dopamina. Da mesma forma, estudos com os primeiros antidepressivos revelaram que eles influenciavam de modo direto monoaminas (p. ex., os inibidores da MAO diminuem o metabolismo de monoaminas neurotransmissoras). Assim, foi proposto que, por estar localizada em certos terminais pré-sinápticos, a inibição da MAO prolonga a permanência de

monoaminas no citoplasma pré-sináptico e, como consequência, aumenta a quantidade disponível desses transmissores. De forma semelhante, foi descoberto que a imipramina e outros antidepressivos tricíclicos inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina, o que levou à conclusão de que a ação dessas medicações se dava pelo aumento da quantidade desses neurotransmissores nas sinapses.

Essas observações farmacológicas levaram a uma hipótese simples: a depressão é o resultado de transmissões sinápticas disfuncionais, e antidepressivos clinicamente eficazes funcionam por aumentar a disponibilidade de monoaminas. No entanto, tal hipótese não pode explicar a observação de que são necessárias semanas de tratamento com antidepressivos antes de a eficácia clínica se tornar aparente, apesar do fato de os mecanismos de ação desses agentes serem imediatos. Esse atraso do efeito terapêutico levou a investigações quanto a adaptações de longo prazo do funcionamento cerebral às ações das medicações.

As principais ideias atuais são de que o aumento de concentrações de monoaminas cause mudanças adaptativas em neurônios-alvo. Uma das principais teorias é que essas mudanças ocorrem por alteração de vias de sinalização intracelular, levando a fosforilação de proteínas e alteração de expressão gênica.

Certos medicamentos antidepressivos têm se mostrado eficazes para uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos da alimentação e dor crônica. Assim, serotonina e noradrenalina não estão associadas apenas a depressão, e, aparentemente, a modulação dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico pode resultar em efeitos paliativos sobre diversos mecanismos fisiopatológicos.

No caso da mania, a principal hipótese envolvendo neurotransmissores é a desregulação dopaminérgica, com diferentes estudos sugerindo que o aumento dos níveis de dopamina nas sinapses mediará os sin-

tomias maníacas e que a redução da transmissão dopaminérgica por meio da redução da síntese de dopamina ou do bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 seria o mecanismo associado a efeitos antimaníacos.

De forma geral, a hipótese monoaminérgica dos transtornos do humor evoluiu de forma considerável nas últimas décadas e contribuiu para o entendimento dos mecanismos celulares envolvidos nesses transtornos, bem como para a aplicação desse conhecimento na psicofarmacologia atual.

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

Evidências sugerem que vias de sinalização intracelular representam papéis fundamentais na disfunção de múltiplos sistemas de neurotransmissores e processos fisiológicos nos transtornos do humor. Redes complexas de sinalização estão envolvidas na regulação de diversas funções, como o humor, o apetite e o estado de alerta, e, além disso, diferentes vias são alvo dos mais eficazes tratamentos farmacológicos nos transtornos do humor.

Os multicomponentes das vias de sinalização celular interagem em vários níveis, formando redes de sinalização complexas que permitem à célula receber, processar e responder a diferentes informações. As vias de sinalização envolvidas na patogênese da depressão maior e do transtorno bipolar são ativadas principalmente pela serotonina, pela noradrenalina, pela dopamina, pelo glutamato e pelo ácido γ -aminobutírico (GABA), isto é, elas são conectadas a processos nos sistemas da adenilato ciclase e do fosfoinositídeo, ativando, também, mudanças nas concentrações iônicas intracelu-

Redes complexas de sinalização estão envolvidas na regulação de diversas funções, como o humor, o apetite e o estado de alerta, e, além disso, diferentes vias são alvo dos mais eficazes tratamentos farmacológicos nos transtornos do humor.

lares. Os efeitos clínicos dos antidepressivos são, obviamente, causados por suas habilidades de induzir mudanças adaptativas na neurotransmissão, sobretudo na serotonérgica e na noradrenérgica. No entanto, as mudanças nos níveis desses neurotransmissores não são suficientes para explicar a origem dos transtornos do humor ou o mecanismo de ação dos antidepressivos e dos estabilizadores do humor. Acredita-se que os responsáveis pelos efeitos terapêuticos finais sejam os processos intracelulares que levam à ativação do fator de transcrição, chamado proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMPc (CREB), e, conseqüentemente do aumento na expressão gênica do BDNF e do seu receptor tirosina quinase B (TrkB).

As principais vias de sinalização intracelulares são: adenilato ciclase, guanilato

ciclase, fosfoinositídeo, induzida por cálcio, via da Wnt e tirosina quinase.

Via da adenilato ciclase

Neurotransmissores e outros agonistas podem se ligar a sítios específicos em receptores acoplados à proteína G (GPCRs). As proteínas G regulam a atividade da enzima de membrana adenilato ciclase (AC), que, quando ativada, catalisa a conversão de ATP em AMPc. O AMPc, por sua vez, ativa quinases dependentes de AMPc (PKA), as quais fosforilam e ativam mensageiros *downstream* (entre os quais, o fator de transcrição CREB) (Fig. 12.2A). Uma série de evidências independentes sugere anormalidades na cascata de sinalização, via proteínas G,

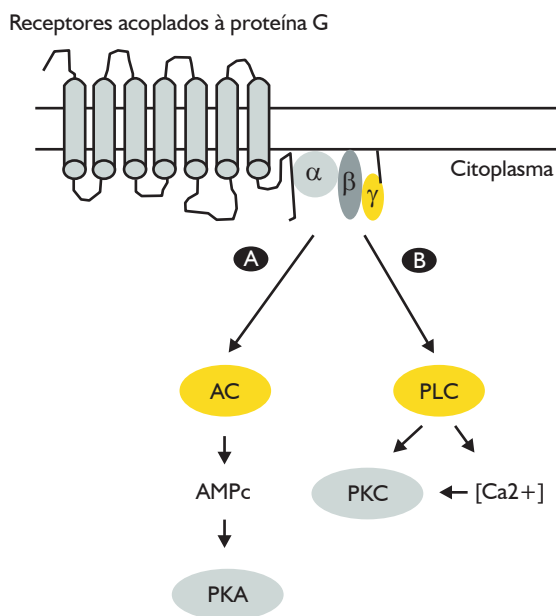


FIGURA 12.2

Vias de sinalização ativadas por receptores acoplados à proteína G. Receptores acoplados à proteína G são proteínas com sete domínios transmembrana ativadas por ligantes específicos. Os receptores ativados iniciam uma cascata de eventos que leva à amplificação do sinal original. Primeiro, o receptor ativa uma proteína G heterotrimérica consistindo de subunidades α , β e γ . Proteínas G podem ativar adenilato ciclase (AC) (A) para gerar monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ou fosfolipase C (PLC) (B) para liberar cálcio intracelular. O AMPc pode ativar a proteína quinase A (PKA), enquanto a PLC ou o cálcio intracelular podem ativar a proteína quinase C (PKC). Fonte: Adaptada de Townsend e colaboradores (2007).

nos transtornos do humor. Estudos cerebrais *post mortem* sugerem níveis aumentados de proteína G estimulatória (*Gas*), acompanhados de aumento na atividade de AC no transtorno bipolar, o que corrobora os resultados mostrando um aumento na ligação de [³⁵S]GTPγS a subunidades $G\alpha$ no córtex pré-frontal de pacientes com o transtorno.

Via da guanilato ciclase

A enzima guanilato ciclase (GC) catalisa a produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) a partir de GTP. As GCs ocorrem tanto no citosol como associadas a membranas. A forma ligada à membrana é ativada por hormônios peptídeos, enquanto a forma solúvel é um receptor para o óxido nítrico (NO), que pode ser produzido em resposta ao aumento nos níveis intracelulares de cálcio. As principais funções da GC no sistema nervoso central incluem a modulação da atividade simpática, a inibição da secreção de arginina vasopressina e efeitos nas regiões cerebrais reguladoras de pressão/volume sanguíneo.

Via do fosfoinosítídeo

Essa via inclui a ativação de fosfoinosítídeo fosfolipase C (PLC), que participa do metabolismo do fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) e na via de sinalização de lipídeos de uma maneira dependente de cálcio. As PLCs localizam-se nas membranas plasmáticas e catalisam a produção de diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato (IP₃) e cálcio. O DAG permanece localizado na membrana plasmática e permite a ativação das proteínas quinase C (PKCs) (ver Fig. 12.2B).

O interesse nessa via surgiu a partir das observações de que o estabilizador do humor lítio reduz os níveis cerebrais de inositol. Estudos posteriores mostraram que pacientes em episódio de mania apresentam níveis significativamente maiores de PIP₂ na membrana de plaquetas, o que já foi replicado em pacientes sem uso de medi-

cação. Além disso, estudos *post mortem* em pacientes com transtorno bipolar revelaram níveis reduzidos de inositol livre no córtex pré-frontal, assim como um *turnover* de IP induzido por agonista reduzido no córtex occipital.

Via de sinalização induzida por cálcio

O cálcio pode atuar como segundo ou terceiro mensageiro e tem seus níveis aumentados tanto após a ativação de receptores conectados com o sistema fosfoinosítídeo como em resposta à abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. A liberação de Ca^{2+} dos seus estoques intracelulares no retículo endoplasmático pela ativação dos receptores de IP₃ é fundamental para a sinalização do Ca^{2+} nas células. O aumento nos níveis citoplasmáticos de Ca^{2+} leva à ativação de uma série de enzimas, incluindo a calmodulina e, posteriormente, calcineurina e quinase dependente de calmodulina (CAMK). Uma série de estudos tem mostrado elevação nos níveis intracelulares de cálcio em plaquetas, linfócitos e neutrófilos de pacientes com transtorno bipolar.

Via da Wnt

A via canônica da Wnt descreve uma série de eventos que ocorrem quando as glicoproteínas Wnt se ligam ao receptor transmembrana da família Frizzled (WntR) (Fig. 12.3). O sinal é transferido para a proteína citosólica Dishevelled (Dsh), que aumenta a fosforilação da glicogênio sintase quinase 3β (GSK3β). Assim, o complexo que inclui a GSK3β, a axina, a proteína APC e a caseína quinase 1α (CK1α) é inibido porque a fosforilação das proteínas axina e β-catenina (mediada por GSK3β) é diminuída (e a axina não fosforilada é degradada). Estudos mostram que a enzima GSK3β é inibida pelos estabilizadores do humor lítio e valproato, o que confirma o envolvimento dessa via nos transtornos do humor.

Via da tirosina quinase

A via da tirosina quinase é ativada por fatores de crescimento. Essa via não é ativada de modo direto por neurotransmissores; no entanto, é conectada com as vias de sinalização descritas anteriormente. Os fatores de crescimento que promovem a sobrevivência, o desenvolvimento e a função de neurônios são conhecidos como fatores neurotróficos (ou neurotrofinas), os quais agem por prevenir a morte programada (apoptose) em neurônios e incluem o fator de crescimento neural (NGF), o BDNF, a neurotrofina 3 (NT3) e a neurotrofina 4/5 (NT4/5). Cada um desses fatores neurotróficos ativa um ou mais receptores tirosina quinase (Trks) com atividade de tirosina quinase intracelular, chamados TrkA, TrkB e TrkC.

As neurotrofinas ativam várias vias de sinalização MAPK. As MAPKs regulam atividades celulares como expressão gênica, mitose, diferenciação e sobrevivência celular/apoptose em resposta a estímulos extracelulares, incluindo o estresse. Tanto antidepressivos quanto estabilizadores do humor aumentam os níveis de BDNF *in vitro* e *in vivo*, além de modularem de forma específica os diferentes sinalizadores envolvidos nas cascatas iniciadas pelos receptores Trk.

Tanto antidepressivos quanto estabilizadores do humor aumentam os níveis de BDNF *in vitro* e *in vivo*, além de modularem de forma específica os diferentes sinalizadores envolvidos nas cascatas iniciadas pelos receptores Trk.

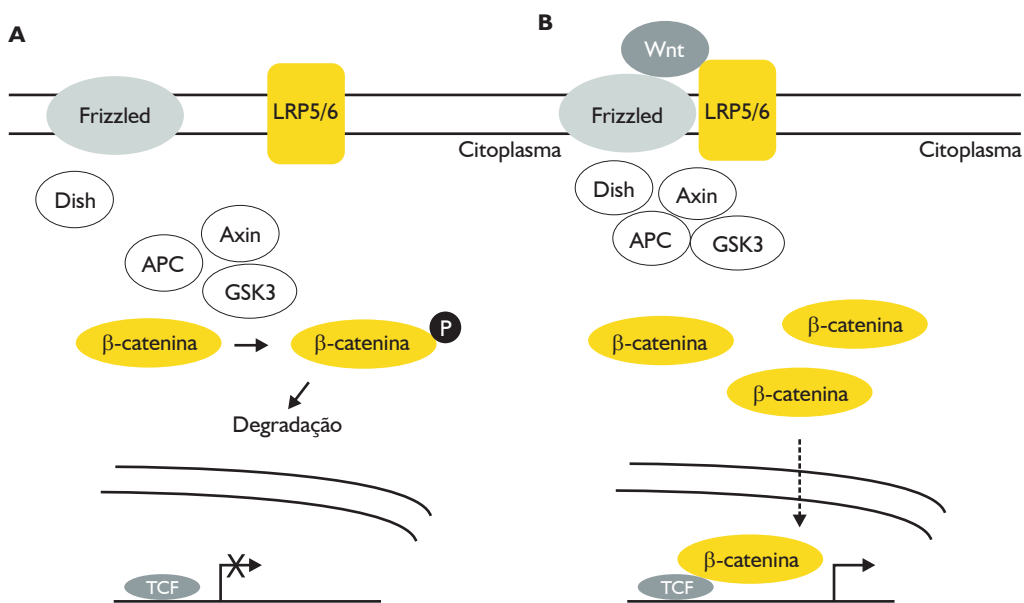


FIGURA 12.3

Via intracelular canônica a partir de receptores Wnt. Em células não estimuladas (**A**), um complexo formado pelas proteínas Axin, APC e GSK (glicogênio sintase quinase) fosforila a β -catenina, o que causa sua degradação via proteassomo. Quando um ligante Wnt está presente (**B**), as proteínas Frizzled e LRP se associam e criam um sítio de ligação para axin, APC e GSK3 em cooperação com a proteína *disheveled* (Dsh). Assim, a fosforilação da β -catenina é evitada, o que permite seu acúmulo no citoplasma e translocação para o núcleo. Uma vez no núcleo, ela se complexa com o fator de célula T (TCF) e promove a transcrição de uma série de genes. Fonte: Adaptada de Abelloff e colaboradores (2008).

los receptores Trk. Outra característica importante do BDNF é seu poder de inibição da cascata de morte celular. Várias evidências mostram que essa proteína inibe a morte celular ao ativar a via da MAPK e aumentar a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2.

A importância do BDNF já foi demonstrada em uma série de estudos independentes que evidenciaram o valor dessa neurotrofina nos mecanismos de neuroplasticidade e seu papel fundamental na cognição. Os níveis séricos de BDNF estão diminuídos em pacientes com depressão maior, em comparação com controles, e seus níveis plasmáticos parecem ser menores em pacientes mais graves. Além disso, esses níveis já foram correlacionados com a gravidade da depressão. Da mesma forma, os níveis séricos de BDNF estão diminuídos em pacientes com transtorno bipolar em episódio maníaco ou

depressivo, em comparação com pacientes eutímicos ou controles saudáveis, além de estarem reduzidos em indivíduos com longo tempo de duração da doença. Esses dados levaram à hipótese de que as mudanças em neurotrofinas relacionadas aos episódios podem, em parte, explicar as alterações estruturais cerebrais observadas nesses pacientes. Os níveis séricos de BDNF já foram negativamente correlacionados com o tempo de doença em pacientes com transtorno bipolar, sugerindo mais uma vez seu envolvimento na fisiopatologia desse transtorno.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma explicação neurobiológica dos transtornos do humor deve ser capaz de demonstrar como diferentes regiões do cérebro são afetadas, por que as anormalidades associadas

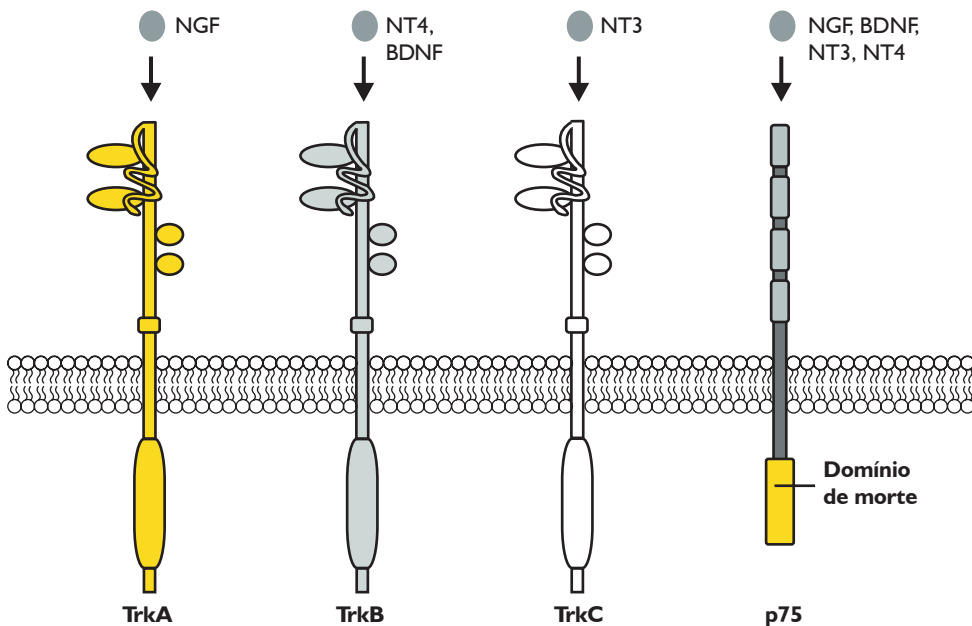


FIGURA 12.4

Esquema mostrando os diversos tipos de Trk e suas diferentes afinidades por neurotrofinas. A ligação de neurotrofinas resulta na dimerização de cada receptor. Fonte: Modificada de Chao (2003).

são episódicas e como tanto genes quanto ambiente podem afetar a patogênese desses transtornos. Um progresso significativo já foi feito na busca por esses mecanismos.

Já se pode dizer que os transtornos do humor são condições hereditárias, sendo o componente genético mais forte no transtorno bipolar do que na depressão maior. Além disso, evidências associando diferentes vias de sinalização apontam fortemente para um prejuízo na neuroplasticidade envolvido nesses transtornos. Nesse contexto, uma das principais proteínas envolvidas é o BDNF.

Anormalidades em sistemas de neurotransmissores também já foram identificadas nos transtornos do humor, porém ainda não está claro se estas fazem parte de um processo patológico primário ou secundário a anormalidades funcionais em neurônios. Em conjunto com os estudos das cascatas de sinalização intracelulares, essas evidências demonstram a grande variedade de alvos a serem explorados na pesquisa de novos tratamentos para esses transtornos.

O entendimento desses mecanismos favorecerá, também, o desenvolvimento de biomarcadores, que poderão servir como ferramentas úteis para o diagnóstico precoce, a escolha terapêutica adequada e a monitoração de resposta farmacológica e de risco de recorrência.

REFERÊNCIAS

- ABELOFF, M. D. et al. *Abeloff's clinical oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- BARNETT, J. H.; SMOLLER, J. W. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, v. 164, n. 1, p. 331-343, 2009.
- BERRETTINI, W. Review of bipolar molecular linkage and association studies. *Current Psychiatry Reports*, v. 4, n. 2, p. 124-129, 2002.
- BOCCHIO-CHIAVETTO, L. et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World Journal of Biological Psychiatry*, v. 11, n. 6, p. 763-773, 2010.
- CASPI, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, v. 301, n. 5631, p. 386-399, 2003.
- CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nature reviews: Neuroscience*, v. 4, n. 4, p. 299-309, 2003.
- CHARNEY, D. S.; NESTLER, E. J. *Neurobiology of mental illness*. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2009.
- CRADDOCK, N.; JONES, I. Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, v. 36, n. 8, p. 585-594, 1999.
- CUNHA, A. B. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*, v. 398, n. 3, p. 215-219, 2006.
- DELOSSO, L. et al. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients. *Neuropsychobiology*, v. 62, n. 4, p. 207-212, 2010.
- FISAR, Z.; HROUDOVÁ, J. Intracellular signaling pathways and mood disorders. *Folia Biologica*, v. 56, n. 4, p. 135-148, 2010.
- KAPCZINSKI, F. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, v. 8, n. 7, p. 1101-1113, 2008.
- KAUER-SANT'ANNA, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 4, p. 447-458, 2009.
- LAU, J. Y. F.; ELEY, T. C. The genetics of mood disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 6, p. 313-337, 2010.
- LUXENBERGER, H. Psychiatrisch-neurologische willings pathologie. *Zentrbl. Ges. Neurol. Psychiat.*, v. 14, p. 145-180, 1930.
- MARCHAND, W. R. et al. Neurobiology of mood disorders. *Hospital Physician*, v. 43, p. 17-26, 2005.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. *Molecular neuropharmacology: a Foundation for Clinical Neuroscience*. 2nd ed. New York: McGraw Hill Medical, 2009.

OLIVEIRA, G. S. et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, v. 43, n. 14, p. 1171-1174, 2009.

ROSANOFF, A. J.; HANDY, L. M.; PLESSET, I. R. The etiology of manic-depressive syndromes with special reference to their occurrence in twins. *The American Journal Psychiatry*, v. 91, p. 725-762, 1935.

SMOLLER, J. W.; FINN, C. T. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, v. 123C, n. 1, p. 48-58, 2003.

TOWNSEND, C. M. et al. *Sabiston textbook of surgery*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007.

A esquizofrenia é, provavelmente, o mais grave dos transtornos psiquiátricos e afeta cerca de 1% da população mundial. O indivíduo acometido pode apresentar delírios, alucinações, desorganização da fala e do comportamento, apatia e deterioração do funcionamento social. Além disso, em torno de 10% dos pacientes com esquizofrenia cometem suicídio. O típico aparecimento dessa doença é observado em adultos jovens, e seu curso tende a ser crônico (Andreasen, 2000).

A esquizofrenia pode ser entendida como um transtorno heterogêneo, com variações em sua fisiopatologia.

A esquizofrenia pode ser entendida como um transtorno heterogêneo, com variações em sua fisiopatologia. Não há um sintoma ou sinal patognomônico, e, ao longo do tempo, os sintomas podem mudar em um mesmo paciente.

A esquizofrenia foi descrita há mais de cem anos, e sua neuropatologia ainda é desconhecida. Vale ressaltar que Kraepelin e Bleuler, que cunharam os termos “demência precoce” e “esquizofrenia”, respectivamente, acreditavam que anormalidades cerebrais estavam ligadas à etiologia desse transtorno. Suas observações ocorreram no mesmo período da descrição de algumas doenças neurodegenerativas, como coreia de Huntington, doença de Pick e doença de Alzheimer. Destaque-se que Alzheimer foi um dos pioneiros no estudo da neuropatologia da esquizofrenia. Todavia, os achados de estu-

dos *post mortem* foram inicialmente decepcionantes, ante a precariedade dos instrumentos de medida e a alta expectativa de encontrar anormalidades patológicas típicas, à semelhança do que ocorreu com a doença de Pick e com a sífilis terciária (Shenton; Whitford; Kubicki, 2010).

Ao longo das últimas décadas, houve um grande avanço tecnológico no campo da neurociência,

o que levou a descobertas relevantes acerca da esquizofrenia. Esses estudos evidenciaram diversas alterações sutis que implicam anomalias presentes no neurodesenvolvimento e que ocorrem antes do primeiro episódio psicótico, além da progressão de diversas anormalidades após a instalação da doença.

Estudos evidenciaram diversas alterações sutis que implicam anomalias presentes no neurodesenvolvimento e que ocorrem antes do primeiro episódio psicótico, além da progressão de diversas anormalidades após a instalação da doença.

Não obstante a falta de identificação precisa da etiologia e da fisiopatologia da esquizofrenia, importantes revelações têm sido feitas por estudos modernos de genética, psicofarmacologia, neuroanatomia e neuroimagem. Neste capítulo, será dado destaque ao estado da arte atual desses campos de pesquisa. Haverá um enfoque translacional, com exemplos de integração de diversos métodos de investigação em esquizofrenia.

GENÉTICA

Estudos epidemiológicos apontam para uma importante hereditariedade da esquizofrenia, com destaque para o risco relativo de quase 50% de desenvolvimento de esquizofrenia em gêmeos idênticos (Tab. 13.1).

Apesar das fortes evidências de fatores genéticos na etiologia da doença, a identificação de *loci* específicos tem sido desafiadora. A esquizofrenia apresenta-se como

A esquizofrenia apresenta-se como um traço complexo, com forma de herança não mendeliana e com significativas interações com fatores ambientais.

um traço complexo, com forma de herança não mendeliana e com significativas interações com fatores ambientais. A frequência divergente de esquizofrenia em gêmeos monozigóticos sugere que, em vez de a herança

da doença em si ser resultado de determinação do genótipo, ocorre uma predisposição para o desenvolvimento desse transtorno. Dessa forma, conclui-se que fatores genéticos específicos que conferem maior suscetibilidade à esquizofrenia são transmitidos, mas podem não ser expressos. Além disso, é provável que haja a presença de múltiplos ge-

nes com pequenos efeitos e penetrância incompleta, os quais podem interagir entre si e com diversos fatores ambientais (Bertolino; Blasi, 2009; Miyamoto et al., 2003).

Essa dificuldade em isolar genes específicos torna-se ainda mais complexa ante a natureza sindrômica da esquizofrenia, que é diagnosticada a partir de uma coleção de sinais e sintomas de etiologia desconhecida. Ou seja, apesar da confiabilidade diagnóstica dos critérios operacionais utilizados hoje em dia (DSM-IV e CID-10), a esquizofrenia possui validade diagnóstica questionável. Dessa forma, é possível supor-se, com base em evidências clínicas, que o transtorno que atualmente se chama esquizofrenia seja, na verdade, um conjunto de diferentes transtornos, com desfechos clínicos distintos (Insel, 2010). Outra possibilidade é que diferentes combinações de genes e fatores ambientais levem a um quadro final comum de esquizofrenia. Essa dificuldade em definir o(s) exato(s) fenótipo(s) da esquizofrenia pode ser uma condição antecedente neces-

Outra possibilidade é que diferentes combinações de genes e fatores ambientais levem a um quadro final comum de esquizofrenia.

TABELA 13.1

Risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida em diferentes classes de familiares

CLASSE DE FAMILIAR	RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE ESQUIZOFRENIA
População em geral	1%
Primo em primeiro grau	2%
Tio em primeiro grau	2%
Sobrinho	4%
Neto	5%
Meio-irmão	6%
Um dos pais	6%
Irmão	9%
Filho	13%
Irmão	17%
Gêmeo idêntico	48%

Fonte: Adaptada de Gottesman (1991).

sária para a identificação de sua etiologia e fisiopatologia. Apesar dessas limitações, importantes descobertas têm sido feitas sobre a genética da esquizofrenia. Aqui será dada ênfase a alguns dos principais genes candidatos encontrados em associação com esse transtorno.

Estudos genéticos por análise de ligação têm apresentado resultados promissores, de forma que alguns genes candidatos para o desenvolvimento da esquizofrenia já foram identificados. O gene DTNBP1, ou disbindina-1, foi identificado em um estudo irlandês de famílias com alta densidade de indivíduos com esquizofrenia. Esse gene codifica a proteína disbindina, que está relacionada a processos de plasticidade sináptica e transdução de sinal e pode influenciar a neurotransmissão de receptores nicotínicos e glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Outro gene é o NRG1, ou neurorregulina-1, que tem papel importante nos processos de migração neuronal e de desenvolvimento cerebral, além de associações com diversos sistemas de neurotransmissão, como em receptores NMDA e do ácido γ -aminobutírico (GABA). A investigação de uma linhagem familiar escocesa com alta taxa de esquizofrenia levou à identificação do gene DISC-1 (Disrupted In Schizophrenia 1), que aparenta ter papéis tanto no desenvolvimento cerebral como no funcionamento neuronal adulto (Bertolino; Blasi, 2009; Miyamoto et al., 2003; Morrison; Murray, 2005; Ross et al., 2006).

Outra interessante linha de pesquisa é focada no cromossomo 22q11. Indivíduos com deleção do cromossomo 22q11 apresentam a síndrome de DiGeorge (ou síndrome velocardiofacial) e impressionantes taxas de esquizofrenia (cerca de 25 a 30%). Apesar da dificuldade em determinar os genes específicos do cromossomo 22q11 que intermedeiam o desenvolvimento da esquizofrenia nessa síndrome, destaca-se o gene candidato que codifica a catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima pós-sináptica que metaboliza a dopamina liberada na fenda sináptica (Miyamoto et al., 2003; Morrison;

Murray, 2005). O polimorfismo genético da COMT, por meio da substituição do aminoácido metionina por valina, foi encontrado em maiores taxas tanto em pacientes com esquizofrenia como em seus irmãos saudáveis. Esse polimorfismo genético que contém o alelo valina resulta em uma atividade enzimática da COMT quatro vezes maior do que o alelo metionina, o que implica maior catabolismo da dopamina nesses indivíduos e pode estar associado à hipótese de estado hipodopaminérgico frontal associado a déficits cognitivos e sintomas negativos. Esses dados corroboram outras pesquisas que mostram um papel singular da COMT no córtex pré-frontal por meio de anormalidades da função dopaminérgica. Tais achados sugerem que o polimorfismo da COMT com o alelo valina (maior atividade enzimática) interfere em funções cognitivas no córtex pré-frontal e está associado a maior risco de esquizofrenia (Miyamoto et al., 2003; Morrison; Murray, 2005; Ross et al., 2006).

A Tabela 13.2 mostra os principais genes candidatos associados à esquizofrenia.

O polimorfismo da COMT com o alelo valina (maior atividade enzimática) interfere em funções cognitivas no córtex pré-frontal e está associado a maior risco de esquizofrenia.

FATORES AMBIENTAIS

Apesar do claro papel que a genética exerce na etiologia da esquizofrenia, estudos epidemiológicos também indicam a importância de fatores ambientais. Observa-se a presença de fatores ambientais precoces (complicações obstétricas, infecções maternas, nascimento em zona urbana) e tardios (imigração, abuso crônico de *cannabis*, eventos de vida adversos e estresse), os quais têm sido associados a maior risco relativo de esquizofrenia (Morrison; Murray, 2005; Van Os; Kenis; Rutten, 2010), conforme apresentado na Tabela 13.3.

TABELA 13.2

Genes candidatos para esquizofrenia

GENE	FUNÇÃO
Neuroregulina-1	Migração neuronal e sinalização glutamatérgica
Disbindina	Liberação de glutamato
DISC1	Migração neuronal
RGS4	Sinalização sináptica
AKT1	Sinalização sináptica
COMT	Catabolismo da dopamina
Prolina desidrogenase	Sinalização glutamatérgica
GRM3	Sinalização glutamatérgica
DAOA/G72	Sinalização glutamatérgica

Fonte: Adaptada de Morrison e Murray (2005).

Uma variedade de infecções maternas durante a gestação está associada a maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia.

Uma variedade de infecções maternas durante a gestação está associada a maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Esses achados podem ser devidos a respostas inflamatórias à infecção, particularmente a produção de citocinas geradas pela mãe, pela placenta ou pelo feto. Essas citocinas inflamatórias geradas em resposta a infecção materna podem ter efeitos neurotóxicos no desenvolvimento cerebral, já que diversas citocinas exercem um papel regulatório importante em processos de neurodesenvolvimento, como apoptose e desenvolvimento sináptico (Miyamoto et al., 2003).

Outros estudos populacionais mostram evidências de diferentes complicações obstétricas associadas à esquizofrenia. Algumas dessas complicações podem estar associadas a dano isquêmico cerebral, que pode levar a hemorragias intra e periventriculares e, a longo prazo, a alargamento ventricular, redução do volume hipocampal e anormalidades do corpo caloso. Todavia, esses achados são limitados em função do pequeno aumento associado a complicações obstétricas no risco de desenvolvimento posterior de esquizofrenia (Miyamoto et al., 2003).

Entre as influências ambientais tardias, vale destacar as crescentes evidências de que o uso precoce e pesado de *cannabis* aumenta de forma significativa o risco de desenvolvimento posterior de esquizofrenia. Estudos longitudinais dão suporte à ideia de que o uso de *cannabis* pode precipitar um episódio psicótico em pessoas vulneráveis. Arsenault e colaboradores (2002) conduziram um estudo de coorte com crianças e adolescentes e observaram que o uso de *cannabis* aos 15 anos de idade representou um aumento de 4,5 vezes na tendência de esses indivíduos serem diagnosticados com esquizofrenia aos 26 anos.

Um interessante resultado de pesquisa translacional sobre interações gene-ambiente foi reportado, em 2005, por Caspi e colaboradores, por meio do relato de fatores genéticos que exercem um papel mediador na psicose induzida por *cannabis*. Em um estudo de coorte longitudinal, esses auto-

O uso precoce e pesado de *cannabis* aumenta de forma significativa o risco de desenvolvimento posterior de esquizofrenia.

Um polimorfismo funcional do gene da COMT moderou a influência do uso da *cannabis* no desenvolvimento posterior de psicose.

TABELA 13.3

Fatores de risco ambientais para a esquizofrenia

FASE DO DESENVOLVIMENTO	FATOR DE RISCO	TAMANHO DE EFEITO ^a
Precoce	Complicações obstétricas	2
	Infecções maternas	2
	Nascimento em zona urbana	1,4
Tardio	Imigração	4
	Abuso crônico de <i>cannabis</i>	2
	Eventos de vida adversos	1,5
	Estresse	1,5

^a Odds ratio. Fonte: Adaptada de McDonald e Murray (2000).

res descobriram que um polimorfismo funcional do gene da COMT moderou a influência do uso da *cannabis* no desenvolvimento posterior de psicose. Portadores do alelo valina no gene da COMT que fizeram uso de *cannabis* apresentaram maior incidência de quadro psicótico.

HIPÓTESES DE NEUROTRANSMISSORES NA ESQUIZOFRENIA

A maior parte dos genes de suscetibilidade encontrados para esquizofrenia codifica proteínas sinápticas e interfere na neurotransmissão sináptica. Além disso, há diversas evidências de alterações dos sistemas de neurotransmissores na esquizofrenia. Existem evidências de alterações dos sistemas

Existem evidências de alterações dos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico, colinérgico e endocanabinoide na esquizofrenia.

dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico, colinérgico e endocanabinoide na esquizofrenia. O papel definitivo de cada sistema é complexo, devido aos múltiplos tipos de receptores e diferen-

tes papéis funcionais em regiões cerebrais distintas. Considerando-se a grande intera-

ção entre os diferentes sistemas de neurotransmissores, é possível evidenciar retrato ainda mais complexo. Além disso, permanece pouco claro se as alterações neuroquímicas refletem anormalidades primárias ou secundárias, tais como mecanismos compensatórios e influências ambientais. Apesar dessas ressalvas, existem evidências muito consistentes de alterações neuroquímicas na esquizofrenia, sobretudo em relação aos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, que serão o foco principal deste capítulo.

Hipótese dopaminérgica

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia postula uma hiperatividade da transmissão dopaminérgica em receptores D2 na via mesolímbica. Vale ressaltar os principais desenvolvimentos dessa teoria. Primeiramente, Arvid Carlsson, que recebeu o prêmio Nobel em medicina por seus trabalhos em neurotransmissão, aventou, em 1963, a hipótese de que os antipsicóticos agiam pelo bloqueio de receptores monoaminérgicos. Mais tarde, observou-se uma estreita correlação entre as dosagens terapêuticas de antipsicóticos típicos e suas afinidades por receptores D2. Além disso, agonistas dopaminérgicos (p. ex., anfetaminas, cocaína) podem induzir psicose em indivíduos saudáveis e provo-

Pacientes psicóticos agudos liberam maior quantidade de dopamina no estriado em resposta à provocação farmacológica com anfetaminas.

no estriado em resposta à provocação farmacológica com anfetaminas (Laruelle et al., 1996). Além disso, há uma correlação positiva entre o grau de liberação de dopamina e a gravidade dos sintomas positivos. Recentemente, Kapur (2003) propôs a hipótese de que, em indivíduos normais, a dopamina liberada na via mesolímbica constitui

A dopamina liberada na via mesolímbica constitui um substrato biológico para o significado ou a saliência a estímulos externos ou internos (pensamentos).

uma atribuição de saliência ou significado a estímulos externos ou internos normais, o que contribui para a formação de pensamento delirante (Murray; Lappin; Di Forti, 2008).

A visão atual sobre a hipótese dopaminérgica é de que há um excesso de dopamina em via mesolímbica associado a sintomas positivos, enquanto sintomas negativos e cognitivos estão associados, em parte, a déficit de dopamina no córtex frontal. A desregulação dopaminérgica parece ser um estágio final do desenvolvimento de psicose em indivíduos suscetíveis. Não obstante, destaca-se que há importante interação entre os diversos sistemas de neurotransmissores. Como exemplos, tanto o tetra-hidrocanabinol (THC) como os antagonistas NMDA geram um aumento secundário de dopamina no estriado.

car sintomas psicóticos com pequenas doses em pacientes com esquizofrenia. Todavia, apenas em 1996, foi demonstrado que pacientes psicóticos agudos liberam maior quantidade de dopamina

um substrato biológico para o significado ou a saliência a estímulos externos ou internos (pensamentos). Dessa forma, como o estado psicótico agudo está relacionado ao aumento de dopamina nessa via, ocorrerá

Hipótese glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC) e está implicado em funções cognitivas como memória e aprendizado. Duas hipóteses assinalam seu papel na esquizofrenia:

1. hipótese da hipofunção glutamatérgica;
2. hipótese da hiperfunção glutamatérgica (Chaves et al., 2009).

Apesar de essas duas hipóteses serem aparentemente opostas, elas não são contraditórias, como será explicado a seguir.

Deakin e Simpson (1997) publicaram evidências de que marcadores glutamatérgicos estão expressos de forma anormal em amostras *post mortem* de cérebros de pacientes com esquizofrenia. A hipótese glutamatérgica postula que uma disfunção da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamatérgicos NMDA pode representar um déficit primário nesse transtorno e, possivelmente, teria como consequência o aumento compensatório da liberação de glutamato nos receptores glutamatérgicos não NMDA. A principal evidência de que a disfunção glutamatérgica esteja envolvida na psicose é sustentada pelo fato de que antagonistas do receptor NMDA induzem sintomas psicóticos em voluntários saudáveis e levam à exacerbação dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Além disso, o modelo de psicose induzida por antagonistas NMDA é mais próximo de certos aspectos clínicos da esquizofrenia do que o modelo anfetamina/dopamina, sobretudo em função da produção adicional de sintomas negativos e défi-

A hipótese glutamatérgica postula que uma disfunção da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamatérgicos NMDA pode representar um déficit primário nesse transtorno.

Diversos genes de suscetibilidade à esquizofrenia fazem parte do sistema glutamatérgico, como neuregulina-1 e disbindina.

cits cognitivos (Chaves et al., 2009). Além disso, diversos genes de suscetibilidade à esquizofrenia fazem parte do sistema glutamatérgico, como neuregulina-1 e disbindina.

É provável que a esquizofrenia envolva uma alteração complexa dos receptores glutamatérgicos em diferentes redes neurais, de forma que existam áreas cerebrais em estado hipoglutamatérgico e outras em estado hiperglutamatérgico. De maneira complementar, o sistema glutamatérgico está integrado ao sistema dopaminérgico, apresentando grandes interações no SNC. Estudos em animais demonstram que a administração de antagonistas NMDA também produz um estado hiperdopaminérgico em via mesocortical, o qual está associado aos sintomas positivos da esquizofrenia (Chaves et al., 2009).

HIPÓTESE DO NEURODESENVOLVIMENTO DA ESQUIZOFRENIA

É cada vez maior o número de evidências que apontam para a presença de alterações do neurodesenvolvimento na esquizofrenia por meio de fatores etiológicos e patológicos que precedem (provavelmente já no período gestacional) o aparecimento clínico dessa doença (Meyer-Lindenberg, 2010). Isso ocorre devido a alterações no curso normal do neurodesenvolvimento, resultando em alterações patológicas de neurônios específicos em circuitos neurais e em disfunção que costuma se apresentar após um período de latência de 2 a 3 décadas.

Essa mudança conceitual da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento passa a considerar o primeiro episódio psicótico um estágio tardio da doença, e não seu início. Apesar de o

primeiro surto psicótico em geral ocorrer no final da adolescência ou no início da vida adulta, crianças que posteriormente desenvolvem esquizofrenia com frequência apresentam atrasos e déficits no desenvolvimento motor e cognitivo. Além disso, elas costumam ser mais solitárias e apresentam maior ansiedade social. Em adição, diversos fatores ambientais, presentes ao longo do desenvolvimento do indivíduo, estão associados ao surgimento posterior da esquizofrenia (p. ex., crescimento em zona urbana, grupos sociais minoritários, uso de *cannabis* na adolescência e adversidades perinatais). Diversos estudos de morfologia cerebral em esquizofrenia também têm demonstrado alterações estruturais em várias regiões anatômicas em comparação com sujeitos-controle. Alterações típicas do neurodesenvolvimento são encontradas com maior frequência em pacientes com esquizofrenia, como, por exemplo, persistência e alargamento de *cavum septum pellucidi*, agenesia de corpo caloso e heterotopias de substância cinzenta (Hallak et al., 2007). Estudos com populações de muito alto risco de desenvolvimento de psicose e com indivíduos em primeiro episódio psicótico também salientam a presença de alterações neuroanatômicas presentes antes do aparecimento do primeiro episódio psicótico (os achados de neuroimagem serão discutidos de modo mais detalhado a seguir). Outro aspecto importante é que os sintomas negativos estão com frequência presentes bem no início do curso da esquizofrenia, seguindo um processo de deterioração funcional que pode contribuir para a piora dos sintomas negativos com a idade (Stahl; Buckley, 2007), conforme mostrado na Figura 13.1.

Essa mudança conceitual da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento passa a considerar o primeiro episódio psicótico um estágio tardio da doença, e não seu início.

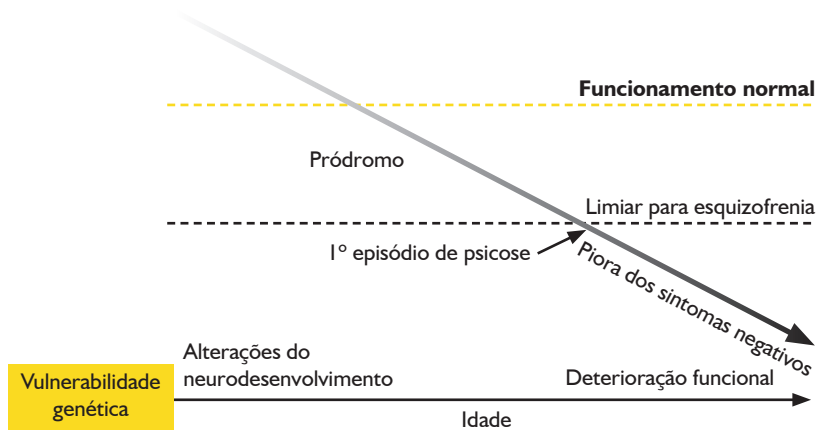


FIGURA 13.1

Sintomas negativos ao longo do curso da esquizofrenia. Fonte: Adaptada de Stahl e Buckley (2007).

CURSO DETERIORATIVO DA ESQUIZOFRENIA

Apesar das crescentes evidências de que alterações do neurodesenvolvimento têm importante papel na diátese para o surgimento da esquizofrenia, outros processos fisiopatológicos também podem estar envolvidos. O curso progressivo da esquizofrenia, após o primeiro episódio de psicose, leva alguns autores a considerarem que o episódio psicótico tem um efeito neurotóxico.

A piora e a persistência de sintomas psicóticos, negativos e cognitivos, assim como a perda de funcionamento global que ocorre após o início da esquizofrenia, têm sido chamadas de deterioração clínica. As causas subjacentes e os limites temporais dessa deterioração são incertos, embora sejam geralmente atribuídos à progressão da doença e associados a períodos de exacerbação psicótica. Essa deterioração ocorre, sobretudo, no estágio inicial da doença, havendo uma relativa estabilização após cinco anos do início da esquizofrenia. Em comparação com doenças neurodegenerativas clássicas, não se observa uma progressão linear ou deterioração inexorável para morte ou incapacidade física grave na esquizofrenia. Apesar da atual grande disponibilidade de antipsicóti-

cos, o curso da esquizofrenia permanece bastante variável, ressaltando que uma deterioração funcional progressiva é a observação mais comum (Lieberman, 1999).

O processo de deterioração na esquizofrenia fica mais visível quando pacientes no estágio inicial da doença são comparados com pacientes crônicos, que já tiveram múltiplos episódios de exacerbação psicótica. Uma possível hipótese é a de que pacientes crônicos representam um subgrupo mais grave de pacientes. Todavia, diversos estudos de coortes longitudinais com pacientes em primeiro episódio psicótico têm demonstrado progressão em vários índices da doença (Lieberman, 1999).

Essas alterações envolvem, sobretudo, redução de substância cinzenta (no hipocampo; na amígdala; no córtex frontal e no temporal; no tálamo, entre outras áreas) e alargamento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, do espaço subaracnóideo e dos giros corticais. Esses achados de neuroimagem serão mais bem discutidos na seção seguinte.

O curso da esquizofrenia permanece bastante variável, ressaltando que uma deterioração funcional progressiva é a observação mais comum.

NEUROIMAGEM EM ESQUIZOFRENIA

Aspectos históricos

Até a década de 1970, os estudos do cérebro humano eram restritos a estudos *post mortem* e estudos por pneumoencefalografia. Essa última técnica era invasiva e consistia em introduzir ar nas cavidades cerebrais. Todavia, novos avanços tecnológicos permitiram a avaliação *in vivo* do cérebro humano. O primeiro estudo de neuroimagem em esquizofrenia foi realizado em 1976, por meio de imagens de tomografia computadorizada, e demonstrou um alargamento de ventrículos laterais em pacientes esquizofrênicos, o que já era previamente registrado tanto em estudos *post mortem* como em estudos de pneumoencefalografia. Logo após o advento da tomografia computadorizada, ainda na década de 1970, foi introduzida a técnica de imagem por ressonância nuclear magnética, com base nos estudos seminais de Peter Mansfield e Paul Lauterbur, que dividiram o Prêmio Nobel de Medicina em 2003, devido à aplicabilidade dessa nova modalidade de imagem *in vivo*. Os primeiros aparelhos de imagem por ressonância magnética (RM) foram construídos no início da década de 1980. Em 1984, foi realizado o primeiro estudo de RM em esquizofrênicos, seguido pelo primeiro estudo quantitativo com imagens por RM em pacientes com esquizofrenia, em 1986, e pelo primeiro estudo de correlação entre imagens por RM e parâmetros clínicos, em 1992. Houve um notório avanço na resolução dessas imagens nas duas últimas décadas, assim como o desenvolvimento de novas técnicas a partir da RM, tais como ressonância magnética funcional, imagem por tensor de difusão e espectroscopia. Também surgiram outras técnicas que permitem a avaliação *in vivo* do funcionamento cerebral, como a tomografia por emissão de pósitron (PET, do inglês *positron emission tomography*) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single photon emission computed tomography*). Como resultado, houve um avanço sem precedentes na avaliação tanto da estrutura como da fun-

ção *in vivo* do cérebro. Por conseguinte, presenciamos o grande crescimento de estudos e achados de neuroimagem em pacientes com esquizofrenia nos últimos 20 anos.

Houve um avanço sem precedentes na avaliação tanto da estrutura como da função *in vivo* do cérebro.

Achados de neuroimagem

O alargamento dos ventrículos laterais é um achado sistematicamente replicado em esquizofrenia. Todavia, essa alteração não é patognomônica, em razão de sua falta de especificidade, já que também é encontrada em diversas doenças neurodegenerativas. Além disso, nem todos os pacientes com esquizofrenia apresentam alargamento ventricular. Além disso, também são encontrados alargamento de terceiro ventrículo cerebral e pequena redução global de substância cinzenta (Fig. 13.2).

Ressalta-se que imagens por RM permitem uma melhor avaliação da substância cinzenta em relação à substância branca, de forma que a maior parte dos estudos de RM encontra reduções de substância cinzenta em estruturas do lobo temporal, com destaque para amígdala, hipocampo, giro parahipocampal e giro temporal superior. Alterações de estruturas do lobo frontal também foram encontradas, em particular nos córtices pré-frontal e no orbitofrontal. Outras estruturas também vêm sendo sucessivamente implicadas, tais como o giro do cíngulo, o tálamo e o cerebelo. Essa diversidade de estruturas cerebrais implicadas na esquizofrenia sugere que a fisiopatologia desse transtorno não se con-

Essa diversidade de estruturas cerebrais implicadas na esquizofrenia sugere que a fisiopatologia desse transtorno não se concentra em determinada estrutura, mas envolve, sobretudo, uma alteração dos circuitos cerebrais.

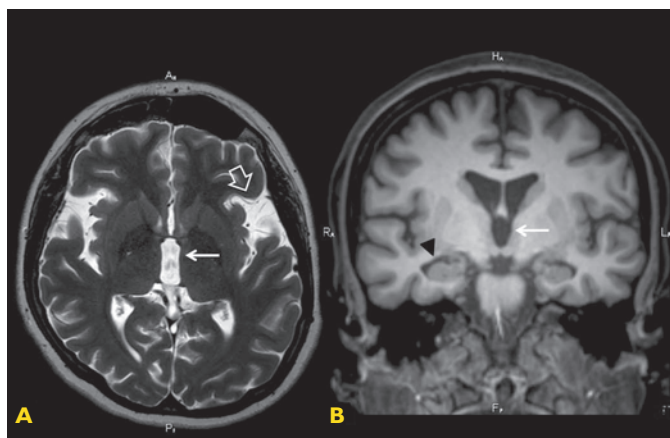


FIGURA 13.2

Imagens de ressonância magnética estrutural de uma paciente com esquizofrenia. Em **A** está uma imagem T2 axial e, em **B**, uma imagem T1 coronal. As setas finas em **A** e **B** apontam o terceiro ventrículo dilatado nas duas imagens. A paciente tem 25 anos, e a largura máxima do terceiro ventrículo seria de 5 mm para essa idade. Aqui, o terceiro ventrículo está medindo 10 mm de largura. Em adição, existe um aumento das cisternas laterais (seta aberta em **A**) e uma discreta redução do hipocampo (cabeça de seta escura em **B**, apontando o hipocampo logo abaixo).

centra em determinada estrutura, mas envolve, sobretudo, uma alteração dos circuitos cerebrais. É importante destacar que essas alterações ocorrem ao longo do tempo, mais particularmente após o primeiro episódio psicótico. Todavia, estudos em indivíduos com risco muito alto de desenvolvimento de psicose e em pacientes em primeiro episódio psicótico demonstraram que diversas alterações estão presentes antes do surgimento da psicose. Algumas pequenas alterações são observadas até mesmo em familiares de pacientes com esquizofrenia, ainda que de forma mais atenuada (Shenton; Whitford; Kubicki, 2010).

Se há um razoável consenso de que existem alterações cerebrais que precedem o surgimento da psicose e que incluem alterações do neurodesenvolvimento, o mesmo não ocorre para a forma de interpretação da progressão das alterações cerebrais após o primeiro episódio psicótico. Apesar de estudos longitudinais mostrarem uma evolução dessas alterações após o primeiro episódio psicótico, a esquizofrenia não é uma

doença neurodegenerativa clássica, haja visto a ausência de gliose em estudos *post mortem* de cérebros de esquizofrênicos. Apesar de as teorias de neurodesenvolvimento e neurodegeneração não excluïrem, necessariamente, uma a outra, alguns autores (Andreasen, 2010) argumentam que a explicação mais parcimoniosa desses achados consiste em um processo de neurodesenvolvimento que se estende por toda a vida, e que a esquizofrenia ocorre devido a falhas no processo de neurodesenvolvimento que podem aparecer em diversos estágios ao longo da vida.

A esquizofrenia ocorre devido a falhas no processo de neurodesenvolvimento que podem aparecer em diversos estágios ao longo da vida.

Há também uma grande gama de estudos que mostram associações entre alterações de regiões cerebrais e sintomas clínicos, como, por exemplo, associações entre déficits cognitivos e anormalidades de córtex frontal e associações entre alucinações au-

ditivas e redução da substância cinzenta do giro temporal superior, entre outras.

Os estudos longitudinais têm observado que a progressão das alterações neuro-

A progressão das alterações neuroanatômicas são mais acentuadas nos estágios iniciais da esquizofrenia do que em seu curso tardio.

anatômicas são mais acentuadas nos estágios iniciais da esquizofrenia do que em seu curso tardio. Esses estudos também sugerem que alterações neuro-

anatômicas estão associadas a pior desfecho clínico e a maior gravidade de sintomas negativos e déficits cognitivos. Em suma, estudos longitudinais com pacientes em primeiro episódio psicótico sugerem que anormalidades neuroana-

Estudos longitudinais com pacientes em primeiro episódio psicótico sugerem que anormalidades neuroanatômicas já estão presentes no primeiro episódio.

tômicas já estão presentes no primeiro episódio e que algumas dessas anormalidades continuam a progredir principalmente nos primeiros anos após o primeiro episódio psicótico. Todavia, estudos longitudinais

com maior tempo de seguimento (p. ex., 10 ou 15 anos) ainda são necessários para definir a natureza da progressão dessas alterações.

Outro enfoque de estudos de neuroimagem tem sido populações em risco muito alto de desenvolvimento de esquizofrenia. Essa abordagem é promissora e encontra respaldo em programas de pesquisa que, pela utilização de critérios operacionais clínicos, observam cerca de 35% de taxa de conversão para esquizofrenia até um ano após a identificação do indivíduo. Estudos com grupos de muito alto risco observaram que indivíduos que desenvolveram esquizofrenia apresentam alterações cerebrais, sobretudo no córtex pré-frontal e no córtex temporal, em comparação com indivíduos de muito alto risco que não desenvolveram a doença. Dessa forma, indivíduos que tiveram transição para o transtorno refletem

uma maturação anormal do cérebro, provavelmente associada a eventos ambientais (p. ex., abuso de substâncias e estresse) e, possivelmente, envolve danos cerebrais precoces associados ao neurodesenvolvimento.

Destacam-se, por exemplo, pesquisas translacionais que observaram que indivíduos com o polimorfismo genético Val158Met do gene da COMT têm risco aumentado de conversão para esquizofrenia.

Outro campo de estudo engloba familiares saudáveis de pacientes esquizofrênicos. Pesquisas de neuroimagem têm reportado

alterações neuroanatômicas em familiares saudáveis, com gravidade intermediária entre indivíduos saudáveis e pacientes com esquizofrenia, de forma similar ao encontrado em pessoas com risco muito alto de desenvolvimento desse transtorno. Até agora, a alteração encontrada com maior frequência em familiares saudáveis é a redução da substância cinzenta do hipocampo. Apesar da existência de resultados negativos, esses achados iniciais constituem nova via de pesquisa para o entendimento da neuropatologia dessa doença. Estudos capazes de disseccionar fatores que diferenciam indivíduos que convertem ou não para esquizofrenia também são de grande valia para futuras intervenções preventivas.

A natureza multifocal das alterações da substância cinzenta em pacientes esquizofrênicos é compatível com a visão de que há um distúrbio nas conexões entre diferentes regiões cerebrais. Dessa forma, suspeita-se que haja uma anormalidade na conectividade cerebral em pacientes com esquizofrenia, com alterações principalmente de tratos frontotemporais. Estudos com imagem por tensor de difusão, que permite a avaliação

Indivíduos que tiveram transição para o transtorno refletem uma maturação anormal do cérebro, provavelmente associada a eventos ambientais (p. ex., abuso de substâncias e estresse) e, possivelmente, envolve danos cerebrais precoces associados ao neurodesenvolvimento.

Suspeita-se que haja uma anormalidade na conectividade cerebral em pacientes com esquizofrenia, com alterações principalmente de tratos frontotemporais.

cículo uncinado, que liga o córtex orbito-frontal e o giro frontal inferior à amígdala, e para o feixe do cíngulo, que conecta estruturas límbicas a diversas estruturas do córtex frontal.

Estudos de neuroimagem funcional são outro importante enfoque de pesquisa em esquizofrenia nas últimas décadas. Esses estudos medem a atividade cerebral em estado de repouso, durante tarefas cognitivas e durante provocação farmacológica de sintomas psicóticos. Um dos achados mais consistentes é de que há uma hipofrontalidade na esquizofrenia, particularmente observa-

Há uma hipofrontalidade na esquizofrenia, particularmente observada durante tarefas cognitivas que envolvem a ativação do lobo frontal.

da durante tarefas cognitivas que envolvem a ativação do lobo frontal. Estudos com PET mostram que essa hipofrontalidade ocorre tanto em pacientes crônicos como naqueles em primeiro episódio e que nunca foram tratados. Essas alterações estão correlacionadas, sobretudo, com déficits cognitivos e sintomas negativos. Destaca-se, entre outros, que a redução da ativação do córtex pré-frontal dorsolateral durante testes cognitivos tem sido a alteração mais observada em estudos de neuroimagem funcional em esquizofrenia. Outra região cerebral com frequência implicada é o cíngulo anterior. Alguns estudos com PET mostram, ainda, que essa hipofrontalidade está inversamente correlacionada com o desempenho dos pacientes em testes cognitivos. Uma recente metanálise de estudos

da substância branca, têm sido consonantes com essa hipótese. Diversos tratos de substância branca que conectam o lobo frontal a estruturas límbicas têm sido apontados como alterados na esquizofrenia, com destaque para o fas-

com RM funcional de familiares saudáveis de pacientes esquizofrênicos e indivíduos em risco muito alto de desenvolvimento de esquizofrenia encontrou anormalidades semelhantes no córtex pré-frontal, embora em intensidade menor do que a observada em pacientes em primeiro episódio psicótico (Fusar-Poli et al., 2007). Dessa forma, alterações funcionais do córtex pré-frontal podem estar presentes mesmo antes do primeiro episódio psicótico. Achados menos consistentes também foram encontrados no lobo temporal de pacientes com esquizofrenia (Fig. 13.3). Vale ressaltar que alguns resultados apontam para alterações da atividade de córtices de processamento da audição e da fala durante experiências alucinatórias em pacientes esquizofrênicos.

Alterações funcionais do córtex pré-frontal podem estar presentes mesmo antes do primeiro episódio psicótico.

Alguns resultados apontam para alterações da atividade de córtices de processamento da audição e da fala durante experiências alucinatórias em pacientes esquizofrênicos.

A espectroscopia por RM tem sido outro método de investigação em esquizofrenia. Essa técnica permite a avaliação de níveis de metabólitos *in vivo* em regiões cerebrais predefinidas. Entre os metabólitos quantificáveis, destacam-se os níveis de N-acetilaspártato (NAA), glutamato/glutamina (Glx), colina (Cho) e creatina (Cre). Os índices relativos podem ser calculados por meio da divisão da concentração de NAA pela concentração de metabólitos, os quais são, em geral, estáveis, como a creatina e a colina (Fig. 13.4). O NAA é considerado um marcador de integridade neuronal, e pode haver uma redução das concentrações absolutas e relativas de NAA tanto em pacientes esquizofrênicos como em indivíduos com risco muito alto de desenvolvimento da doença. Uma recente metanálise (Steen; Hamer; Lieberman, 2005) in-

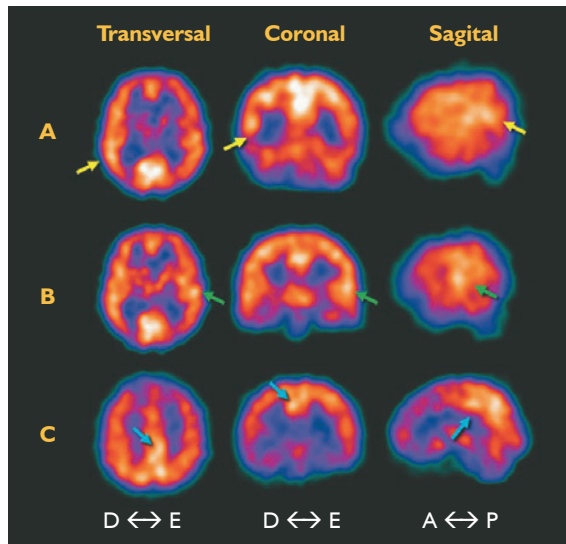


FIGURA 13.3

Projeções transversal, coronal e sagital de SPECT cerebral de um paciente com esquizofrenia. Observa-se hiperperfusão de grau moderado nos giros temporais superiores direito (seta amarela em **A**) e esquerdo (seta verde em **B**). Em **C**, nota-se uma hiperperfusão acentuada em giro do cíngulo posterior (seta azul). D = direita; E = esquerda; A = anterior; P = posterior.

dizou que as reduções desse metabólito são encontradas primariamente no córtex pré-frontal e no hipocampo. Estudos com espectroscopia por próton têm demonstra-

Há evidências, a partir de estudos de neuroimagem estrutural e funcional, que apontam para anormalidades do tálamo, o qual está associado à filtração de estímulos sensoriais e pode ter particular relevância na patogênese da esquizofrenia.

do um aumento de Glx no cíngulo anterior, que também ocorre em indivíduos na fase prodrômica, achados que são congruentes com a hipótese glutamatérgica da esquizofrenia.

Também há evidências, a partir de estudos de neuroimagem estrutural e funcional, que apontam para anormalidades do tálamo, o qual está associado à filtração de estímulos sensoriais e pode ter particular relevância na patogênese da esquizofrenia.

PESQUISA TRANSLACIONAL EM ESQUIZOFRENIA

As pesquisas com enfoque translacional mostram-se cada vez mais importantes na investigação da esquizofrenia. Esse tipo de pesquisa tem como objetivo principal o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas a partir da integração de diferentes áreas do conhecimento científico, sobretudo por meio de uma dupla via de comunicação entre as áreas básicas (modelos animais, genética, biomarcadores, entre outros) e pesquisas clínicas. Dessa forma, a medicina translacional é a aplicação integrada de novas tecnologias nas áreas de farmacologia, biomarcadores e métodos clínicos, a fim de se obter maior entendimento das doenças e novos tratamentos.

Observamos ao longo deste capítulo diversos exemplos de tentativas de integração de diferentes focos científicos (p. ex., associação de estudos de neuroimagem e

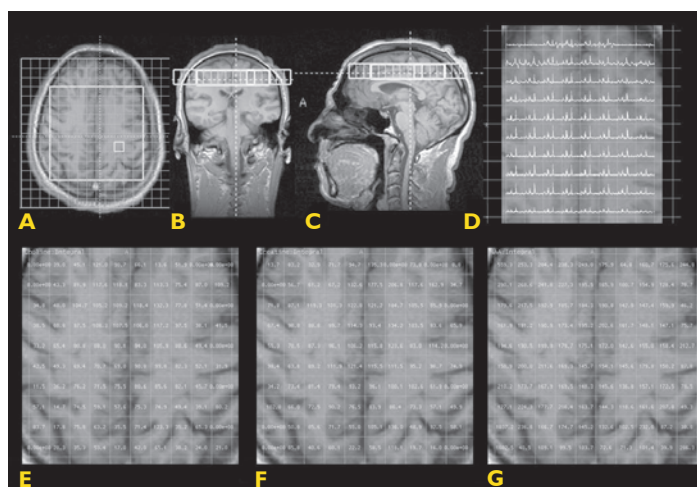


FIGURA 13.4

Imagens ilustrativas de espectroscopia por ressonância magnética em um paciente com esquizofrenia. Em **A**, **B** e **C**, são mostrados os três planos ortogonais (axial, coronal e sagital, respectivamente), com o volume de interesse da aquisição de espectroscopia delineado acima do corpo caloso, centrado no giro do cíngulo e nos lobos frontal e parietal. Note-se, em **A**, que o volume de interesse é dividido em diversos pequenos volumes, com 1x1x2 cm de tamanho. A partir de cada um desses volumes, é obtido um espectro, exemplificado em **D**. A área sob cada pico é utilizada para o cálculo dos valores de colina (mapa **E**), creatina (mapa **F**) e NAA (mapa **G**). Esses valores, por fim, podem ser utilizados para o cálculo de índices relativos NAA/Cre ou NAA/Cho+Cre.

genética) visando a obtenção de um maior entendimento da esquizofrenia e de benefícios práticos ao tratamento desse transtorno. Um exemplo de nosso grupo de pesquisa envolveu o ensaio duplo-cego randomizado de minociclina ou placebo em pacientes com esquizofrenia de início recente (dados ainda não publicados), no qual se observou eficácia dessa medicação em sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Esse estudo foi elaborado a partir de dados neurocientíficos translacionais em modelos animais de psicose, os quais indicaram que o pré-tratamento com minociclina pode reduzir os efeitos comportamentais de antagonistas NMDA em camundongos, assim como atenuar significativamente o aumento de dopamina no córtex frontal e no estriado após a administração de antagonistas NMDA (Chaves et al., 2009).

Existem também exemplos de caminhos inversos, partindo de pesquisas clíni-

cas para a pesquisa básica. Vale destacar, entre outros, estudos em modelo animal de alto risco genético (microdeleção do cromossomo 22q11) que mostram uma conectividade anormal entre córtex pré-frontal e hipocampo (Karayiorgou; Simon; Gogos, 2010). Esses estudos animais integram dois tipos de pesquisas clínicas anteriores:

- a) evidências de uma conectividade anormal entre córtex pré-frontal e hipocampo em pacientes com esquizofrenia;
- b) associação entre o cromossomo 22q11 e esquizofrenia.

Estudos clínicos têm demonstrado diversos sistemas de neurotransmissores e substratos neurais envolvidos na esquizofrenia. Todavia, alterações do neurodesenvolvimento ocorridas antes da manifestação da psicose, aliadas à heterogeneidade da esquizofrenia, dificultam o mapeamento da etio-

logia desse transtorno. Dessa forma, estudos neurocientíficos que esclareçam os mecanismos de risco da esquizofrenia podem ser promissores e úteis para intervenções preventivas. Adicionalmente, é necessário um maior conhecimento das alterações moleculares e neurais da esquizofrenia, assinalando um papel fundamental de pesquisas translacionais que incluam melhores modelos animais, modelos celulares (neurais), psicofarmacologia, neuroimagem e variáveis de riscos genéticos e ambientais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As últimas décadas de pesquisa sobre a neurobiologia da esquizofrenia apontam para anormalidades estruturais, funcionais e neuroquímicas em diversas regiões e circuitos cerebrais. Essas alterações parecem ocorrer precocemente durante o neurodesenvolvimento, e há posterior progressão ao longo do curso desse transtorno.

O desafio para as próximas pesquisas inclui a integração de aspectos genéticos e ambientais que contribuem para o desfecho do que chamamos esquizofrenia. Outra dificuldade é a melhor caracterização dos fenótipos que compõem esse transtorno, que pode ser mais bem entendido como uma síndrome. Apesar disso, a maior parte dos pesquisadores concorda que a esquizofrenia é um transtorno genético complexo que envolve múltiplos genes, cada gene com um pequeno tamanho de efeito, insuficientes para causarem, sozinhos, a doença. As associações de complicações periparto, infecções maternas e outros fatores ambientais com o desenvolvimento posterior de esquizofrenia apontam para um novo campo de pesquisa que inclua interações entre gene e ambiente.

Com base nas pesquisas sobre a neurobiologia da esquizofrenia, pode-se afirmar que esse transtorno apresenta anormalidades anatômicas significativas, porém sutis, que são multifocais e envolvem diversos circuitos neurais, os quais estão associados a sintomas cognitivos e clínicos.

Apesar dos resultados promissores, ainda não se conhecem as causas da esquizofrenia, nem o quadro completo de sua neuropatologia. A combinação de estudos que envolvem estrutura, função, neuroquímica e genética levar a um maior entendimento desse quebra-cabeça. Outro ponto de pesquisa para o futuro inclui estudos longitudinais desde o período prodrômico até estágios mais tardios da doença. Vale destacar, mais uma vez, que recentes pesquisas sugerem que o fenótipo heterogêneo da esquizofrenia pode ser o resultado de múltiplos processos fisiopatológicos que ocorrem em diferentes estágios da vida.

Dessa forma, é possível afirmar que o estágio atual de conhecimento da fisiopatologia da esquizofrenia se assemelha a uma antiga parábola indiana, na qual seis homens cegos apalpam diferentes partes de um mesmo elemento e chegam a uma conclusão diferente, sem conseguir integrar o todo, que é um elefante. Esse paralelo tem sido bastante utilizado por outros autores em diversas áreas da ciência, pois representa diferentes perspectivas de uma mesma entidade, assim como ocorre na esquizofrenia. A integração de diferentes modalidades de pesquisa em neurociência pode significar um melhor entendimento desses homens cegos, e a figura do elefante pode, finalmente, começar a surgir. Na parábola indiana, todos esses homens cegos concordam que há um elefante que todos poderiam ver se enxergassem. Quanto à esquizofrenia, essa percepção pode estar incorreta, já que é possível que haja mais de um elefante ou diferentes animais, os quais a ciência ainda não consegue enxergar.

Esse transtorno apresenta anormalidades anatômicas significativas, porém sutis, que são multifocais e envolvem diversos circuitos neurais.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders:*

- DSM-IV. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ANDREASEN, N. C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research. Brain Research Reviews*, v. 31, n. 2-3, p. 106-112, 2000.
- ANDREASEN, N. C. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 409-415, 2010.
- ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, v. 325, n. 7374, p. 1212-1213, 2002.
- BERTOLINO, A.; BLASI, G. The genetics of schizophrenia. *Neuroscience*, v. 164, n. 1, p. 288-299, 2009.
- CASPI, A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 10, p. 1117-1127, 2005.
- CHAVES, C. et al. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 42, n. 11, p. 1002-1014, 2009.
- DEAKIN, J. F.; SIMPSON, M. D. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. *Journal of Psychiatric Research*, v. 31, n. 2, p. 277-295, 1997.
- FUSAR-POLI, P. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 31, n. 4, p. 465-484, 2007.
- GOTTESMAN, I. I. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman, 1991.
- HALLAK, J. E. et al. Total agenesis of the corpus callosum in a patient with childhood-onset schizophrenia. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 65, n. 4B, p. 1216-1219, 2007.
- INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 187-193, 2010.
- KAPUR, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, v. 160, n. 1, p. 13-23, 2003.
- KARAYIORGOU, M.; SIMON, T. J.; GOGOS, J. A. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 11, n. 6, p. 402-416, 2010.
- LARUELLE, M. et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, n. 17, p. 9235-9240, 1996.
- LIEBERMAN, J. A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, v. 46, n. 6, p. 729-739, 1999.
- MCDONALD, C.; MURRAY, R. M. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Research. Brain Research Reviews*, v. 31, n. 2/3, p. 130-137, 2000.
- MEYER-LINDENBERG, A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 194-202, 2010.
- MIYAMOTO, S. et al. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, v. 3, n. 1, p. 27-39, 2003.
- MORRISON, P. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia. *Current Biology*, v. 15, n. 24, p. R980-984, 2005.
- MURRAY, R. M.; LAPPIN, J.; DI FORTI, M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology*, v. 18, Suppl 3, p. S129-S134, 2008.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *CID-10: Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.
- ROSS, C. A. et al. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, v. 52, n. 1, p. 139-153, 2006.
- SHENTON, M. E.; WHITFORD, T. J.; KUBICKI, M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 317-332, 2010.
- STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 115, n. 1, p. 4-11, 2007.
- STEEN, R. G.; HAMER, R. M.; LIEBERMAN, J. A. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 11, p. 1949-1962, 2005.
- VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B. P. The environment and schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 203-212, 2010.

Transtornos relacionados ao uso de substâncias

14

André Malbergier
Hercilio de Oliveira Jr.

O consumo de substâncias psicoativas é um fenômeno disseminado em todo o mundo e presente em diferentes países, culturas, classes sociais, gêneros e faixas etárias. O uso de substâncias é claramente associado à ocorrência de transtornos e agravos à saúde, que podem variar de acordo com o padrão de utilização e o tipo de droga consumida.

As classificações diagnósticas da Organização Mundial da Saúde (CID-10, 1997) e da American Psychiatric Association (DSM-IV, 1994) incluem duas categorias diagnósticas principais: o Uso Nocivo e a Dependência, segundo a CID-10, e o Abuso e a Dependência, segundo o DSM-IV.

As classificações diagnósticas da Organização Mundial da Saúde (CID-10) e da American Psychiatric Association (DSM-IV) incluem duas categorias diagnósticas principais: o Uso Nocivo e a Dependência, segundo a CID-10, e o Abuso e a Dependência, segundo o DSM-IV.

O uso nocivo e o abuso de substâncias incluem padrões nocivos de consumo associados às consequências pessoais e sociais adversas que podem ocorrer na vigência do uso, sem que haja critério diagnóstico para dependência, condição em que devem estar caracterizados fenô-

menos fisiológicos de abstinência, tolerância ou alterações comportamentais associadas à busca pelo consumo de substâncias.

Nos próximos anos, as classificações terão a tendência de unificar as categorias diagnósticas descritas em uma única categoria descrita como transtornos associados ao uso

de substâncias. A nova classificação, redigida em língua inglesa, deverá priorizar a utilização do termo *addiction*, em oposição ao atual termo *dependence*. Essa mudança tem como objetivo diferenciar fenômenos fisiológicos como a tolerância e a abstinência, que podem ocorrer de maneira frequente, inclusive com drogas de prescrição médica, sem, necessariamente, o desencadeamento do comportamento de busca ativa e uso descontrolado da substância que caracterizaria as alterações neurofisiológicas específicas que configuram o transtorno relacionado ao uso de substâncias.

EPIDEMIOLOGIA

O álcool é a substância lícita mais consumida em todo o mundo. Segundo a OMS (2009), a cada ano, cerca de 2 bilhões de indivíduos consomem bebidas alcoólicas, o que corresponde a 40% da população mundial acima de 15 anos de idade, e cerca de 2 milhões morrem em decorrência das consequências negativas desse uso.

Em relação à população brasileira, segundo dados do II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2005), 12,3% da população brasileira é dependente de

Em relação à população brasileira, segundo dados do II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2005), 12,3% da população brasileira é dependente de álcool.

álcool. O mesmo estudo apresentou prevalências de dependência de 10,1% para o tabaco, 1,2% para a maconha e 0,2% para os solventes. A proporção descrita de brasileiros que experimentaram cocaína e *crack* foi de 2,9 e 0,7%, respectivamente.

NEUROFISIOLOGIA

Ainda que as diversas substâncias psicoativas apresentem variabilidades em relação a seu mecanismo de ação no sistema nervoso central, existem alterações neurofisiológicas comuns que permeiam o desenvolvimento da dependência de substâncias. Nos últimos anos, foram realizados avanços importantes em relação ao conhecimento de como essas substâncias desencadeiam tais alterações. Essa evolução no conhecimento deve-se ao desenvolvimento de técnicas de pesquisa progressivamente mais avançadas, as quais incluem métodos de imagem, biologia molecular e genética.

A dependência de substâncias é considerada uma doença do cérebro, crônica e

A dependência de substâncias é considerada uma doença do cérebro, crônica e recidivante, caracterizada pelo comportamento de busca ativa pela substância a partir de um intenso desejo pelo consumo, a despeito das consequências negativas a ele associadas.

recidivante, caracterizada pelo comportamento de busca ativa pela substância a partir de um intenso desejo pelo consumo, a despeito das consequências negativas a ele associadas. A manutenção de um consumo acentuado dessas substâncias produz alterações cerebrais específicas, as quais serão descritas a seguir.

Desenvolvimento da dependência de substâncias

Diversos fatores, genéticos, culturais, familiares, psicopatológicos, sociais e ambientais, podem propiciar o contato do indiví-

duo com determinada substância e o desenvolvimento de um padrão de uso acentuado e dependência. Por exemplo, populações específicas podem ser mais vulneráveis à dependência do álcool devido a um perfil diferenciado de metabolismo hepático da substância, ou, ainda, em razão do polimorfismo de receptores μ -opioide. A ocorrência de uma vulnerabilidade biológica, no entanto, não significa que o indivíduo, necessariamente, se tornará dependente do álcool. Essa vulnerabilidade poderá gerar abuso ou dependência caso essa pessoa esteja inserida em um ambiente de oferta, facilitação, aceitação e manutenção do uso. Por exemplo, se esse indivíduo viver em um país muçulmano, onde o acesso ao álcool é dificultado e, muitas vezes, proibido por lei, essa vulnerabilidade pode não ser um problema.

Uma vez que essas condições sejam preenchidas e o indivíduo consuma a substância de modo frequente, ele tende a desenvolver alterações fisiológicas progressivas associadas à dependência. Entre as estruturas cerebrais associadas ao desencadeamento e à manutenção da dependência, destaca-se o sistema de recompensa.

O sistema de recompensa é a estrutura cerebral responsável pelas sensações prazerosas e, conseqüentemente, pelo aprendizado que pode gerar repetição de um comportamento. Esse sistema neurofisiológico está presente, inclusive, em animais inferiores e, do ponto de vista filogenético, é associado primariamente às sensações de prazer ligadas ao sexo e à alimentação (atividades ligadas à sobrevivência). Outros estímulos, como música, dinheiro, toque sensorial, ativam esse sistema de maneira secundária. Dentro da conceituação atual em relação a aspectos neurofisiológicos das dependên-

Diversos fatores, genéticos, culturais, familiares, psicopatológicos, sociais e ambientais, podem propiciar o contato do indivíduo com determinada substância e o desenvolvimento de um padrão de uso acentuado e dependência.

cias, considera-se que todas as substâncias com potencial de desencadeamento de dependência tenham ação direta ou indireta nesse sistema.

As vias mais importantes do sistema de recompensa são a mesolímbica e a mesocortical. A via mesolímbica compreende a região da área tegumentar ventral que projeta neurônios ao *nucleus accumbens* (NA) no sistema límbico.

As vias mais importantes do sistema de recompensa são a mesolímbica e a mesocortical. A via mesolímbica compreende a região da área tegumentar ventral que projeta neurônios ao *nucleus accumbens* (NA) no sistema

límbico. Outras projeções da amígdala, do córtex pré-frontal e do hipocampo chegam ao NA, que desempenha importante papel na regulação da emoção, da motivação e da cognição. O neurotransmissor associado ao funcionamento desse sistema é a dopamina.

As drogas psicoativas, apesar de seus diferentes mecanismos de ação, produzem um aumento da descarga de dopamina no sistema de recompensa. Tal descarga pode

As drogas psicoativas, apesar de seus diferentes mecanismos de ação, produzem um aumento da descarga de dopamina no sistema de recompensa.

ocorrer de maneira direta (aumento da liberação ou inibição da recaptura de dopamina, como no caso da cocaína) ou indireta (modulação de outros sistemas de neurotransmissores, como no uso de opioides, álcool

e maconha) (Fig. 14.1). Estima-se que a magnitude da liberação de dopamina desencadeada pelas substâncias geradoras de dependência seja muito maior em relação aos estímulos naturais.

A ativação do sistema de recompensa repetidas vezes desencadeia um mecanismo de aprendizado que modula o comportamento para a repetição da experiência de consumo da droga. De modo progressivo, os comportamentos associados ao uso da

droga ganham relevância, e estímulos previamente neutros passam a ser associados ao consumo, desencadeando a fissura.¹ Por exemplo, um usuário de *crack*, ao passar pelo ponto de venda da droga, pode sentir um desejo intenso de utilizá-la. Nesse caso, aspectos sensoriais são integrados a registros mnêmicos do consumo de substância, os quais, por sua vez, ativam o desejo de uso, e, por fim, esse desejo intenso modula o comportamento de busca. Essa liberação de dopamina repetidamente leva ao aprendizado do comportamento de obtenção e uso da droga. Na persistência do consumo, um fenômeno de sensibilização acontece nas vias mesolímbicas por plasticidade sináptica, levando a um consumo mais intenso e persistente.

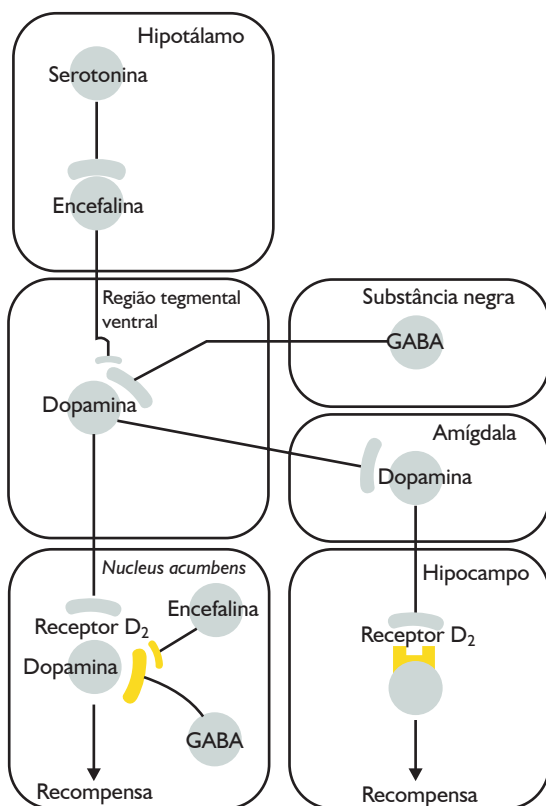
Manutenção da dependência

No início do processo de estabelecimento da dependência, o consumo de substâncias visa a obter prazer e bem-estar. Com o passar do tempo, que varia para cada substância e indivíduo, tende a haver um esgotamento neurofisiológico do mecanismo de repetição das sensações de recompensa, e os usuários mantêm o uso também devido à ativação de outras regiões cerebrais mais relacionadas à modulação do estresse associado aos sintomas de abstinência das drogas.

O sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal (circuito de estresse) é normalmente ativado na abstinência das drogas psicoativas e se relaciona a estados aversivos e ansiosos. Na ocorrên-

O sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal (circuito de estresse) é normalmente ativado na abstinência das drogas psicoativas e se relaciona a estados aversivos e ansiosos.

¹ Fissura é um termo leigo muito utilizado como tradução livre do inglês *craving* e significa um intenso desejo de uso.

**FIGURA 14.1**

Vias cerebrais associadas à dependência.

cia da abstinência, encontra-se um aumento de corticosterona, hormônio adrenocorticotrófico e fator liberador de corticotropina (CRF) na amígdala. Drogas antagonistas do CRF diminuem a autoadministração de cocaína e diminuem os sintomas de abstinência da droga.

A seguir serão descritas as bases biológicas pertinentes às principais substâncias de abuso e dependência e os princípios para o desenvolvimento de tratamentos eficazes.

ÁLCOOL

O etanol é uma molécula pequena que penetra com facilidade diversos tecidos e alcança

o sistema nervoso central. A alcoolemia alcança um pico após 30 minutos da ingestão, havendo, inicialmente, um efeito estimulante, seguido de uma fase depressiva. Alcoolemia é expressa em gramas de etanol por litro (p. ex., 0,3 g/L). O consumo de uma dose de bebida alcoólica por um homem de 70 kg resulta em uma alcoolemia em torno de 0,2 g/L. Em uma mulher de 60 kg, essa mesma dose gera uma alcoolemia em torno de 0,3 g/L. Um indivíduo adulto metaboliza e excreta cerca de uma dose por hora.

O etanol é rapidamente absorvido e distribuído para a maioria dos órgãos e sistemas. A absorção ocorre nas membranas mucosas da boca e do esôfago (em pequenas quantidades), do estômago e do intesti-

no grosso (em quantidades moderadas) e na porção proximal do intestino delgado, onde ocorre a principal absorção.

A maior parte do álcool é metabolizada no fígado, sendo que a mais importante via ocorre no citosol das células hepáticas, no qual a álcool desidrogenase (ADH) produz o acetaldeído. O acetaldeído produzido é rapidamente destruído pelo aldeído desidrogenase (ALDH) no citosol e na mitocôndria do hepatócito. Entre 2 e 10% do etanol são excretados diretamente pelos pulmões, pela urina ou pelo suor.

Uma vez presente no sistema nervoso central, o etanol apresenta mecanismos de ação complexos. Os principais efeitos sedativos, ansiolíticos e hipnóticos do álcool podem ser associados a sua interação com receptores γ -aminobutíricos (GABA)_A. A ação crônica do etanol sobre esses receptores desencadeia um mecanismo de dessensibilização progressiva que, junto com a sensibilização de receptores *N*-metil-*D*-aspartato, podem desempenhar um papel crucial nos fenômenos associados à dependência do álcool e sintomas de abstinência.

Outros neurotransmissores e sistemas têm papel relevante na farmacodinâmica do etanol. Receptores canabinoides tipo I (CB1), nicotínicos, μ -opioides e serotoninérgicos podem ter um papel fundamental na modulação da descarga de dopamina no *nucleus accumbens* desencadeada pelo consumo do álcool. Assim, novos fármacos propostos para o tratamento da dependência do álcool têm esses sistemas como alvos em potencial.

O tratamento da dependência de álcool pode ser dividido em duas etapas: tratamento da abstinência e, posteriormente, sua manutenção, ou prevenção de recaídas.

Abstinência de álcool

O consumo continuado de álcool em quantidade e frequência crescentes é associado ao desencadeamento de dependência e, de forma mais específica, à ocorrência de sintomas de abstinência. Os sintomas em geral

iniciam-se 6 a 8 horas após a última dose, alcançam pico entre 24 e 28 horas e tendem a remitir em até sete dias. A abstinência do álcool tem quadro clínico bastante variado, cuja gravidade de sintomas pode ser associada a fatores como tempo de consumo, quantidades ingeridas, associação com o consumo de outras substâncias e existência de condições clínicas comórbidas associadas. O *delirium tremens*, um quadro de confusão mental, pode ocorrer em até 5% dos pacientes, tem mortalidade de até 20%, devendo ser considerado uma emergência médica.

Os sintomas da síndrome de abstinência incluem manifestações psíquicas e físicas. As alterações psíquicas mais comuns são: ansiedade, irritabilidade, agressividade, julgamento prejudicado, desorientação auto e alopsíquica e alterações da sensopercepção. As alterações físicas mais comuns são: sudorese, insônia, tremores de extremidades, perda de coordenação motora, alterações da fala, nistagmo, convulsões, coma e morte. Ao exame físico e nos exames complementares, outros parâmetros podem estar alterados, como a presença de taquicardia, aumento da pressão arterial e distúrbios metabólicos.

Essa heterogeneidade de sintomas é associada às alterações fisiológicas relacionadas à dependência do álcool que incluem modificações de padrões de neurotransmissão do sistema nervoso central, os quais, subitamente, são alterados com a interrupção do consumo do álcool, gerando um desequilíbrio. Diversos sistemas neurotransmissores estão implicados, mas predomina um desequilíbrio entre os sistemas GABA e glutamato.

O tratamento da abstinência do álcool pode se dar em regime de internação ou ambulatorial. Entre os critérios fundamentais para a desintoxicação ambulatorial, devem ser considerados sintomas de intensidade leve a moderada, ausência de doença neurológica ou física em geral, quadro psiquiátrico estável, inexistência de história de convulsões ou *delirium tremens*, presença de familiares ou pessoas que deem suporte e reavaliação em 24 horas. Caso esses critérios não sejam satisfeitos, é preferível a

indicação de internação hospitalar para a disponibilização de recursos mais complexos. O tratamento deve incluir exames complementares, como hemograma completo, glicemia, teste das funções hepática e renal, coagulograma, eletrólitos, sorologias e detecção de outras drogas. Se houver sinais neurológicos focais, recomenda-se a realização de exame de imagem do sistema nervoso central (tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear).

O tratamento farmacológico da abstinência do álcool deve ser realizado com reposição de tiamina (vitamina B₁) parenteral nos primeiros dias para a correção da carência dessa vitamina, a qual pode ser associada à ocorrência da síndrome de Wernicke-Korsakoff (alterações neurológicas como nistagmo, ataxia e oftalmoplegia associadas à amnésia retrógrada e anterógrada persistentes). É importante a monitoração dos níveis de magnésio, pois esse íon é um cofator para o metabolismo da tiamina. Além da reposição da tiamina, o tratamento inclui utilização de benzodiazepínicos, os quais podem ser considerados o método mais seguro de tratamento.

Os benzodiazepínicos mais utilizados são o clordiazepóxido e o diazepam, embora o lorazepam seja indicado em casos de hepatopatia. Os benzodiazepínicos devem ser ministrados por via oral a cada hora até a melhora de alguns parâmetros (tremores de extremidades, taquicardia, hipertensão arterial) e continuados por cerca de 10 dias em doses menores. É importante ressaltar que a manutenção dos benzodiazepínicos por período maior pode desencadear dependência, não sendo, por essa razão, recomendada.

Perspectivas terapêuticas para o tratamento da dependência de álcool

Dissulfiram

O mecanismo de ação do dissulfiram (DSF) se dá pela inibição da enzima aldeído desi-

drogenase (ALDH). Uma vez que o indivíduo ingere álcool e há uma inibição dessa enzima, ocorre um acúmulo de acetaldeído, o qual gera uma série de sinais e sintomas desagradáveis, como ansiedade, taquicardia, rubor facial, sudorese e hipotensão. Dentre as contraindicações para seu uso, destacam-se: cirrose hepática com hipertensão portal, gravidez (devido o risco de anomalias congênicas), doenças cardiovasculares e síndrome mental orgânica. Os pacientes não devem consumir qualquer dose de álcool e ter um completo entendimento sobre os riscos. O dissulfiram foi a primeira intervenção farmacológica aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), órgão regulatório de medicamentos dos Estados Unidos, para o tratamento da dependência de álcool.

O dissulfiram oral supervisionado é eficaz quando incorporado a um tratamento de abordagem psicossocial. A medicação tem boa tolerabilidade. A hepatite é um efeito adverso raro, que ocorre principalmente nos primeiros meses de tratamento.

O dissulfiram oral supervisionado é eficaz quando incorporado a um tratamento de abordagem psicossocial.

Recomenda-se monitoração da função hepática a cada três meses na fase de manutenção. No primeiro mês de tratamento, esses exames laboratoriais podem ser realizados a cada duas semanas. A dose recomendada é de 250 mg por dia, mas pode ser adequada de acordo com a estratégia do tratamento. A administração supervisionada da medicação apresenta maior eficácia terapêutica.

Naltrexona

O mecanismo de ação da naltrexona baseia-se no antagonismo do receptor μ -opioide. Essa medicação é utilizada no tratamento do alcoolismo devido a sua ação como atenuante dos efeitos prazerosos do álcool, por meio da modulação da secreção de dopamina no *nucleus acumbens*. A naltrexona foi

O mecanismo de ação da naltrexona baseia-se no antagonismo do receptor μ -opioide. Essa medicação é utilizada no tratamento do alcoolismo devido a sua ação como atenuante dos efeitos prazerosos do álcool, por meio da modulação da secreção de dopamina no *nucleus accumbens*.

aprovada em 1995 pela FDA para o tratamento do alcoolismo. As principais contraindicações ao uso da naltrexona são doenças hepáticas agudas e crônicas.

A posologia recomendada da naltrexona no tratamento do alcoolismo é de 50 mg por dia, embora estudos mais recentes já utilizem doses de 100 mg. A naltrexona reduz

as taxas de recaída e a quantidade ingerida de álcool nos dias em que o paciente bebe. Recomenda-se a realização de monitoração das transaminases séricas nos três primeiros meses. A naltrexona deve ser suspensa se houver elevação persistente das transaminases. O principal efeito adverso desse medicamento é a náusea, que geralmente coincide com os níveis plasmáticos atingidos em um período de até 90 minutos após a ingestão do medicamento.

Acamprosato

O acamprosato inibe a atividade excitatória glutamatérgica, agindo nos receptores de glutamato (NMDA). Conforme já descrito, a sensibilização desses receptores, que ocorre na vigência da dependência do álcool, pode estar associada aos fenômenos de abstinência e ser um fator para a perpetuação do consumo do álcool. A idealização de um fármaco que estabilizaria esse desequilíbrio pode ser um recurso terapêutico importante.

O período de uso da medicação é variável. A dose utilizada é de 1.998 mg por dia (6 comprimidos divididos em 3 tomadas diárias). Os ensaios clínicos realizados utilizaram o fármaco por 6 a 12 meses. Os efeitos adversos relatados foram náuseas e

vômitos, cefaleia, dor abdominal e reações dermatológicas (prurido, *rash* máculo-papular e reações bolhosas). No momento, essa medicação não está disponível em nosso país.

Topiramato

O mecanismo de ação do topiramato no sistema nervoso central é complexo. O fármaco liga-se a um sítio não benzodiazepínico do receptor GABA_A, estimulando esse receptor, além de atuar como antagonista dos receptores glutamatérgicos AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metilisoxazol-propionato) e de cainato. O aumento do tônus GABA diminui a liberação de dopamina induzida pelo álcool no *nucleus accumbens*, rompendo o aumento do tônus glutamatérgico excitatório característico da dependência alcoólica. Esse mecanismo de ação atenua os efeitos do álcool e leva à estabilização da atividade aumentada do glutamato causada pelo uso crônico.

Outro mecanismo de ação do topiramato é a inibição das isoenzimas anidrase carbônica CA-II e CA-IV no cérebro e nos rins. No sistema nervoso central, a anidrase carbônica é responsável pela conversão de dióxido de carbono em ácido carbônico, que resultaria no paladar prazeroso de bebidas gaseificadas. Assim, os inibidores da anidrase carbônica são conhecidos por gerar alterações no paladar da cerveja e de outras bebidas gaseificadas, tornando-as menos agradáveis ao paladar.

Esse medicamento, em geral, é bem tolerado, sendo os efeitos colaterais mais comuns: parestesias, alterações do paladar, anorexia, dificuldade de concentração e alterações cognitivas. O topiramato deve ser evitado em indivíduos com história pessoal ou familiar de nefrolitíase. As doses recomendadas ficam em torno de 200 mg por dia.

O topiramato deve ser evitado em indivíduos com história pessoal ou familiar de nefrolitíase.

Ondansetrona

A ondansetrona tem como mecanismo de ação o antagonismo de receptores 5-HT₃, que exerce seus efeitos sobre o sistema mesolímbico-mesocortical dopaminérgico. Uma condição particular para a prescrição desse fármaco são os pacientes com casos de dependência precoce, principalmente aqueles com história familiar significativa. Os efeitos adversos são leves (em geral, constipação, dores de cabeça e sedação), e a dose inicial é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, que deve ser mantida durante o tratamento. A ondansetrona ainda não é aprovada pelas agências reguladoras para tratamento da dependência de álcool.

Bacofleno

O baclofeno, agonista de receptores GABA_B, é uma substância conhecida há décadas e tem aplicação principal no tratamento de doenças neurológicas. Há evidências de que pode reduzir o consumo de álcool por meio da ativação de receptores GABA_B neutralizando a resposta dopaminérgica induzida pelo álcool no *nucleus acumbens* e na área tegmental ventral.

O baclofeno deve ser introduzido e retirado com cautela, pois há descrição na literatura de efeitos como confusão, alucinações, ansiedade, distúrbios de percepção e rigidez muscular extrema. Entre outros efeitos adversos associados ao baclofeno, podem ser referidos: dores de cabeça, insônia, náusea, hipotensão arterial e aumento da frequência urinária. Apesar de ensaios clínicos terem mostrado a eficácia do baclofeno no tratamento da dependência alcoólica, outro estudo recente não encontrou evidências de eficácia quando comparado ao placebo. Esse medicamento ainda não é aprovado para tratamento da dependência de álcool.

É importante ressaltar que todos os tratamentos farmacológicos são estudados e avaliados em associação com algum tipo de abordagem terapêutica (aconselhamen-

to, terapia cognitivo-comportamental, entre outras).

TABACO

Há cerca de 4 mil substâncias presentes na fumaça produzida pela queima do tabaco. O cigarro é o método mais popular de uso de tabaco, sendo que cada cigarro possui, em média, 1 a 2 mg de nicotina, a principal substância associada à dependência. Quando o tabaco é fumado, a nicotina rapidamente atinge níveis máximos na corrente sanguínea e penetra o cérebro, sendo que um fumante típico traga cerca de 10 vezes durante um período de cinco minutos. Há variações de acordo com o método de consumo do tabaco. No fumo mascado, em cachimbos ou em charutos, dos quais a fumaça não é tragada, a nicotina é absorvida de maneira mais lenta pelas mucosas, não produzindo picos plasmáticos tão rápidos como o cigarro.

A nicotina é metabolizada principalmente no fígado e, em menor intensidade, nos pulmões e no cérebro. Seu principal metabólito é a cotinina, utilizada para a detecção do tabagismo em provas biológicas, sendo formada em reação catalisada pela enzima CYP2A6, pertencente à família do citocromo P450. Uma pequena fração (5 a 10%) da nicotina é excretada pelos rins na forma não metabolizada.

Além da nicotina, estudos em animais têm apontado que o acetaldeído, um dos componentes químicos encontrado no fumo do tabaco, pode aumentar drasticamente as propriedades de reforço da nicotina, podendo, também, contribuir para a dependência do tabaco.

Há cerca de 4 mil substâncias presentes na fumaça produzida pela queima do tabaco. O cigarro é o método mais popular de uso de tabaco, sendo que cada cigarro possui, em média, 1 a 2 mg de nicotina, a principal substância associada à dependência.

No momento em que atinge o sistema nervoso central, o principal sítio de ação da nicotina é o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$. A ativação desses receptores produz o fluxo de íons Na^+ e Ca^{2+} e a descarga dopaminérgica de neurônios na área tegmental ventral (ATV) e, posteriormente, no *nucleus acumbens*. O tratamento farmacológico do tabagismo pode ser realizado por meio de intervenções de reposição de nicotina ou utilização de outros fármacos.

Reposição de nicotina

As terapias de reposição de nicotina foram os primeiros tratamentos farmacológicos aprovados pela FDA para dependência de nicotina. As formas disponíveis de reposição de nicotina no

As terapias de reposição de nicotina foram os primeiros tratamentos farmacológicos aprovados pela FDA para dependência de nicotina.

Brasil são o adesivo, a goma de mascar e a pastilha de nicotina. As doses disponibilizadas nos adesivos e nas gomas de mascar podem ser variáveis, e o princípio do tratamento é a substituição da nicotina disponibili-

zada pelo tabaco pela nicotina da medicação. Há extensa literatura que dá suporte ao uso da reposição de nicotina como tratamento eficaz. Os adesivos são disponibilizados em doses de 7, 14 e 21 mg, sendo a escolha baseada na quantidade habitual de tabaco utilizada pelo usuário. Em geral, utiliza-se 1 mg da medicação para cada cigarro consumido pelo paciente por dia. A dose do adesivo deve ser reduzida gradativamente em um período de até 12 semanas. A goma de mascar, disponibilizada em doses de 2 ou 4 mg, pode ser utilizada de modo isolado ou em associação com adesivos para momentos em que o paciente apresenta maior fissura, bem como com tomadas programadas a cada 2 a 3 horas. A pastilha de nicotina, também apresentada em doses de 2 e 4 mg, é utilizada a cada 2

a 4 horas, dependendo da gravidade da dependência (medida pelo tempo de uso do primeiro cigarro ao acordar) e do número de cigarros por dia.

Vareniclina

A vareniclina, agonista parcial do receptor $\alpha_4\beta_2$ colinérgico nicotínico, apresenta maior afinidade a esse receptor do que a nicotina. Esse agonismo parcial pode diminuir sintomas de abstinência associados à interrupção da nicotina e reduzir o prazer associado ao consumo dos ci-

garros. A vareniclina teve resultados superiores em ensaios clínicos quando comparada a bupropiona, terapia de reposição de nicotina e placebo. Os efeitos colaterais mais frequen-

tes são: náuseas, insônia, cefaleia e sonhos vívidos. A dose utilizada é 2 mg por dia, divididos em duas tomadas. Tal dose é atingida no período de sete dias, e deve-se marcar o dia da parada do cigarro após 10 a 15 dias do uso da medicação. A medicação deve ser mantida por, pelo menos, três meses. Alguns relatos de possíveis efeitos adversos neuropsiquiátricos, como depressão e tentativas de suicídio, ainda merecem confirmação.

A vareniclina teve resultados superiores em ensaios clínicos quando comparada a bupropiona, terapia de reposição de nicotina e placebo.

Bupropiona

A bupropiona é um antidepressivo cujo mecanismo de ação se dá pela inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina nos receptores pré-sinápticos.

Nos estudos, apresenta resultados superiores ao placebo, porém inferiores à vareniclina. Pode haver utilização associa-

A bupropiona é um antidepressivo cujo mecanismo de ação se dá pela inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina nos receptores pré-sinápticos.

da com a reposição de nicotina. A dose total recomendada é de 300 mg por dia, em duas tomadas, e o efeito colateral mais perigoso é a convulsão, que pode ocorrer em indivíduos vulneráveis em uso de doses altas. Seu uso deve ser mantido por três meses.

Nortriptilina

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico. Os efeitos colaterais mais comuns são boca seca, aumento de peso e obstipação. A dose diária é de 100 a 150 mg, atingida de forma gradativa. Apesar da eficácia já demonstrada para a cessação do tabagismo, seu uso é limitado pela maior frequência de efeitos colaterais. Toda-

Apesar da eficácia já demonstrada para a cessação do tabagismo, seu uso é limitado pela maior frequência de efeitos colaterais.

via, pelo seu custo reduzido, pode ser uma opção terapêutica. Deve-se utilizar a medicação pelo período de três meses.

MACONHA

A substância psicoativa associada aos efeitos da maconha é o THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol), isolado na década de 1960.

Em 1988, foi identificado o primeiro receptor canabinoide em roedores, que recebeu o nome de CB1 (*Cannabinoid receptor 1*). Esse receptor está presente em regiões cerebrais como o hipocampo, o cerebelo, os gânglios da base e o neocórtex. Anos depois, foi descrito um segundo receptor canabinoide denominado CB2 (*Cannabinoid receptor 2*), presente predominantemente em células do sistema imunológico.

A elucidação dos ligantes endógenos dos receptores descritos ocorreu em seguida, com a descrição da anandamida e do 2-aracdonoilglicerol (2-AG). Essas substâncias estão relacionadas aos efeitos endógenos do sistema canabinoide sobre a modulação de funções diversas e complexas, como cognição,

dor e emoções, e funções neurovegetativas, como sono e apetite. O sistema canabinoide pode ser um modulador da neurotransmissão mediada principalmente pelo GABA e pelo glutamato. Os receptores canabinoides ocorrem com predominância nos terminais pré-sinápticos e seriam responsáveis por uma importante alça de *feedback*, cuja existência é fundamental na regulação dessa neurotransmissão.

Tratamentos farmacológicos para dependência de maconha

Não há medicações aprovadas para o tratamento da dependência de maconha. Alguns medicamentos foram testados (atomoxetina, bupropiona, buspirona, clonidina, divalproato, naltrexona, nefazodona e rimonabanto), mas não se mostraram eficazes no tratamento da abstinência e da dependência de *cannabis*. Um artigo recente de Budney e colaboradores apresenta uma revisão atualizada sobre as intervenções farmacológicas para os transtornos associados ao uso dessa substância.

Não há medicações aprovadas para o tratamento da dependência de maconha.

COCAÍNA

A cocaína, ao ligar-se ao receptor dopaminérgico, diminui a recaptura da dopamina. O aumento da disponibilidade de dopamina na fenda sináptica é associado aos efeitos agudos e às propriedades geradoras de dependência da substância.

Os efeitos da cocaína aparecem imediatamente após

A cocaína, ao ligar-se ao receptor dopaminérgico, diminui a recaptura da dopamina. O aumento da disponibilidade de dopamina na fenda sináptica é associado aos efeitos agudos e às propriedades geradoras de dependência da substância.

uma única dose e desaparecem em minutos ou poucas horas. A via pode ser um fator relevante no padrão de consumo da cocaína. As vias endovenosa e pulmonar produzem efeito imediato, com duração mais curta, e a via nasal apresenta efeito mais lento e de maior duração. A utilização da cocaína propicia aos usuários sensação de energia, aceleração do pensamento e das reações, euforia, fluência verbal e maior sensibilidade para visão, tato e audição, além de redução do sono e do apetite.

Os sintomas podem incluir reações físicas que incluem vasoconstrição, dilatação pupilar, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Doses maiores consumidas da substância ou padrões diferenciados de sensibilidade podem levar a comportamento bizarro, agitado e violento, bem como inquietação, irritabilidade, ansiedade, tremores, vertigens, contrações musculares e paranoia.

Entre as complicações clínicas mais comuns, destacam-se as cardiovasculares, como arritmias e infarto agudo do miocárdio; as neurológicas, como cefaleia, convulsões, acidentes vasculares cerebrais e coma; e as gastrintestinais, como dor abdominal e náusea.

Dependência

As vias de administração pulmonar e endovenosa produzem aumento abrupto da dopamina extracelular e têm efeito reforçador maior se comparadas às vias nasal e oral.

As vias de administração pulmonar e endovenosa produzem aumento abrupto da dopamina extracelular e têm efeito reforçador maior se comparadas às vias nasal e oral. Por essa razão, a forma *crack* (pedras fumadas em cachimbos improvisados) apresenta alto risco para o desenvolvimento de dependência.

A cocaína é uma droga facilmente indutora de dependência, sendo que os sinto-

mas mais frequentes de abstinência incluem anedonia e fissura. Outros sintomas associados são humor deprimido, fadiga, ideação suicida, disforia e dificuldade de sono.

Tratamento

De modo geral, o tratamento da dependência de cocaína é multidisciplinar e envolve estratégias de intervenção psicoterapêuticas e psicossociais. Até o momento, não existem medicações aprovadas para o tratamento da dependência de cocaína. Porém, algumas medicações têm sido estudadas com resultados promissores, as quais serão descritas a seguir.

De modo geral, o tratamento da dependência de cocaína é multidisciplinar e envolve estratégias de intervenção psicoterapêuticas e psicossociais. Até o momento, não existem medicações aprovadas para o tratamento da dependência de cocaína.

Dissulfiram

Estudos que avaliaram o dissulfiram no tratamento da dependência de cocaína em associação com a dependência de álcool e na dependência de cocaína isolada obtiveram resultados positivos. De maneira diferenciada em relação à dependência do álcool, na qual a ação é primariamente hepática, o mecanismo de ação na dependência de cocaína deve-se à inibição da β -hidroxilase, enzima que converte a dopamina em noradrenalina.

Modafinila

A modafinila é uma medicação aprovada para o tratamento da narcolepsia e pode ser útil na redução da fissura, dos sintomas de abstinência e da euforia em dependentes de cocaína. Ela age produzindo um aumento do tônus da neurotransmissão de glutamato, gerando, assim, efeito excitatório. Essa

substância pode ser utilizada como promotora da abstinência, principalmente por reduzir os efeitos reforçadores no caso de consumo da droga. Estudos apontam que pacientes tratados com a modafinila apresentam maior número de amostras de urina negativas e passam mais tempo abstinentes quando comparados aos pacientes tratados com placebo. As doses utilizadas variam de 200 a 400 mg por dia.

Topiramato

O topiramato, medicação promissora para a dependência do álcool, pode também ter um papel importante no manejo da dependência da cocaína. Seu mecanismo de ação (descrito anteriormente) produziu redução significativa da intensidade e da duração da fissura em uma amostra constituída por 28 homens dependentes de cocaína.

Vacina

Uma nova perspectiva para o tratamento farmacológico da dependência de cocaína é a produção de uma vacina.

Uma nova perspectiva para o tratamento farmacológico da dependência de cocaína é a produção de uma vacina. Seu princípio reside na união da cocaína

com anticorpos, impedindo sua entrada no cérebro e bloqueando, assim, os efeitos da substância. Os primeiros estudos utilizando a vacina como tratamento da dependência têm se mostrado promissores.

REFERÊNCIAS

ABBOT, J. A.; QUINN, D.; KNOX, L. Ambulatory medical detoxification for alcohol. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, v. 21, p. 549-563, 1995.

ADDOLORATO, G. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis:

randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, v. 370, n. 9603, p. 1915-1922, 2007.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.

ANDERSON, A. L. et al. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 104, n. 1-2, p. 133-139, 2009.

AVEYARD, P. et al. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*, v. 336, n. 7655, p. 1223-1227, 2008.

BREBNER, K. et al. Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science*, v. 310, n. 5752, p. 1340-1343, 2005.

BUDNEY, A. J.; VANDREY, R. G.; STANGER, C. Pharmacological and psychosocial interventions for cannabis use disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, p. S46-S55, 2010. Suplemento 1.

CARELLI, R. M. The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, v. 1, n. 4, p. 281-296, 2002.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. *II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país*. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2005.

EISENBERG, M. J. et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, v. 179, n. 2, p. 135-144, 2008.

GALANTER, M.; KLEBER, H. D. *Textbook of substance abuse treatment*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008.

GARBUTT, J. C. et al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, v. 34, n. 11, p. 1849-1857, 2010.

JOHNSON, B. A. Medication treatment of different types of alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, v. 167, n. 6, p. 630-639, 2010.

KENNA, G. A. et al. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Current Drug Abuse Reviews*, v. 2, n. 2, p. 135-142, 2009.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. *Cocaine: abuse and addiction*. Washington: NIDA, 2009.

NIE, Z. et al. Ethanol augments GABAergic transmission in the central amygdala via CRF1 receptors. *Science*, v. 303, n. 5663, p. 1512-1514, 2004.

ONCKEN, C. et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Archives Internal Medicine*, v. 166, n. 15, p. 1571-1577, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 2009.

ORSON, F. M. et al. Vaccines for cocaine abuse. *Human Vaccines*, v. 5, n. 4, p. 194-199, 2009.

PANI, P. P. et al. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 1, 2010. CD007024.

REIS, A. D. et al. Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 2, p. 132-135, 2008.

Transtornos do controle dos impulsos

15

Ygor Arzeno Ferrão
Gabriela de Moraes Costa
Ellis D'Arrigo Busnello

A impulsividade é um componente mensurável do comportamento, de bases fisiológicas. Ela faz o comportamento ocorrer sem

A impulsividade é um componente mensurável do comportamento, de bases fisiológicas. Ela faz o comportamento ocorrer sem oportunidade para reflexão, portanto, não condizendo com o contexto em que está inserido.

oportunidade para reflexão, portanto, não condizendo com o contexto em que está inserido.

Mesmo sendo mencionada diretamente em diversas patologias da quarta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) e im-

plicada nos critérios diagnósticos de tantas outras, a impulsividade ainda não foi explicitamente definida. A falta de especificidade acerca de seu papel nos transtornos psiquiátricos resulta, em parte, da discordância na literatura sobre como defini-la e mensurá-la.

A impulsividade vem sendo definida de diversas formas, algumas delas procurando aproximar a clínica da pesquisa, como, por exemplo: predisposição a agir sem refletir, a despeito das consequências; tendência a agir com menor premeditação do que a maioria dos indivíduos de igual capacidade e conhecimento; comportamento relacionado com exposição a riscos, falta de planejamento e tomada rápida de decisão. Também pode ser entendida como contendo três componentes: agir no impulso (ativação motora), sem focar na atividade em questão (atenção) e sem planejar ou pensar

cuidadosamente (falta de planejamento). Além disso, a impulsividade pode ser estudada em comparação a outros fenômenos comportamentais, por exemplo, pode ser situada como extremo oposto de compulsão em um espectro psicopatológico.

Alguns transtornos psiquiátricos, reconhecidamente fundamentados em aspectos psicopatológicos do controle inadequado da impulsividade, foram agrupados nos manuais diagnósticos sob o título de transtornos do controle dos impulsos (TCIs). Com base no fato de a impulsividade ser um sintoma discreto ou uma característica difusa da personalidade, sugeriu-se que os TCIs podem ser divididos em dois grupos maiores. O primeiro, caracterizado por “um ou mais atos isolados de impulsividade com uma característica em geral recorrente”, incluiria três subgrupos:

1. neuroses impulsivas: cleptomania, piromania, comprar compulsivo, tricotilomania, escoriação neurótica;
2. perversões ou desvios sexuais impulsivos: parafilias;
3. crises catatímicas (um ato de violência isolado e não repetitivo): transtorno explosivo intermitente.

O segundo grupo, que também pode ser dividido em três subgrupos, seria caracterizado por “uma difusividade perturbadora de impulsos que permeiam a personalidade sem, especificamente, pertencer a nenhum tipo de descontrole dos impulsos”:

1. síndromes orgânicas;

2. personalidade psicopática (hoje conhecida por personalidade antissocial);
3. transtorno neurótico do caráter (semelhante ao que hoje se conhece por transtorno da personalidade *borderline*).

IMPULSIVIDADE E COMPULSÃO

Em sua forma de execução, distinguem-se os atos compulsivos dos impulsivos pela maneira

Enquanto as compulsões têm como principal objetivo evitar riscos, os atos impulsivos expõem o paciente a situações potencialmente perigosas ou danosas. A impulsividade, de modo oposto à compulsão, é caracterizada por ser egossintônica e possuir um componente prazeroso no momento da execução do ato.

ritualizada com que se realizam os primeiros, em contraste com a subitaneidade e o caráter explosivo dos últimos. Além disso, a finalidade da compulsão é reduzir a ansiedade ou prevenir sofrimentos, enquanto os atos impulsivos, em geral (embora nem sempre), vinculam-se à obtenção de prazer. Enquanto as compulsões têm como principal objetivo evitar riscos, os atos impulsivos expõem o pa-

ciente a situações potencialmente perigosas ou danosas. A impulsividade, de modo oposto à compulsão, é caracterizada por ser egossintônica e possuir um componente prazeroso no momento da execução do ato.

Sob outro enfoque, algumas semelhanças podem ser evidenciadas: falta da capacidade de controle da vontade (existindo, contudo, algum grau de resistência por parte do paciente), comportamento de padrão repetitivo e possibilidade de coexistência na mesma pessoa. Muitos pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) têm obsessões com conteúdo semelhante aos temas agressivos dos atos dos pacientes com transtornos do controle dos impulsos, sendo este um tópico que necessita de maior estudo descritivo e analítico. No TOC, os impulsos aliviam a ansiedade (embora haja resistência ou análise

crítica e reprovação do ato em momentos lúcidos); eles podem ser deslocados para outros objetos e atuados de forma diversa do desejo do impulso inicial, substituídos por uma forma de pensar e/ou agir que anula, isola ou transforma o conteúdo inicial do pensamento e a ação que pode decorrer dele.

CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA

No DSM-IV, há uma seção que compreende transtornos do controle dos impulsos não classificados como parte da apresentação de transtornos descritos em outras seções do manual (p. ex., transtornos relacionados a substâncias, parafilias, transtorno da personalidade antissocial, transtorno da conduta, esquizofrenia, transtornos do humor) (American Psychiatric Association, 1994). A característica essencial dos TCIs é o fracasso em resistir a um impulso ou a uma tentação de executar um ato perigoso para a própria pessoa ou para outros. Na maioria dos transtornos descritos nessa seção, o indivíduo sente uma crescente tensão ou excitação antes de cometer o ato. Após cometê-lo, pode ou não haver arrependimento, autorrecreinação ou culpa. Os transtornos incluídos nessa seção encontram-se descritos no Quadro 15.1.

A característica essencial dos TCIs é o fracasso em resistir a um impulso ou a uma tentação de executar um ato perigoso para a própria pessoa ou para outros.

Na *Classificação de transtornos mentais e de comportamento*, da Classificação Internacional de Doenças, em sua décima edição (CID-10; Organização Mundial da Saúde, 1997), os TCIs são chamados de transtornos de hábitos e impulsos e estão localizados na seção de Transtornos da Personalidade e Comportamento em Adultos (F60-F69). Essa categoria compreende certos transtornos do comportamento que não podem ser classificadas sob outras rubricas. O sujeito indica que seu comportamento está associado a impulsos para agir, caracterizados por atos repetidos, sem motivação racional clara, in-

QUADRO 15.1**CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO CONTROLE DOS IMPULSOS PELO DSM-IV****TRANSTORNOS DO CONTROLE DOS IMPULSOS: DSM-IV**

Transtorno Explosivo Intermitente: caracterizado por episódios distintos de fracasso em resistir a impulsos agressivos, resultando em sérias agressões ou destruição de propriedades.

Cleptomania: caracteriza-se por um fracasso recorrente em resistir a impulsos de roubar objetos desnecessários para o uso pessoal ou em termos de valor monetário.

Piromania: padrão de comportamento incendiário por prazer, gratificação ou alívio de tensão.

Jogo Patológico: comportamento maladaptativo, recorrente e persistente, relacionado a jogos de azar e apostas.

Tricotilomania: ato de arrancar de forma recorrente os próprios cabelos por prazer, gratificação ou alívio de tensão, acarretando perda capilar perceptível.

Transtorno do Controle dos Impulsos Sem Outra Especificação: é incluído para a codificação de transtornos que não satisfazem os critérios para qualquer um dos transtornos específicos do controle dos impulsos descritos anteriormente ou em outras seções do manual.

Fonte: American Psychiatric Association (1994).

controláveis e que vão, em geral, contra os interesses do próprio sujeito e de outrem. A causa para esses transtornos não é conhecida. Estão agrupados em razão de semelhanças em suas descrições e não devido a outras importantes características comuns conhecidas. Estão excluídos: transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas (F10-19) e transtornos de hábitos e impulsos envolvendo comportamento sexual (F65) ou alimentar (F52).

Desde o início da década de 1990, alguns pesquisadores vêm sugerindo que os TCIs poderiam ser conceituados como parte de um espectro obsessivo-compulsivo, com base em suas características clínicas, transmissão familiar e resposta a intervenções farmacológicas e psicossociais (Dell’Osso et al., 2006).

de um espectro obsessivo-compulsivo, com base em suas características clínicas, transmissão familiar e resposta a intervenções farmacológicas e psicossociais (Dell’Osso et

al., 2006). Avanços científicos levaram uma força-tarefa do DSM-V a considerar importantes mudanças: a separação do TOC dos transtornos de ansiedade, colocando-o em uma categoria própria (Transtornos do Espectro Obsessivo-compulsivo), e a criação de novos transtornos autônomos a partir dos atualmente empregados nos TCIs sem outra especificação, incluindo de modo específico transtornos impulsivo-compulsivos de uso da Internet, compras, comportamento sexual e escoriação da pele. Esses transtornos seriam chamados de impulsivo-compulsivos devido a suas características de ativação e persistência ao longo do tempo.

As principais comorbidades com TCIs estão relacionados na Tabela 15.1.

Em decorrência da escassez de estudos epidemiológicos que incluam os TCIs como um grupo, serão descritas a seguir as características epidemiológicas e demográficas individuais de cada transtorno.

Como categoria diagnóstica, o jogo patológico (JP) foi incluído na seção denominada “Transtornos do Controle dos Impulsos Não

JOGO PATOLÓGICO (LUDOMANIA)

Como categoria diagnóstica, o jogo patológico (JP) foi incluído na seção denominada “Transtornos do Controle dos Impulsos Não

TABELA 15.1
Resumo dos estudos de comorbidade dos transtornos de controle dos impulsos com outros transtornos psiquiátricos

	JOGO PATOLÓGICO	TRICOTI-LOMANIA/DERMATOTI-LEXOMANIA	COMPRAR COMPULSIVO	TRANSTORNO EXPLOSIVO INTERMITENTE	CLEPTOMANIA	PIROMANIA
Transtornos do humor	até 84%	43 a 72%	até 63%	até 58%	até 100%	p
Transtorno de ansiedade generalizada	até 22%	até 53%			p	
Transtornos de pânico		7%	15%		até 40%	
Agorafobia		15%	6,1%		5%	
Fobia social		8%	9%		até 40%	
Fobia simples		até 32%	até 24%		até 30%	
Transtorno obsessivo-compulsivo	p	15%	3%		até 45%	
Transtorno da personalidade	até 56%	até 70%		p	p	p
Transtornos psicóticos		2%				p
Abuso de substâncias psicoativas	até 42%	até 23%	21 a 45%	até 40%	10%	até 40%
Transtorno da conduta				p		até 47%
Déficit de atenção/hiperatividade	até 20%					12%
Transtornos da alimentação			8%	4,6 a 20%	p	
Transtorno do estresse pós-traumático					p	

p = Existem relatos da presença dessas comorbidades, mas sem estudos que quantifiquem os percentuais.

Classificados em “Outro Lugar” na terceira edição do DSM. Após cerca de sete anos, foi publicado o primeiro instrumento de reconhecimento do JP, traduzido para diversas línguas e com uma versão para adolescentes: o South Oaks Gambling Screen (SOGS). A partir dele, jogadores compulsivos puderam ser identificados por um conjunto de critérios objetivos, por meio de um instrumento confiável, e o final da década de 1980 testemunhou considerável aumento de contribuições científicas originais em jogo. Apesar de sua ampla utilização, o SOGS recebeu também muitas críticas: devido a seu alto índice de falso-positivos (identificar jogadores não patológicos como patológicos) quando utilizado em estudos de prevalência, sua ênfase excessiva nos problemas financeiros e uso dos critérios do DSM-III. Essas críticas levaram ao desenvolvimento de vários outros instrumentos de triagem para o JP, sendo os mais utilizados o National Opinion Research Center DSM-IV Screen for Gambling Problems (NODS) e o Canadian Problem Gambling Index (CGPI).

De acordo com o DSM-IV-TR, o JP é um transtorno do hábito ou do impulso que consiste em episódios frequentes/repetidos de apostas, os quais dominam a vida do paciente, em detrimento de valores e compromissos sociais, ocupacionais, materiais e familiares.

De acordo com o DSM-IV-TR, o JP é um transtorno do hábito ou do impulso que consiste em episódios frequentes/repetidos de apostas, os quais dominam a vida do paciente, em detrimento de valores e compromissos sociais, ocupacionais, materiais e familiares.

das e malsucedidas tentativas de parar ou reduzir o jogar; inquietação ou irritabilidade ao reduzir ou deixar o jogo de azar; uti-

lização do jogo de azar como uma forma de fuga dos problemas ou humor negativo; tentativa de reverter perdas; mentiras para família, amigos ou outros sobre o próprio hábito de apostar, a fim de esconder a extensão do problema; colocar em risco relacionamentos, oportunidades de emprego, estudos ou carreira por causa do jogo de azar; buscar auxílio de terceiros para aliviar uma situação financeira desesperadora causada pelo jogo. Os jogadores que vivenciam mais de dois, porém menos de cinco dos sintomas acima descritos, podem ser chamados de “jogadores problemáticos” (modalidade associada a dificuldades psicossociais menos graves, mas em risco de desenvolver o JP, podendo, muitas vezes, necessitar de tratamento).

Estudos epidemiológicos em todo o mundo sugerem uma prevalência de JP na população geral variando entre 0,4 e 2,1%. A variabilidade encontrada nessas estimativas provavelmente deve-se aos instrumentos e à metodologia utilizados para avaliar o JP, bem como à disponibilidade do jogo de azar. Estudos baseados em entrevistas telefônicas tendem a apresentar altos índices de rejeição (mais de 35% em estudos conduzidos nos Estados Unidos); estudos que utilizam o SOGS frequentemente encontram prevalências mais altas do que as medidas baseadas no DSM-IV ou em entrevistas clínicas. A disponibilidade e a aceitação social do jogo por dinheiro também têm impacto sobre a prevalência do JP (Shaffer; Hall; Vander Bilt, 1999; Welte et al., 2001). Em um estudo com rigor metodológico utilizando amostra de mais de 43 mil indivíduos, proveniente da National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), foi encontrada prevalência de JP durante a vida de 0,42% na população geral dos Estados Unidos (Petry et al., 2005). O índice de resposta chegou a 81%, e foi utilizado um instrumento baseado no DSM (o que poderia justificar a prevalência relativamente baixa encontrada nessa amostra). No Brasil, uma pesquisa domiciliar publicada em 2010 com indivíduos de ambos os sexos, maiores de 14 anos e procedentes de todas as regiões do país (inclusive as rurais) mostrou uma prevalência

No Brasil, uma pesquisa domiciliar publicada em 2010 com indivíduos de ambos os sexos, maiores de 14 anos e procedentes de todas as regiões do país (inclusive as rurais) mostrou uma prevalência na vida de 1% para jogo patológico e 1,3% para jogo problemático (Tavares et al., 2010).

na vida de 1% para jogo patológico e 1,3% para jogo problemático (Tavares et al., 2010). Nesse estudo, a relação masculino:feminino para o JP foi de 3,2:1. Os dados sugeriram a existência de dois subgrupos de jogadores patológicos (um jovem e mais grave e outro mais velho e menos grave), e os indivíduos jovens, homens, desempregados ou não engajados em atividades de educação continuada parecem apresentar maior risco para JP. Em nosso país, a corrida de cavalos, as loterias estatais e os jogos de cartas com aposta têm sido tradicionalmente os métodos de jogo favoritos, uma vez que o jogo em cassinos é proibido.

De maneira geral, de acordo com as pesquisas supracitadas, percebe-se que os homens possuem cerca de 2 a 3 vezes mais chance de preencherem os critérios diagnósticos para JP, o que pode ser explicado pelo fato de eles começarem a jogar em idade mais precoce do que as mulheres. No entanto, as mulheres progredem em direção a problemas com o jogo com maior rapidez e procuram tratamento mais cedo do que os homens. Os estudos de prevalência também encontraram outras características sociodemográficas associadas ao JP: região específica dentro de um país, etnia, viuvez ou separação e presença de um transtorno psiquiátrico atual ou passado (Weinstock et al., 2008). Educação e renda têm sido investigadas, mas resultados conflitantes são frequentes. Com relação às comorbidades, as mais recorrentes estão associadas ao uso de substâncias (os jogadores patológicos apresentam risco seis vezes maior de ter o diagnóstico de abuso de álcool em suas vidas e 4,4 vezes maior para dependência de drogas ilícitas). Transtornos do humor também são mais prevalentes

(cerca de três vezes para depressão maior e distímia); o transtorno bipolar é geralmente considerado um critério de exclusão para JP, a menos que as duas condições ocorram de forma independente (pois os episódios de jogo de azar podem ser explicados por um episódio maníaco) e, na amostra da NESARC, a frequência de um episódio maníaco foi oito vezes maior em jogadores patológicos do que em não jogadores.

O estudo da NESARC concluiu que todos os transtornos de ansiedade avaliados ocorreram com frequência significativamente maior em jogadores patológicos, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com e sem agorafobia, fobias específicas e fobia social, com razões de chances maiores que 3 para todos os transtornos (Petry et al., 2005). Lamentavelmente, faltam dados relativos à associação entre o JP e outras condições psiquiátricas.

COMPORTAMENTO INCENDIÁRIO PATOLÓGICO (PIROMANIA)

A literatura ainda é escassa em estudos sobre a piromania, dificultando seu entendimento e tratamento. A maioria das pesquisas baseia-se em pacientes indicados para avaliação psiquiátrica em decorrência de solicitações judiciais. Estudos encontraram maior prevalência no sexo masculino, com idades de início variando desde a infância até a idade adulta, presença de desemprego, baixas condições socioeconômicas e pobreza de relacionamentos psicossociais (Grant; Won Kim, 2007; O'Sullivan; Kelleher, 1987; Puri; Baxter; Cordess, 1995).

Um estudo publicado em 2010 analisou a prevalência de comportamento incendiário e seus correlatos em indivíduos norte-americanos maiores de 18 anos (Vaughn et al., 2010). Nesse estudo, a prevalência ao longo da vida foi de 1% e houve associação com sexo masculino, cor branca, uso de álcool e maconha, transtorno da conduta, personalidades antissociais e obsessivo-compulsiva e história familiar de conduta antissocial.

Com relação ao comportamento incendiário na infância, parece ser mais comum entre crianças menores de 8 anos e adolescentes, com ambiente familiar caótico (incluindo ausência paterna ou materna), problemas escolares, histórias de abuso, negligência, adoção ou famílias muito numerosas e presença de transtornos psiquiátricos na família. Cerca de 18% dos homens incendiários e 44% das mulheres foram vítimas de abuso sexual na infância, e aproximadamente 40% dos incendiários apresentavam problemas relacionados ao uso e ao abuso do álcool. Alguns fatores predisponentes e precipitantes têm especial associação. Dentre os predisponentes estariam fatores psiquiátricos (como esquizofrenia), psicológicos (como história de abuso sexual) e psicossociais (como isolamento social); dentre os precipitantes estariam, da mesma forma, fatores psiquiátricos (como problemas relacionados a bebidas alcoólicas), psicológicos (como falecimento de figura parental) e psicossociais (como desemprego).

CLEPTOMANIA

A cleptomania (do grego *kléptein* = roubar), também denominada roubo patológico ou furto compulsivo, tem sido mencionada na literatura médica e legal durante séculos. O psiquiatra suíço Andre Matthey foi o primeiro a utilizar o termo *klopemanie* para descrever os ladrões que roubavam de modo impulsivo itens desnecessários devido à insanidade. Posteriormente, os médicos franceses Jean Etienne Esquirol e C. C. Marc alteraram o termo para *kleptomanie*, a fim de descrever o comportamento caracterizado por impulsos irresistíveis e involuntários, sendo a pessoa forçada a roubar por causa de uma doença mental, não devido à falta de consciência moral.

Estudos de amostras clínicas sugerem que a cleptomania não é tão rara como se supunha (o estigma parece levar muitos pacientes a não procurarem tratamento) (Grant et al., 2005; Grant, 2006). Ainda que sua prevalência na população geral seja,

ainda, desconhecida, ela foi estimada (na população dos Estados Unidos) em seis para cada mil pessoas, o que se traduz em aproximadamente 1,2 milhões de norte-americanos adultos. Acredita-se que a cleptomania corresponda a 5% dos casos de *shoplifting*.

Além disso, a similaridade entre os índices em adolescentes e adultos pode significar que a cleptomania seja um transtorno crônico quando não tratada.

Roubo patológico parece ser mais comum em mulheres (cerca de dois terços dos pacientes); os homens parecem cometer o roubo inicialmente na adolescência, enquanto as mulheres apresentam idade de início bimodal (da puberdade ao início da vida adulta e ao redor da menopausa); não parece haver diferença entre as classes socioeconômicas; cerca de metade dos indivíduos rouba por cinco anos ou mais; tanto em homens quanto em mulheres, houve comorbidade psiquiátrica em algum momento da vida (outros TCIs = 20-46%; uso de substâncias = 23-50%; transtornos do humor = 45-100%). Ainda que a maioria das apreensões não resulte em pena com privação de liberdade, evidências iniciais sugerem que 15 a 23% dos pacientes sofreram algum tipo de condenação por furto.

Deve ser dada especial atenção ao diagnóstico diferencial entre cleptoma-

Estudos de amostras clínicas sugerem que a cleptomania não é tão rara como se supunha (o estigma parece levar muitos pacientes a não procurarem tratamento) (Grant et al., 2005; Grant, 2006).

Ao contrário do transtorno da personalidade antissocial, a cleptomania caracteriza-se pela presença de culpa ou remorso e ausência de motivos para o roubo, como ganho monetário, uso pessoal, roubar para impressionar alguém ou para sustentar uma adição a drogas.

nia e transtorno da personalidade antissocial. Ao contrário da última, a cleptomania caracteriza-se pela presença de culpa ou remorso e ausência de motivos para o roubo, como ganho monetário, uso pessoal, roubar para impressionar alguém ou para sustentar uma adição a drogas. Entretanto, muitos pacientes com cleptomania furtam itens desejáveis e valiosos, sendo, para alguns, o ímpeto associado ao furto proporcional ao valor monetário do item. Os itens furtados são, em geral, acumulados, descartados, devolvidos à loja ou doados.

Os roubadores patológicos descrevem o impulso para furtar como incongruente com o caráter, incontrolável ou moralmente errado. Ainda que um sentimento de prazer, gratificação ou alívio seja vivenciado no momento do furto, os pacientes descrevem culpa, remorso ou depressão logo após o ato. Em geral, devido a esse sentimento de vergonha, apresentam-se para o tratamento muitos anos após o início dos furtos e com queixas de depressão ou ansiedade (muitas vezes não relatando os roubos).

TRICOTILOMANIA

Em 1889, o dermatologista francês Hallopeau descreveu o primeiro caso de tricotilomania, doença caracterizada pelo impulso incontrolável de arrancar os próprios cabelos ou pelos, sendo, na maior parte das vezes, recorrente ou persistente. Desde então, ela vem recebendo pouca importância na literatura especializada, não sendo, ainda, bem compreendida.

Estudos mostram prevalências na vida de tricotilomania entre 0,6 e 4% da população geral, parecendo haver predominância no sexo feminino: 1,5% dos homens e 3,4% das mulheres (exceto na infância, quan-

do a proporção se equilibra) (Christenson; Mackenzie; Mitchell, 1991); o início se dá, em média, aos 10 anos de idade (mas há casos em menores de 5 anos), sendo o escalpo a área corporal mais acometida (82%), seguida de cílios (54%) e sobrancelhas (51%) – embora cada paciente possa exibir regiões específicas, únicas ou múltiplas, para arrancar pelos ou cabelos (p. ex., pelos faciais ou pubianos).

Mesmo fazendo parte dos TCIs, alguns autores compartilham a opinião de que, no DSM-V, a tricotilomania deveria ser incluída na categoria dos transtornos motores do espectro obsessivo-compulsivo (Stein et al., 2010).

TRANSTORNO EXPLOSIVO INTERMITENTE

O transtorno explosivo intermitente caracteriza-se por episódios recorrentes de atos agressivos desproporcionais, com estressores psicossociais e que não são mais bem explicados nem por outro transtorno mental, nem por efeitos fisiológicos de uma substância. Algumas dúvidas, porém, persistem com relação ao seu diagnóstico, tais como a natureza ou o limiar desses atos agressivos.

Apesar de sua inclusão no DSM há mais de duas décadas, há poucos estudos sobre a prevalência na vida do transtorno explosivo intermitente, tanto em amostras psiquiátricas como em comunitárias. Em pacientes psiquiátricos, a prevalência está entre 1 e 2%. Alguns estudos, entretanto, divulgaram taxas bem maiores: 11,1% ao lon-

Os roubadores patológicos descrevem o impulso para furtar como incongruente com o caráter, incontrolável ou moralmente errado.

O transtorno explosivo intermitente caracteriza-se por episódios recorrentes de atos agressivos desproporcionais, com estressores psicossociais e que não são mais bem explicados nem por outro transtorno mental, nem por efeitos fisiológicos de uma substância.

go da vida e 3,2% no mês em uma amostra comunitária de 253 indivíduos (podendo tal aumento dever-se às modificações nos critérios diagnósticos do DSM-III para o DSM-IV) e 7,3% ao longo da vida e 3,9% no último mês em pesquisa domiciliar de amostra representativa da população norte-americana (n = 8.282) (Coccaro et al., 2004; Kessler et al., 2006). Esses estudos evidenciam maior prevalência do transtorno em indivíduos do sexo masculino, jovens, com história de uso de substâncias ou de outra patologia mental.

COMPRAR COMPULSIVO (ONIOMANIA)

Kraepelin (1915) nomeou o comprar excessivo em mulheres de *oniomania* (do grego *oné* = compras e *mania* = loucura, frenesi) e comparou-o ao comportamento de jogar descontrolado identificado em homens. Bleuler (1924) incluiu a oniomania entre os “impulsos reativos”, junto com a piromania e a cleptomania. A classificação do transtorno de comprar compulsivo (TCC) continua sendo incerta e ele não está incluído nos sistemas nosológicos contemporâneos, como o DSM e a CID-10. Trata-se de uma preocupação maladaptativa ou uma necessidade urgente de comprar, tida como irresistível, intrusiva ou sem sentido, frequentemente acompanhada de episódios de aquisição de itens desnecessários ou que custam além do poder aquisitivo do indivíduo, podendo seguir-se de sensação de alívio ou gratificação após a compra e que não ocorre exclusivamente durante períodos de mania ou hipomania.

Os estudos estimam uma prevalência de oniomania entre 1,4 e 8% em amostras comunitárias de adultos, chegando a 9% em amostras psiquiátricas. A maioria dos acometidos por esse transtorno é do sexo feminino (80 a 95%) (Black, 2007). O TCC tem início no final da adolescência ou nos primeiros anos da segunda década de vida, o que pode relacionar-se com a emancipação do núcleo familiar ou com a idade em que os indivíduos obtêm crédito pela primei-

ra vez. Emoções negativas (como raiva, ansiedade, tédio e pensamentos autocríticos) costumam anteceder os episódios de compras, ao passo que euforia ou alívio das emoções negativas são as consequências mais frequentes. Roupas, sapatos, joias, maquiagem e CDs costumam ser as categorias preferenciais dos itens adquiridos, sendo que alguns pacientes relatam comprar um produto baseado em sua atratividade ou porque estava em oferta. Além disso, muitos têm “surto” de comprar ocasionais, particularmente em festividades, como o Natal (ainda que o gasto excessivo episódico por si só não confirme o diagnóstico de TCC).

Alguns pesquisadores têm considerado o TCC como dependência e o agruparam com os transtornos por uso de álcool e drogas. Outros o consideram parte do espectro dos transtornos obsessivo-compulsivos ou do humor (essa é uma categoria que foi proposta e que combina dependências comportamentais, incluindo jogo patológico, cleptomania, piromania, dependência de Internet e comportamento sexual compulsivo) (Glatt; Cook, 1987; Hollander et al., 1996; Lejoyeux et al., 1996).

Emoções negativas (como raiva, ansiedade, tédio e pensamentos autocríticos) costumam anteceder os episódios de compras, ao passo que euforia ou alívio das emoções negativas são as consequências mais frequentes.

ESCORIAÇÃO NEURÓTICA DA PELE (SKIN PICKING)

A escoriação patológica da pele não é formalmente reconhecida no DSM-IV. Ela começa como uma vontade de tocar, arranhar, apertar ou cavocar a pele, muitas vezes em resposta a uma pequena falha ou acne; instrumentos (tais como pinças) são com frequência utilizados, podendo causar desde leves danos a graves complicações (cicatrizes,

A escoriação é considerada patológica quando se torna habitual, crônica ou extensa, levando a vergonha, disfunção e prejuízo social.

celulite, desfiguração). A escoriação é considerada patológica quando se torna habitual, crônica ou extensa, levando a vergonha, disfunção e prejuízo social. A maior parte

dos indivíduos acometidos por esse transtorno é do sexo feminino, e a condição é crônica, podendo apresentar-se com remissões e exacerbações ao longo da vida. Mesmo podendo envolver locais únicos ou múltiplos e qualquer área do corpo, é mais comum a escoriação da face. Sua prevalência na população geral é ainda desconhecida, sendo estimada em aproximadamente 2% dos pacientes de clínicas dermatológicas e 5,4% em uma amostra comunitária (na qual esteve associada a sintomas depressivos, ansiosos e obsessivo-compulsivos).

DEPENDÊNCIA DE INTERNET E JOGOS ELETRÔNICOS

Dependência de Internet, uso problemático de Internet, uso patológico da Internet e uso compulsivo de Internet são alguns dos termos utilizados para descrever indivíduos incapazes de controlar seu uso da rede mundial de computadores, fazendo-o sem qualquer finalidade acadêmica ou profissional (ficando clara a ausência de propósito específico) e que terminam por apresentar prejuízos ou dificuldades psicológicas, sociais, laborais e na vida pessoal.

Pesquisas advogam que o uso médio relatado pelos usuários pesados é de 4 a 10 horas por dia durante a semana, aumentando para 10 a 14 horas aos fins de semana (isso representa algo em torno de 40 a 78 horas/semana) (Young, 1998). A média de uso semanal naqueles que preencheram os critérios para dependência é de cerca de 38 horas/semana, embora os estudos constatem propósitos e números de horas muito distintos.

Diversas tentativas de classificar esse transtorno vêm sendo realizadas, seguindo

os modelos de dependência a substâncias, jogo patológico ou transtornos do controle dos impulsos sem outra especificação. Não há consenso na literatura acerca de sua classificação, mas alguns estudos apoiam a ideia de que seja considerado um novo subtipo de TCI (Cao et al., 2007; Treuer; Fábíán; Füredi, 2001).

INTEGRANDO CONCEITOS NEUROBIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS EM IMPULSIVIDADE: DO LABORATÓRIO À CLÍNICA

Estudos de casos com lesões neurológicas específicas e que se manifestam principalmente pela impulsividade auxiliam na identificação das estruturas que intermedeiam esse sintoma (p. ex., o caso de Phineas Gage, que apresentou alterações de personalidade e comportamento após lesão no lobo frontal esquerdo) (Harlow, 1848).

As estruturas neuroanatômicas mais estudadas em impulsividade são: córtex pré-frontal, hipotálamo, tálamo, amígdala e gânglios da base.

O córtex orbitofrontal (COF) é composto pelas regiões mais ventrais do córtex pré-frontal e está conectado ao polo temporal e à insula por projeções neuronais recíprocas, sendo a única região do córtex pré-frontal a possuir forte associação com a amígdala. Esta é uma estrutura límbica que exerce papel associativo entre o afeto e o comportamento, pois recebe projeções neurais de várias áreas corticais e emite projeções para o sistema extrapiramidal e o hipotálamo. Do COF também partem projeções para o hipotálamo lateral e para o córtex entorrinal e, deste, para o hipocampo. Lesões do córtex entorrinal produzem significativo prejuízo em tarefas cerebrais ligadas à memória. O hipotálamo é o principal gânglio do sistema nervoso autônomo, recebe projeções de vários tipos de neurorreceptores e envia projeções para a hipófise e para centros motores do tronco cerebral. As projeções do COF para os gânglios da base conectam o estria-

do, o globo pálido e o tálamo. O fluxo de informações segue unidirecionalmente do COF para o estriado e daí para o globo pálido, retornando, então, ao COF via núcleos talâmicos mediodorsal e anterior. O estriado também recebe projeções dos córtices de associação temporais superior e inferior (auditivo e visual).

Mais recentemente, avanços tecnológicos permitiram uma nova abordagem para estudar a neurobiologia e o comportamento humano. Técnicas como a tomografia computadorizada de crânio, a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de pósitron (PET), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e a ressonância magnética com espectroscopia, dentre outras, permitiram alguns avanços no entendimento de transtornos cerebrais. Ainda assim, foram poucos os estudos realizados até hoje acerca da neuroimagem cerebral dos TCIs, e os trabalhos existentes focaram o JP.

Indivíduos com JP revelam atividade relativamente diminuída nos córtices frontal e orbitofrontal, nos gânglios da base/caudado e no tálamo. A ativação, relativamente reduzida dos circuitos córtico-gânglios da base-talamocorticais em indivíduos com JP em comparação aos controles é diferente da ativação relativamente aumentada dessa rede que se observa em estudos de provocação de estímulos no TOC. Como um todo, os dados sugerem que uma rede complexa de regiões cerebrais distingue indivíduos com JP e controles durante estados motivacionais relacionados ao jogo e que esses processos neuronais são dinâmicos ao longo do tempo. Outro grupo de pesquisadores estudou 12 indivíduos com JP e controles, pareados sem JP, usando uma tarefa de simulação de jogo e envolvendo o processamento de ganhos e perdas monetárias durante RM funcional (Reuter et al., 2005). Observou-se uma ativação bastante menor do estriado ventral direito relacionada aos contrastes de ganhos e perdas em indivíduos com JP quando comparados aos controles. Os jogadores também demonstraram uma ativação relativamente mais baixa no córtex pré-frontal ventromedial, que é consistente com

estudos anteriores. As técnicas de neuroimagem também têm demonstrado menor integridade microestrutural da substância branca nas regiões cerebrais frontais ventromediais, sendo essas imagens consistentes com achados de impulsividade aumentada em cleptomaníacos.

Assim, tem sido levantada a hipótese de que a disfunção serotoninérgica no córtex pré-frontal ventromedial seja subjacente à capacidade prejudicada de tomar decisões observada nesses doentes (Fig. 15.1).

Tem sido levantada a hipótese de que a disfunção serotoninérgica no córtex pré-frontal ventromedial seja subjacente à capacidade prejudicada de tomar decisões observada nesses doentes.

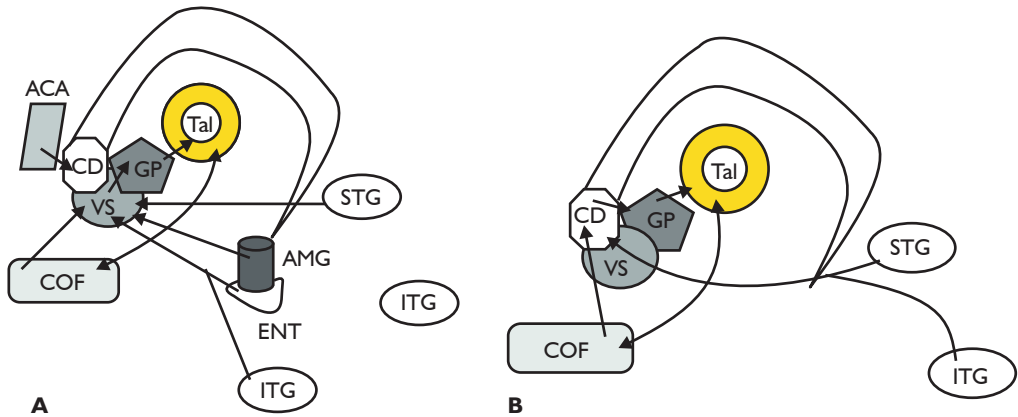
ELETROFISIOLOGIA

Anormalidades eletroencefalográficas foram encontradas em áreas do lobo frontal (podendo levar a alterações visuoespaciais) e do lobo temporal de pacientes com jogo patológico. Essas alterações foram semelhantes às encontradas em crianças com transtorno de déficit de atenção.

Alterações patológicas em uma região cerebral podem afetar outras áreas cerebrais distantes. Assim, dados eletrofisiológicos que mostrem alterações parieto-temporais podem ser sugestivos de lesões temporais ou frontais, tornando os achados eletroencefalográficos inespecíficos em várias patologias neuropsiquiátricas, inclusive nos TCIs. Sua utilidade faz-se vingar no estudo de sintomas impulsivos em pacientes com epilepsia ou pacientes impulsivos de difícil manejo.

BIOQUÍMICA E NEUROPSICOLOGIA

Anormalidades na atividade dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina têm sido relatadas no JP. Evidências indiretas do envolvimento desses sistemas

**FIGURA 15.1**

A – Circuito córtex orbitofrontal lateral-gânglios da base.

B – Circuito córtex orbitofrontal medial-gânglios da base.

Legenda: CD= núcleo caudado; GP= globo pálido; ITG= giro temporal inferior; COF= córtex orbitofrontal; STG= giro temporal superior; Tal= tálamo; ACA= área cingular anterior; AMG= amígdala; ENT= córtex entorrinal; VS= estriado ventral.

de neurotransmissores são derivadas de considerações diagnósticas e de tratamento farmacológico.

Serotonina

A serotonina (5-HT) é um dos neurotransmissores mais relacionados aos TCIs e, em particular, ao JP. A 5-HT está envolvida na regulação dos estados de humor, do sono e dos comportamentos prazerosos. Neurotransmissão por 5-HT reduzida tem sido associada a impulsividade aumentada em modelos humanos e animais.

Em laboratório, uma das maneiras de definir operacionalmente o comportamento impulsivo dá-se pela escolha de uma recompensa pequena e imediata em vez de uma grande, porém tardia. Manipulações neurofarmacológicas afetando a concentração cerebral de 5-HT modificam a efetividade de uma recompensa quando esta é adiada. Por exemplo, a administração de inibidores seletivos da recaptação de serotonina aumenta a resposta a uma recompensa tardia, enquanto lesões no sistema 5-HT diminuem a

prontidão de ratos para responder a essa recompensa.

Em humanos, o primeiro estudo neuroquímico publicado nessa área encontrou baixas concentrações de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) no líquido cefalorraquidiano (LCS) de pacientes deprimidos que haviam tentado suicídio de forma violenta, ao contrário daqueles que não haviam tentado o suicídio (Asberg; Träskman; Thorén, 1976). Desde então, muitos outros estudos têm evidenciado a relação entre impulsividade e agressividade e níveis reduzidos de 5-HIAA no LCS. Entretanto, as medidas cerebrais de serotonina não são facilmente determi-

Manipulações neurofarmacológicas afetando a concentração cerebral de 5-HT modificam a efetividade de uma recompensa quando esta é adiada. Por exemplo, a administração de inibidores seletivos da recaptação de serotonina aumenta a resposta a uma recompensa tardia, enquanto lesões no sistema 5-HT diminuem a prontidão de ratos para responder a essa recompensa.

nadas pelos níveis de 5-HIAA. Estudos com testes biológicos e de desafios farmacológicos podem auxiliar na obtenção dessas medidas. Outras medidas de função do sistema serotoninérgico têm se mostrado anormais em pacientes impulsivos: a ligação aumentada aos receptores 5-HT₂ pós-sinápticos no córtex pré-frontal de cérebros de vítimas de suicídio e as medidas de captação da serotonina em plaquetas mostraram correlação inversa com impulsividade em pacientes masculinos com episódios agressivos. Existem algumas evidências, em estudos animais, de que a estimulação de alguns subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₁) pode resultar na redução da impulsividade e da agressividade (Fig. 15.2). Uma tentativa do uso de m-clorofenilpiperazina (m-CPP, um agonista serotoninérgico parcial) em pacientes com tricotilomania mostrou que não houve aumento da sintomatologia, diferentemente do que ocorre quando m-CPP é administrada a pacientes com TOC, podendo revelar que a tricoti-

lomania está mais associada à impulsividade do que à compulsão. Contudo, comparando-se tratamentos diferentes de pacientes com tricotilomania (um grupo com clomipramina e o outro com desipramina, um potente inibidor da recaptação da noradrenalina), observou-se que a clomipramina foi significativamente mais efetiva, com uma interseção neurobiológica da tricotilomania com o TOC.

Contudo, um ponto sobre as teorias serotoninérgicas da impulsividade humana permanece: elas não conseguem explicar de modo adequado por que alguns indivíduos exibem determinada sintomatologia impulsivo-agressiva, enquanto outros a exibem de forma diversa. Alguns autores sugerem que a impulsividade possa ser geneticamente determinada e que a atividade, ou a realização do impulso, da mesma forma, sofra determinação genética de um modo geral, mas que pode ser alterada pela experiência pessoal (Eisenberg et al., 2007).

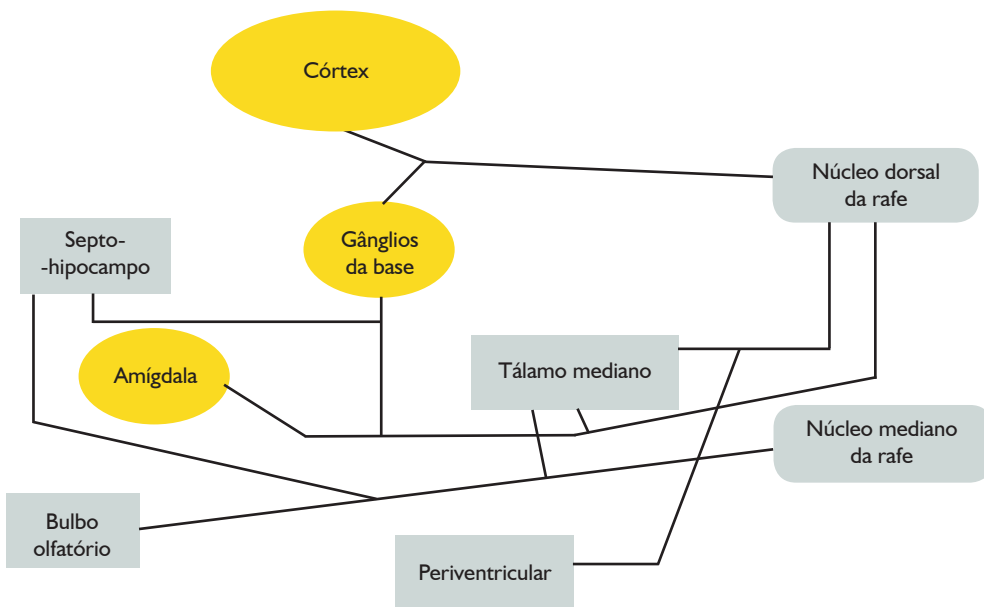


FIGURA 15.2

Vias serotoninérgicas interligando algumas estruturas implicadas na mediação da impulsividade.

Outros autores acreditam que os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos possam ser responsáveis pela modulação da expressão dessa impulsividade.

Noradrenalina

A noradrenalina está envolvida nos processos cognitivos, sobretudo naqueles relacionados com a atenção e a excitação, e tem sido implicada no JP, no qual a atividade noradrenérgica central está aumentada. Acha-

Achados sugerem que o sistema noradrenérgico medeia a atenção seletiva no JP e está relacionado a maior excitação e prontidão para jogar ou assumir riscos.

dos sugerem que o sistema noradrenérgico medeia a atenção seletiva no JP e está relacionado a maior excitação e prontidão para jogar ou assumir riscos (Kavoussy; Coccaro, 1996). Dosis mais elevadas de noradrenalina e seus metabólitos têm sido encontradas em amostras de urina e de LCS em jogadores patológicos e em pacientes depressivos.

Dopamina

O sistema dopaminérgico (DA) influencia os mecanismos de recompensa e reforço dos comportamentos humano e animal, tendo sido, também, implicado na dependência de substâncias. As alterações nas vias dopaminérgicas podem ser subjacentes à busca de recompensas

O sistema dopaminérgico (DA) influencia os mecanismos de recompensa e reforço dos comportamentos humano e animal, tendo sido, também, implicado na dependência de substâncias.

(jogo, drogas) que disparam a secreção de dopamina e produzem sentimentos prazerosos. Foi proposta a existência de um mecanismo de dependência, o qual seria desencadeado pela diminuição de DA, por meio do en-

volvimento de múltiplos genes e estímulos ambientais. Entretanto, não foram publicados estudos com avaliação por imagem de ligantes de receptores em indivíduos com JP ou outros TCIs que pudessem apoiar essa hipótese. Há estudos demonstrando que níveis aumentados de dopamina tornam o indivíduo predisposto a optar por gratificação instantânea (Pine et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O interesse da comunidade científica acerca dos TCIs vem aumentando de maneira considerável nos últimos anos, havendo particular interesse no encurtamento da distância entre a neurobiologia da impulsividade e sua interface clínica. As fontes de informação na sociedade atual inundam as pessoas com notícias sobre novas oportunidades potencialmente gratificantes, encurtando o tempo para ponderar e decidir-se de modo adequado. Como referiram Tavares e colaboradores (2008), o autocontrole se tornou, ao mesmo tempo, um desafio e um objetivo para homens e mulheres da pós-modernidade, sendo a sua perda representada pelos TCIs, seus antagonistas naturais.

REFERÊNCIAS

- ABREU, C. N. et al. Internet and videogame addiction: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 2, p. 156-167, 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R*. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ARAÚJO, D. C. L. et al. Cleptomania; jogo patológico; compras compulsivas; dependência de internet e de jogos eletrônicos: aspectos atuais. *Neurobiologia*, v. 73, n. 1, p. 161-173, 2010.
- ASBERG, M.; TRÅSKMAN, L.; THORÉN, P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide

- predictor? *Archives of General Psychiatry*, v. 33, n. 10, p. 1193-1197, 1976.
- BECHARA, A. et al. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, v. 123, n. 11, p. 2189-2202, 2000.
- BLACK, D. W. A review of compulsive buying disorder. *World Psychiatry*, v. 6, n. 1, p. 14-18, 2007.
- BLEULER, E. *Textbook of psychiatry*. New York: McMillan, 1924.
- BLUM, K. et al. Reward deficiency syndrome. *American Scientist*, v. 84, p. 132-145, 1996.
- CAO, F. et al. The relationship between impulsivity and internet addiction in a sample of Chinese adolescents. *European Psychiatry*, v. 22, n. 7, p. 466-471, 2007.
- CHRISTENSON, G. A.; MACKENZIE, T. B.; MITCHELL, J. E. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *The American Journal of Psychiatry*, v. 148, n. 3, p. 365-370, 1991.
- COCCARO, E. F. et al. Lifetime and 1-month prevalence rates of intermittent explosive disorder in a community sample. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 65, n. 6, p. 820-824, 2004.
- DELLOSSO, B. et al. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 256, n. 8, p. 464-475, 2006.
- EISENBERG, D. T. et al. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behavioral and Brain Functions*, v. 3, p. 2, 2007.
- FROSCHE, J.; WORTIS, S. B. A contribution to the nosology of the impulse disorders. *The American Journal of Psychiatry*, v. 111, n. 2, p. 132-138, 1954.
- GLATT, M. M.; COOK, C. C. Pathological spending as a form of psychological dependence. *British Journal of Addiction*, v. 82, n. 11, p. 1257-1258, 1987.
- GRANT, J. E. et al. Impulse control disorders in adult psychiatric inpatients. *The American Journal of Psychiatry*, v. 162, n. 11, p. 2184-2188, 2005.
- GRANT, J. E. et al. White matter integrity in kleptomania: a pilot study. *Psychiatry Research*, v. 147, n. 2-3, p. 233-237, 2006.
- GRANT, J. E. Understanding and treating kleptomania: new models and new treatments. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, v. 43, n. 2, p. 81-87, 2006.
- GRANT, J. E.; WON KIM, S. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity of pyromania. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, n. 11, p. 1717-1722, 2007.
- GRANT, J. E.; WON KIM, S. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity of pyromania. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, n. 11, p. 1717-1722, 2007.
- GRANT, J.; ODLAUG, B. L. Kleptomania: clinical characteristics and treatment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 1, p. s11-s15, 2008.
- HARLOW, J. M. Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical and Surgical Journal*, v. 39, p. 389-393, 1848.
- HAYES, S. L. et al. Skin picking behaviors: an examination of the prevalence and severity in a community sample. *Journal of Anxiety Disorders*, v. 23, n. 3, p. 314-319, 2009.
- HOLLANDER, E. et al. Obsessive-compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 57, n. 8, p. 3-6, 1996.
- KAVOUSSY, R. J.; COCCARO, E. F. Biology and pharmacological treatment of impulse-control disorders. In: OLDHAM, J. M.; HOLLANDER, E.; SKODOL, A. E. (Ed.). *Impulsivity and compulsivity*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
- KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, v. 63, n. 6, p. 669-678, 2006.
- KIM, K. et al. Internet addiction in Korean adolescents and its relation with depression and suicidal ideation: a questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies*, v. 43, n. 2, p. 185-192, 2006.
- KRAEPELIN, E. *Psychiatrie*. Leipzig: Verlag Von Johann Ambrosius, 1915.
- LEJOYEUX, M. et al. Phenomenology and psychopathology of uncontrolled buying. *The American Journal of Psychiatry*, v. 153, n. 12, p. 1524-1529, 1996.
- MACKAY, S. et al. Epidemiology of fire-setting in adolescents: mental health and substance use correlates. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 50, n. 10, p. 1282-1290, 2009.
- MOELLER, F. G. et al. Psychiatric aspects of impulsivity. *The American Journal of Psychiatry*, v. 158, n. 11, p. 1783-1793, 2001.
- O'SULLIVAN, G.; KELLEHER, M. J. A study of fire-setters in the south-west of Ireland. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental*, v. 151, p. 818-823, 1987.

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.
- PARAKH, P.; SRIVASTAVA, M. The many faces of trichotillomania. *International Journal of Trichology*, v. 2, n. 1, p. 50-52, 2010.
- PETRY, N. M. et al. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 66, n. 5, p. 564-574, 2005.
- PINE, A. et al. Dopamine, time and impulsivity in humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 26, p. 8888-8896, 2010.
- PURI, B. K.; BAXTER, R.; CORDESS, C. C. Characteristics of fire-setters: a study and proposed multiaxial psychiatric classification. *The British Journal Psychiatry: the journal of mental*, v. 166, n. 3, p. 393-396, 1995.
- REUTER, J. et al. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, v. 8, n. 2, p. 147-148, 2005.
- SHAFFER, H. J.; HALL, M. N.; VANDER BILT, J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *American Journal of Public Health*, v. 89, n. 9, p. 1369-1376, 1999.
- STEIN, D. J. et al. Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder and stereotypic movement disorder: toward DSM-V. *Depression and Anxiety*, v. 27, n. 6, p. 611-626, 2010.
- STEIN, D. J.; TOWEY, J.; HOLLANDER, E. Neuropsychiatry of impulsive aggression. In: HOLLANDER, E.; STEIN, D. (Ed.). *Impulsivity and Compulsivity*. Chichester: Wiley, 1995. p. 91-108.
- TAVARES, H. et al. Compulsive buying disorder: a review and a case vignette. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 1, p. S16-S23, 2008.
- TAVARES, H. et al. Gambling in Brazil: lifetime prevalences and sociodemographic correlates. *Psychiatry Research*, v. 180, n. 1, p. 35-41, 2010.
- TREUER, T.; FÁBIÁN, Z.; FÜREDI, J. Internet addiction associated with features of impulse control disorder: is it a real psychiatric disorder? *Journal of Affective Disorders*, v. 66, n. 2/3, p. 283, 2001.
- VAUGHN, M. et al. Prevalence and correlates of fire-setting in the United States: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Comprehensive Psychiatry*, v. 51, n. 3, p. 217-223, 2010.
- WEINSTOCK, J. et al. Ludomania: cross-cultural examinations of gambling and its treatment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, p. S3-S10, 2008. Suplemento I.
- WELTE, J. et al. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity. *Journal of Studies on Alcohol*, v. 62, n. 5, p. 706-712, 2001.
- WILLIAMS, W. A.; POTENZA, M. N. The neurobiology of impulse control disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 1, p. s24-s30, 2008.
- YOUNG, K. S. Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychology & Behavior*, v. 1, n. 3, p. 237-244, 1998.

Transtornos da alimentação

16

Anny de Mattos Barroso Maciel
Ana Clara Franco Flores
Alexandre Pinto de Azevedo
Fabio Tapia Salzano
Táki Athanássios Cordás

Os transtornos da alimentação (TAs) são quadros psiquiátricos que acometem, sobretudo, adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, causando aumento de morbimortalidade.

Os transtornos da alimentação (TAs) são quadros psiquiátricos que acometem, sobretudo, adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, causando aumento de morbimortalidade. Potencialmente crônicos, causam grande prejuízo

no funcionamento global e estão associados a comportamentos alimentares alterados, controle do peso por meio de atitudes caóticas e arriscadas, motivadas por percepção distorcida do corpo, da imagem e do peso.

A anorexia nervosa caracteriza-se por grande e inexplicável medo de engordar, obsessão pela magreza, perda de peso à custa de restrição alimentar, distorção da imagem corporal e amenorreia. A bulimia nervosa caracteriza-se por episódios bulímicos acompanhados de práticas compensatórias inadequadas para o controle de peso.

Entre os TAs, é possível identificar duas síndromes principais: a anorexia nervosa (AN) e a bulimia nervosa (BN).

A anorexia nervosa caracteriza-se por grande e inexplicável medo de engordar, obsessão pela magreza, perda de peso à custa de restrição alimentar, distorção da imagem corporal e amenorreia. A bulimia nervosa caracteriza-se por episódios bulímicos (grande e rá-

pida ingestão de alimentos com a sensação de perda de controle) acompanhados de práticas compensatórias inadequadas para o controle de peso, como vômitos induzidos, uso de diuréticos, inibidores de apetite e laxantes, exercícios físicos e dietas. A maioria dos pacientes com BN apresenta padrão alimentar altamente irregular, e a via da saciedade pode estar comprometida.

HISTÓRICO

Já no século XIII, havia descrições de mulheres que jejuavam de maneira extrema, como forma de se aproximarem espiritualmente de Deus, as chamadas “santas anoréxicas”. Na segunda metade do século XIX, a AN emerge como uma entidade autônoma, a partir dos relatos do francês Charles Lasègue, que descreve a *anorexie hystérique* (Vandereycken; Van Deth, 1989). Um ano depois, William Gull descreve três meninas com quadro anoréxico restritivo, denominado aepsia histérica (Vandereycken; Van Deth, 1989). A discussão sobre quem foi o primeiro a relatar o quadro é mais uma das longas novelas médicas existentes até hoje.

O termo *boulimos* já era usado séculos antes de Cristo. Hipócrates o empregava para designar uma fome doentia, diferente da fome fisiológica, e Aristófanes o usava para referir-se a um apetite voraz, desencadeado por algo pouco comum. A descrição de BN, tal como conhecemos hoje, partiu de Gerald Russell, que, em 1979, descreveu pacientes com peso normal e história de AN no passa-

do que apresentavam episódios bulmícos e vômitos autoinduzidos. Em função dos antecedentes mórbidos desses pacientes, o autor, a princípio, considerou o quadro uma mera evolução da AN, percebendo, posteriormente, a independência entre as duas entidades.

EPIDEMIOLOGIA

A realização de estudos epidemiológicos para TAs tem algumas dificuldades, como a recusa do paciente em procurar ajuda profissional, o pouco reconhecimento por parte dos profissionais de saúde e a busca por tratamento apenas nos casos de maior gravidade. Essas dificuldades contribuem para uma subavaliação da realidade, embora, atualmente, haja uma tendência ao aumento dos dados de incidência e prevalência, em parte pelo melhor diagnóstico médico e pela maior familiaridade dos pais com o tema.

Pesquisadores e médicos têm observado que TAs clinicamente significativas podem estar presentes em crianças e adolescentes mesmo na ausência de critérios diagnósticos estabelecidos (Golden et al., 2003).

Pesquisadores e médicos têm observado que TAs clinicamente significativas podem estar presentes em crianças e adolescentes mesmo na ausência de critérios diagnósticos estabelecidos.

A incidência média anual de novos casos de AN em mulheres é de 14,1 por 100 mil, enquanto a prevalência é estimada entre 0,9 e 1,2% para mulheres e em 0,29% para homens (Bulik et al., 2006; Hudson et al., 2007).

Os estudos epidemiológicos da BN apresentam as mesmas dificuldades metodológicas já citadas. A prevalência desse transtorno atinge entre 1 e 4% da população feminina e 0,5% da masculina (Hudson et al., 2007). Essa taxa pode ser maior, caso os quadros parciais sejam considerados.

A AN costuma começar no início da adolescência, porém têm sido observados

casos isolados de início na infância ou após os 40 anos de idade. Já a BN acomete adolescentes um pouco mais velhos e adultos jovens.

Cerca de 90% dos pacientes são do sexo feminino, a grande maioria da raça branca e de classe social entre média e alta. Esses dados, no entanto, enfrentam grandes críticas, em função de trabalhos realizados em diferentes culturas, os quais desmentem o mito de a doença acometer classes privilegiadas. Em relação aos pacientes do sexo masculino, o número mostra-se crescente, em face da maior preocupação dos homens com a imagem corporal; um dado curioso é a maior incidência em homens homossexuais.

Há maior frequência de indivíduos com TAs em profissões nas quais a estética e o corpo são valorizados, como no caso de modelos e outros profissionais da moda, bailarinos, atores e atletas, bem como entre estudantes universitários de medicina, psicologia e nutrição.

A AN costuma começar no início da adolescência, porém têm sido observados casos isolados de início na infância ou após os 40 anos de idade. Já a BN acomete adolescentes um pouco mais velhos e adultos jovens.

Há maior frequência de indivíduos com TAs em profissões nas quais a estética e o corpo são valorizados.

QUADRO CLÍNICO

A AN geralmente começa com uma dieta por insatisfação com o peso ou com a imagem corporal. O paciente com o transtorno muda seu padrão alimentar, a princípio eliminando de sua dieta alimentos muitos calóricos. A restrição alimentar piora de modo progressivo, com diminuição do número de refeições até o ponto em que o paciente passa a jejuar ou alimentar-se escassamente durante todo o dia. Nesse momento, a distorção da imagem corporal já encontra-se estabelecida, o que leva o

paciente a esforçar-se para manter o baixo peso. O paciente com AN queixa-se permanentemente de obesidade ou de algumas partes de seu corpo ainda precisarem ser reduzidas.

Além de dietas restritivas, outras técnicas compensatórias para evitar o ganho de peso são utilizadas, como exercícios físicos vigorosos e vômitos autoinduzidos. Laxantes, diuréticos, inibidores de apetite,

Provocar vômitos e o uso de laxantes caracterizam o subtipo purgativo ou bulímico; caso esses recursos não sejam usados, classifica-se o quadro como anorexia de subtipo restritivo.

hormônios tireoidianos, drogas ilícitas (cocaína) e substâncias usadas no tratamento para a obesidade são consumidos para a perda de peso. Provocar vômitos e o uso de laxantes caracterizam o subtipo purgativo ou bulímico; caso esses recursos não

sejam usados, classifica-se o quadro como anorexia de subtipo restritivo.

Assim como a AN, a BN decorre de uma dieta inadequada, mesmo que inicialmente prescrita por médicos. Alguns estudos apontam para uma possível alteração da saciedade que predisporia os paciente com BN à compulsão. Não é incomum, em pacientes bulímicos, história passada de AN. Com a tendência a restrição dietética, em algum momento, surgem episódios de fome incontrolável e propensão a ingerir alimentos em quantidades muito acima das normais em um curto espaço de tempo, gerando a sensação de perda de controle. Também para evitar o ganho de peso, os pacientes passam a utilizar compensações, como as já descritas para a AN. É possível encontrar aumento de impulsividade, manifestada por comportamentos como cleptomania; tricotilomania e outros tipos de automutilação; abuso de drogas ilícitas e de álcool; promiscuidade sexual; e tentativas de suicídio.

A AN e a BN compartilham condições emocionais e cognitivas que possibilitam a transição entre as duas doenças, sendo mais

comum a AN migrar para a BN, o que ocorre em até 50% dos casos (Milos; Spindler; Schnyder, 2005).

PROGNÓSTICO

As taxas de recuperação da AN são variáveis, dependendo do trabalho consultado, mas estima-se que em torno de 50% dos pacientes tenham recuperação completa, não voltando a apresentar outros episódios da doença. Outros 30% têm uma evolução mediana, oscilando entre períodos de melhora e de recidiva da doença, podendo evoluir para BN. O restante tem curso grave, com complicações físicas e psicológicas mais sérias. O índice de mortalidade varia de 6 a 15%, sendo que aproximadamente 54% morrem por complicações clínicas do transtorno, 27% por suicídio e 19% por causas desconhecidas ou outras causas.

Alguns fatores são indicativos de uma evolução ruim da doença, como peso muito baixo no início do tratamento, aparecimento tardio, demora para procurar ajuda médica, práticas purgativas, relações familiares comprometidas e comorbidade psiquiátrica.

O curso da BN pode variar de acordo com o estudo, sendo o critério de melhora clínica bastante variável. Alguns autores consideram a remissão do quadro mesmo na presença de vômitos ocasionais, desde que não preencham a frequência exigida para o diagnóstico. Uma boa recuperação ocorre em torno de 50 a 60% dos casos. Alguns fatores são considerados indicativos de mau prognóstico, como grande frequência de vômitos, aparecimento tardio da doença, maior gravidade no quadro, comorbilidade associada e relações interpessoais conturbadas.

BASES GENÉTICAS DA ANOREXIA NERVOSA

Estudos demonstram que a AN é de herança familiar, e estudos com gêmeos indicam que há fatores genéticos que contribuem para a agregação familiar dessa doença (Tab. 16.1).

TABELA 16.1

Genes estudados na anorexia nervosa: apenas associação significativa

GENE	FENÓTIPO (N)	POLIMORFISMO	VALOR p ^a	NOTA
Serotonina				
Receptor de serotonina	AN (196) Controles (98)	C 1080T (rs17850242)	0,01	OR 2,63, TDT NS Controles
ID HTR1D (1p36)	ANr (122) AN subtipo purgativo (104) Controles (678)	T-1123C (rs674386)	0,01 (genótipo) 0,026 para ANr/ controles	Estados Unidos, Inglaterra e Alemanha OR 1,44
	ANr (1220) AN subtipo purgativo (104) Controles (678)	rs856510	0,02 para ANr/ controles	OR 1,51
Catecolaminas				
Receptor de dopamina D2	ANr (108) AN purgativa (88) Controles (98)	725 bp 3_C/T (rs6278)	0,042 (genótipo PAN)	Haplo rs6275 0,038 TDT nos Estados Unidos, na Inglaterra e na Alemanha
DRD2 (11q23)	ANr (108) AN purgativa (88) Controles (98)	C 10620T (rs1800497)	0,045 (genótipo PAN)	Haplo rs6275 0,021 (RAN); TDT nos Estados Unidos, na Inglaterra e na Alemanha
Receptor de dopamina D4 (1p15.5)	AN (202 trios, incluindo 111 ANr e 67 AN purgativa) Controles (418 famílias, 542 filhas)	C(521)T (rs1800955)	0,009 para TDT	LRS Haplo C-521T & C-616G & A-809G & 120 bp bandas de repetição p=0,0001; C-521T & A-809G & éxon III & 120 bp bandas de repetição p=0,007. TDT
	AN (202 trios, incluindo 11 ANr e 67 AN purgativa) Controles (418 famílias, 542 filhas)	D4 120 bp repetições	0,018 para AN purgativa	
Neuropeptídeos e regulação da satisfação				
Receptor opioide delta-1 OPRD1	AN (196) Controles (98)	T8214C (rs536706)	0,045	OR 1,46, TDT NS Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos.

(continua)

TABELA 16.1 (continuação)

Genes estudados na anorexia nervosa: apenas associação significativa

GENE	FENÓTIPO (N)	POLIMORFISMO	VALOR p ^a	NOTA
(1p35)	AN (196) Controles (98) AN (196) Controles (98)	G23340A (rs760589) A47821G (rs204081)	0,046 0,01 0,03 (genótipo)	OR 0,68, TDT NS Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos. OR 0,61, TDT 0,06 Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos
Preprorelina gene (3p26-25)	AN r (131) AN purgativa (97) BN purgativa (108) Controles (300) AN r (131) AN purgativa (97) BN purgativa (108) Controles (300)	Leu72Met (408 C>A) (rs696217) Leu72Met 3056 T>C (rs2075356)	0,0002 (gene) 0,0410 (alelos) para BN purgativa caso/controles 0,006 (gene) 0,0035 (alelo) para BN purgativa/controles	Leu72Met (408 C>A) e 3056 T>C Haplo na BN pacientes 0,0059, OR = 1,71.
Outros genes candidatos				
Fator neurotrófico cerebral (BDNF) (11p13-14)	AN não classificada (98) ANr (347) AN purgativa (308) BN (389) Controles (510)	Val-66-Met (rs6265)	0,0008 (AN versus C; genótipo) 0,003 (ANr versus C; genótipo) 0,012 (AN purgativa versus C; genótipo) <0,001 (BN versus C; genótipo) 0,019 (ANr versus C; HRR)	OR AN 1,37 (Met-alelo) OR ANr 1,43 (Met-alelo) OR AN purgativa 1,29 (Met-alelo) OR BN 1,59 (Met-alelo) França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido
	ANr (219) AN purgativa (140)	Val-66-Met (rs6265)		HRR e TDT Áustria, França, Alemanha, Itália, Eslovênia, Espanha e Reino Unido

p^a = valor se reporta ao alelo do polimorfismo.

Legenda: AN, anorexia nervosa; ANr, anorexia nervosa restritiva; BN, bulimia nervosa; COMT, catecol-O-metiltransferase; DRD2, receptor de dopamina D2; HCRTRI, receptor de hipocretina I; HRR, haplótipo risco relativo; OPRD1, receptor opioide delta-1; TDT, teste de transmissão de desequilíbrio; OR, odds ratio (razão de chances); NS, não significativo; LRS, (likelihood ratio statistic), estatística de razão de probabilidades; bp, posição do gene.

Fonte: Adaptada de Pinheiro, Root e Bulik (2009).

Até agora, pesquisas de genética molecular, incluindo genoma e estudos de associação caso-controle, não obtiveram sucesso em identificar uma variante de DNA inequivocadamente relacionada a AN. Mais estudos são necessários para pesquisa genética para refinamento do fenótipo, uso de endofenótipo e implicações na nosologia. O futuro da pesquisa genética para AN é a discussão em termos de genoma e a necessidade de incluir grande número de amostra nos estudos.

BASES GENÉTICAS DA BULIMIA NERVOSA

Mulheres sem BN com história familiar da doença apresentaram redução da atividade serotoninérgica 5-HTT semelhante àquela das pacientes com BN. Esses achados apontam para a importância do desequilíbrio serotoninérgico na genética da BN, assim como ressaltam a utilidade do endofenótipo para identificar fatores de riscos genéticos para o transtorno da alimentação (Steiger et al., 2006).

FISIOLOGIA DO CONTROLE DO APETITE

O ato de comer é um comportamento sujeito ao controle voluntário. Na prática, é possível observar que muitos indivíduos, como os pacientes com BN ou transtorno da compulsão alimentar periódica, fazem referência a uma perda de controle durante a ingestão alimentar. Modelos teóricos tentam demonstrar a interação entre os componentes ambientais e biológicos que controlam essa ingestão. Contudo, pela intervenção individual no controle da alimentação por padrões particulares de comportamento, a ingestão alimentar deve refletir interações entre componentes biológicos, ambientais e tentativas autoimpostas de controle.

Por vários anos, acreditou-se que o controle da ingestão alimentar fosse uma função desempenhada apenas pelo hipotálamo. Seu envolvimento foi inferido pelas

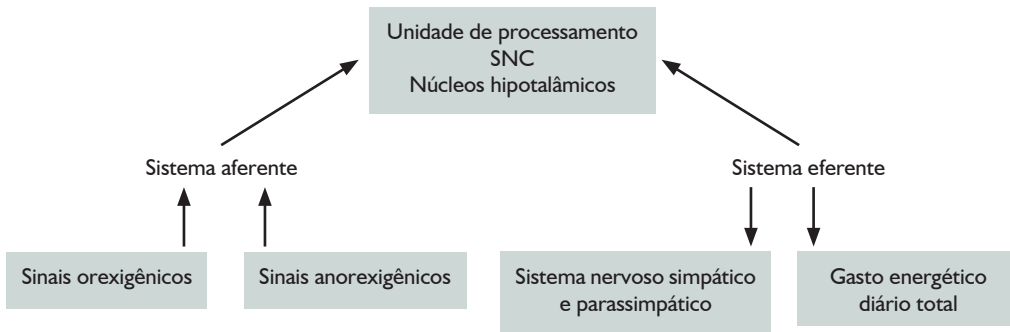
evidências de que lesões em sua estrutura podiam determinar aumento ou diminuição da ingestão de alimentos. Por exemplo, lesões na região mais lateral do hipotálamo determinam, em animais, afagia e adipsia, mesmo na disponibilidade de alimentos. Além disso, lesões nos núcleos hipotalâmicos ventromediais levam a um aumento da ingestão alimentar, determinando obesidade. Se forem aplicados estímulos elétricos nessas duas regiões, os efeitos encontrados são opostos, ou seja, hiperfagia e afagia, respectivamente. Assim, foram criados os conceitos de centro da fome, correspondente ao hipotálamo lateral (HL), e centro da saciedade, correspondente ao núcleo ventromedial (NVM) hipotalâmico. Hoje, é impossível identificar diferentes núcleos do hipotálamo envolvidos no controle do apetite de forma mista, sem uma definida separação, localizada, em centros reguladores da saciedade ou da fome.

O conceito atual de controle do apetite envolve a compreensão mais ampla da regulação neuroendócrina do equilíbrio energético. É possível identificar três componentes envolvidos nessa regulação: um sistema aferente, a unidade de processamento do sistema nervoso central (UPSNC) e o sistema eferente (Fig. 16.1).

Sistema aferente

Em resposta a uma refeição ou a sua ausência, uma série de hormônios e sinais neurais são gerados. Esses sinais levam informações ao sistema nervoso central (SNC), no qual essas respostas são interpretadas e determinam a saciedade ou a orexigênese (aumento do apetite). Podem ser diferenciados por sua ação rápida ou prolongada, por induzir saciedade ou fome, por determinar perda ou ganho de peso e por serem gerados central ou periféricamente. Alguns desses sinais podem ser liberados mesmo antes da ingestão alimentar, por meio de estímulos visuais, auditivos e olfatórios.

Correspondem aos sinais orexigênicos centrais o neuropeptídeo Y (NPY), a greli-

**FIGURA 16.1**

Regulação neuroendócrina do equilíbrio energético.

na, a galanina, os peptídeos opioides endógenos, o *melanin-concentrating hormone* (MCH), o glutamato, o ácido γ -aminobutírico (GABA), as hipocretinas e as orexinas. Os sinais anorexigênicos centrais são a família de peptídeos de hormônios liberadores de corticotrofina (CRH), a neurotensina, o *glucagon-like peptide-1* (GLP1), o *agouti related peptide*, a melanocortina e a *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART) (Quadro 16.1).

O NPY é um membro da família de peptídeos pancreáticos com potente efeito estimulatório do apetite. Estudos em ratos, nos quais o NPY foi administrado no terceiro ventrículo, sugeriram uma ação preferencial sobre o núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo, embora também ocorra ação

orexigênica quando ampliado sobre outros sítios hipotalâmicos e extra-hipotalâmicos. A liberação desse peptídeo é influenciada pelo ritmo circadiano, pela serotonina e por hormônios reguladores de sua secreção (esteroides gonadais, glicocorticoides adrenais, insulina e citocinas). Discute-se sua participação na etiologia da obesidade por questões genéticas ou por falha no controle de sua sinalização em nível hipotalâmico.

A grelina, um peptídeo estimulador da liberação do hormônio do crescimento, foi isolada no estômago de ratos em 1999. Ela atua estimulando a ingestão alimentar por meio da estimulação dos neurônios produtores do neuropeptídeo Y no núcleo arqueado do hipotálamo. A secreção endógena da grelina pelo estômago é maior durante

QUADRO 16.1SINAIS AFERENTES OREXIGÊNICOS
E ANOREXIGÊNICOS**SINAIS OREXIGÊNICOS**

Neuropeptídeo Y
Grelina
Galanina
Peptídeos opioides endógenos
Melanin-concentrating hormone (MCH)
Glutamato
GABA
Hipocretinas e orexinas

SINAIS ANOREXIGÊNICOS

Família de peptídeos CRH
Neurotensina
Glucagon-like peptide-1 (GLP 1)
Agouti related peptide
Melanocortina
Cocaine and amphetamine-regulated transcript
Leptina

períodos de jejum, sendo reduzida após a administração de nutrientes.

Em modelos animais, a introdução de grelina intracerebroventricular estimula a ingesta alimentar e o ganho de peso. Quando administrada em voluntários humanos, também promove aumento da fome e da ingesta alimentar (Wren et al., 2001).

Em pacientes com AN, o nível sérico de grelina é elevado, voltando ao normal após o peso ser recuperado (Jimerson; Wolfe, 2004). Mais estudos são necessários para explorar uma possível resistência à grelina na caquexia relacionada ao TA.

Na BN, observa-se decréscimo da grelina pós-prandial, dado compatível com redução da resposta à saciedade desse quadro (Kojima et al., 2005a; Monteleone et al., 2005).

A galanina também atua como agente orexigênico, porém essa ação é menos importante quando comparada à do NPY. Ainda que já se soubesse que os opioides promoviam aumento do apetite, o interesse quanto ao papel dos peptídeos opioides endógenos (POEs) sobre o controle da alimentação surgiu após a caracterização de três POEs ativos no hipotálamo: o β -END, a dinorfina e as encefalinas. Sua ação parece estar intimamente relacionada com a de outros agentes sinalizantes.

A ação do MCH não está totalmente definida. Estudos sugerem que, administrado experimentalmente em altas doses, esse hormônio produziria aumento do apetite; contudo, quando administrado em doses muito baixas, poderia apresentar uma ação anorexigênica. O glutamato e o GABA são produzidos em vários sítios hipotalâmicos e são os mais abundantes neurotransmissores do hipotálamo, atuando em sítios diferentes do hipotálamo; ambos determinam o aumento do apetite.

Recentemente, uma nova classe de neuropeptídeos orexigênicos foi isolada e classificada em dois subtipos, as hipocretinas I e II e as orexinas A e B. As primeiras parecem ser preferencialmente produzidas no HL, enquanto as segundas são identificadas em diferentes pontos do hipotálamo.

O CRH, hormônio liberador de corticotrofina, secretado no NPV hipotalâmico, age estimulando a secreção de corticosterona da adrenal. Níveis elevados de CRH estão relacionados a supressão do apetite. A neurotensina parece atuar em sinergia com o neurotransmissor dopamina, inibindo o apetite. O GLP1 é processado do proglucagon em células intestinais e é considerado um hormônio relacionado com a família do glucagon. Assim como outros peptídeos gastrintestinais, o GLP1 pode ser encontrado em diferentes sítios cerebrais, porém apresenta ação anorexigênica, provavelmente mediada pela inibição do NPY.

Sinais periféricos aferentes incluem macronutrientes (proteína) e os hormônios colecistocinina (CCK), bombesina, glucagon, insulina e polipeptídeo pancreático (PP), além da glicose.

A CCK, polipeptídeo secretado pelo sistema gastrintestinal após a ingestão alimentar, pode ser considerada um dos fatores responsáveis pela sinalização de saciedade do cérebro por meio de aferências vagais. Tal função tem sido demonstrada pela redução da alimentação em animais e humanos após administração exógena de CCK. A bombesina, liberada pela distensão gástrica, atua como um mensageiro, informando ao SNC que o indivíduo está saciado. Hormônios pancreáticos, como o glucagon e o PP, reduzem a ingestão alimentar. Níveis de insulina e glicose podem influenciar a ingestão alimentar de forma dinâmica. Quando a queda da glicemia é evitada, a próxima refeição pode ser atrasada. Tal queda é seguida por uma elevação dos níveis de insulina, e a liberação desta deverá diminuir a glicose circulante, levando a estímulo para alimentação.

A leptina é um hormônio produzido em adipócitos que atua como importante sinalizador aferente do equilíbrio energético.

Sinais periféricos aferentes incluem macronutrientes (proteína) e os hormônios colecistocinina (CCK), bombesina, glucagon, insulina e polipeptídeo pancreático (PP), além da glicose.

co para o NVM hipotalâmico. É um produto do gene *ob* e é um sinalizador de saciedade. Seu papel neuroendócrino primário é enviar informações sobre a reserva energética periférica dos adipócitos. A leptina é considerada um sinal necessário para o controle adequado dos processos de alto gasto energético, como a puberdade e a gravidez.

Processamento central dos sinais de balanço energético

Os núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle do apetite são os núcleos arqueado,

Os núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle do apetite são os núcleos arqueado, ventromedial, lateral, dorsomedial, paraventricular e supraquiasmático (controle temporal).

ventromedial, lateral, dorsomedial, paraventricular e supraquiasmático (controle temporal). Os locais precisos dos sítios receptores de sinais orexigênicos ou anorexigênicos ainda não foram determinados. Provavelmente, esses sítios

são morfológica e funcionalmente interligados, tornando difícil a separação de possíveis centros de saciedade ou fome.

Depois de os sinais periféricos atingirem o córtex cerebral, informações secundárias são enviadas ao hipotálamo com o objetivo de coordenar o balanço energético pelo equilíbrio do apetite, da saciedade e da energia ingerida e gasta. Os neurotransmissores dopamina (do núcleo dorsomedial) e GABA (do hipotálamo posterior) e os neuromoduladores neurotensina e CRH (de diferentes regiões do cérebro, incluindo a área pré-frontal), liberados em situações de estresse, vigília e dor têm um impacto negativo (redução) na expressão do apetite. Além disso, os neuropeptídeos hipotalâmicos metencefalina, orexina A e B, hormônio concentrador de melanina e galanina, produzidos no NPV e no HL, apresentam efeitos estimulatórios específicos no comportamento alimentar e no estoque de energia. Em especial, os neurotransmissores noradrenalina (do lo-

cus ceruleus) e serotonina (da rafe medial) apresentam papéis essenciais na transdução central dos sinais de apetite e saciedade. A noradrenalina parece apresentar ação paradoxal: se mediada por receptores centrais α_2 e β -adrenérgicos, a noradrenalina estimula a ingestão alimentar; se mediada por receptores α_1 -agonistas, determina redução da ingestão alimentar. Já a serotonina, de forma geral e por diferentes mecanismos, está envolvida na estimulação de saciedade.

Sistema eferente

O sistema eferente da UPSNC coordena o equilíbrio entre a reserva e o gasto de energia. Pode ser organizado em:

O sistema eferente da UPSNC coordena o equilíbrio entre a reserva e o gasto de energia.

- a) apetite e seus componentes motores, sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e parassimpático (SNP); e
- b) componentes de gasto energético diário total: o gasto energético basal, o efeito termogênico do alimento e o gasto energético voluntário.

Sinais endócrinos periféricos, vias neurais aferentes do nervo vago e do sistema simpático cervical e vias eferentes do NPV e do HL encontram-se em uma área medular, o núcleo do trato solitário (NTS). O NTS tem receptores neuronais para sinalizadores do apetite ou da saciedade, sugerindo uma capacidade inerente de interpretar esses sinais de forma independente do hipotálamo.

O SNS é responsável pelo estímulo ao gasto energético por diferentes vias: estímulo à termogênese; estímulo à lipólise dos adipócitos; aumento da secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e, conseqüentemente, aceleração do metabolismo; elevação da pressão arterial; aumento da exigência cardíaca durante a atividade física. O SNP atua de forma contrária ao SNS, determinando um aumento da estocagem

de energia por meio da influência da interação glicose-insulina. O NVM envia projeções eferentes inibitórias para o núcleo dorsal motor do nervo vago (SNP).

ALTERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES

Os mecanismos para o controle da ingestão alimentar envolvem uma interação complexa entre sistemas neurotransmissores periféricos e centrais. Como a alteração do comportamento alimentar é a principal característica dos TAs, vários estudos têm procurado determinar quais fatores desses sistemas estariam modificados nessas patologias e quais seriam seus significados.

Várias substâncias estão alteradas na fase sintomática dos TAs (Quadro 16.2). Todavia, ainda se desconhece se essas modi-

ficações são primárias, ou seja, se determinam os transtornos, ou se são secundárias a desnutrição ou má nutrição, ou, ainda, consequência de um mau hábito alimentar. Muitos achados parecem sustentar especialmente a segunda hipótese, uma vez que, retomando o ganho de peso ou o padrão alimentar adequado, ocorre a normalização da maioria dessas substâncias; outros, ainda de forma pouco estudada, apontam para a persistência de distúrbios das monoaminas, mesmo após a recuperação sintomática.

Os dados disponíveis no momento não permitem identificar um componente como fator etiológico dos TAs, sobretudo se tomados isoladamente. A importância das pesquisas nessa área reside na provável interação entre essas modificações, que, em conjunto, parecem capazes de determinar algumas características clínicas, de perpetuar sintomas ou de contribuir para recidivas.

QUADRO 16.2

ALTERAÇÕES NEUROENDOCRINOLÓGICAS DOS TRANSTORNOS DA ALIMENTAÇÃO (FASE SINTOMÁTICA)

		ANOREXIA NERVOSA	BULIMIA NERVOSA
Neurotransmissores	Serotonina	↓	N ou ↓
	Noradrenalina	↓	?
	Dopamina	↑	↓
Neuromoduladores	Colecistocinina	–	↓
	CRH	↑	–
	Peptídeo Y	↑	N
	Peptídeo YY	–	↑
	Leptina	↓	–
	Vasopressina	alterada	alterada
	Opioides	↓	ou ↑↓
Substâncias neuroendócrinas	LH	↓	–
	FSH	↓	–
	GnRH	–	–
	TSH	N	–
	T3	↓	–
	T4	N ou inferiores	–
	CRH	↑	–
	Cortisol	↑	–
	Hormônio do crescimento	alterado	–
	Insulina	–	–

CRH, hormônio liberador de corticotrofina; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio foliculo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; TSH, hormônio estimulante da tireoide; T3, tri-iodotiroxina; T4, tiroxina.

Distúrbios de neurotransmissores monoaminérgicos

Serotonina

Dados consideráveis de estudos em animais e humanos apontam para a ação de sistemas serotoninérgicos cerebrais na modulação do apetite, no humor e no controle de impulsos. Tratamentos que aumentam a serotonina intrassináptica ou ativam receptores serotoninérgicos tendem a produzir saciedade. Intervenções que diminuem as transmissões serotoninérgicas ou a ativação de receptores de serotonina aumentam o consumo alimentar e promovem o ganho de peso. Além disso, a serotonina pode diminuir o consumo de carboidratos e poupar a seleção de proteínas.

Pacientes com AN com baixo peso apresentam redução significativa nas concentrações de 5-HIAA (metabólico da serotonina) no líquido cefalorraquidiano quando comparados com controles. Têm, ainda, diminuição da ligação da ³H-imipramina e da resposta da prolactina plasmática a fármacos com atividade serotoninérgica. Essas alterações indicam redução da atividade da serotonina e, possivelmente, decorrem da menor ingestão de triptofano, precursor desse neurotransmissor. Após ganho ponderal a curto prazo (menos de seis meses), ocorre normalização das concentrações de 5-HIAA no líquido cefalorraquidiano. Em um estudo de Kaye e colaboradores (1990), níveis aumentados desse metabólico foram encontrados em pacientes anoréxicos com peso restabelecido há mais de seis meses (longo prazo). As causas dessas variações serotoninérgicas associadas a mudanças ponderais ao longo do tempo permanecem desconhecidas.

Na BN, foram evidenciados níveis diminuídos a normais de 5-HIAA, sendo estes inversamente proporcionais à frequência de compulsões e purgações.

Na BN, foram evidenciados níveis diminuídos a normais de 5-HIAA, sendo estes inversamente proporcionais

à frequência de compulsões e purgações. A hipofunção da serotonina pode contribuir para a redução da saciedade e para o aumento do tamanho, da duração e do ritmo das refeições, bem como para a quantidade de carboidratos ingeridos. Após a reaquisição de padrões alimentares saudáveis, parece haver níveis de 5-HIAA acima do normal.

Concentrações reduzidas de 5-HIAA estão associadas a comportamentos impulsivos e agressivos que permeiam os quadros clínicos tanto da AN quanto da BN. Já os níveis aumentados do metabólito da serotonina nesses pacientes após a recuperação estão relacionados com aspectos característicos dessa fase, como obsessão e perfeccionismo.

Noradrenalina

Estudos com pacientes anoréxicos sugerem que há uma diminuição da atividade da noradrenalina nessa patologia e que tal diminuição seria secundária a desnutrição.

Por meio da ativação de receptores α -noradrenérgicos periventriculares em níveis aumentados, a noradrenalina tende a ativar a alimentação, o que, pelo menos hipoteticamente, pode indicar sua participação na gênese das compulsões alimentares da BN. Todavia, tal atividade aumentada pode ser causada pela modificação do estado nutricional e hormonal, do humor, da atividade física, do equilíbrio de sódio ou de sistemas neuroendócrinos. Os dados de estudos realizados não permitem, até o momento, determinar se, de fato, existe um aumento da regulação de receptores α -noradrenérgicos hipotalâmicos ou se alterações noradrenérgicas contribuem para um padrão alimentar patológico.

Estudos com pacientes anoréxicos sugerem que há uma diminuição da atividade da noradrenalina nessa patologia e que tal diminuição seria secundária a desnutrição.

Dopamina

De uma forma geral, sistemas dopaminérgicos inibem o apetite. Em teoria, uma atividade dopaminérgica aumentada auxiliaria no desenvolvimento da AN, enquanto uma atividade reduzida pode contribuir para compulsões alimentares. Paralelamente, disfunções dopaminérgicas desempenham algum papel no humor disfórico e nas irregularidades menstruais encontradas na AN e na BN.

Kaye e colaboradores (1990), discorrendo sobre o tema, apontam para a possibilidade de alguns fatores participarem do desenvolvimento dos subtipos dos TAs, determinando uma vulnerabilidade específica. Dessa forma, os achados de concentrações diminuídas de ácido homovanílico, principal metabólito da dopamina, em pacientes anoréxicos subtipo restritivo indicariam uma redução da atividade desse neurotransmissor e, como consequência, o aparecimento de características opostas àquelas relacionadas a ele (inatividade motora, ausência de recompensa e evitação de novidade).

Um estudo recente demonstrou também que indivíduos com AN têm frequentemente polimorfismos funcionais de genes de receptores dopaminérgicos D2, o que pode afetar a transcrição do receptor e a eficiência da translação (Bergen et al., 2005).

Distúrbios de neuromoduladores

Nas duas últimas décadas, o modo como os neuropeptídeos influenciam o comportamento alimentar tem sido bastante estudado.

Sabe-se que o controle da ingesta alimentar envolve interações complexas entre o sistema nervoso periférico (respostas aferentes vagais, secreção de peptídeos gastrintestinais e estimulação gustatória) – via aferente – e o sistema nervoso central (neuropeptídeos e/ou monoaminas como mediadores) – via eferente.

Estudos em animais demonstram que opioides endógenos, CCK e neuropeptídeo Y regulam a frequência, a duração e o vo-

lume da refeição, bem como a escolha de macronutrientes (Morley; Blundell, 1998; Saper; Chou; Elmquist, 2002; Schwartz et al., 2000).

Os neurotransmissores do SNC interagem na via neuroendócrina, regulando, simultaneamente, o comportamento alimentar.

Estudos clínicos têm avaliado a possibilidade de o desequilíbrio de neuropeptídeos do SNC contribuir para desequilíbrio da secreção dos hormônios gonadotróficos, cortisol, tireoidiano e do crescimento nos TAs (Jimerson; Wolfe, 2004).

Na AN, a desnutrição, a restrição, a perda de peso e o humor disfórico podem causar alterações dos neuropeptídeos, e a alteração destes pode perpetuar o ciclo anoréxico.

Hormônio liberador de corticotrofina

Os pacientes anoréxicos com baixo peso apresentam níveis aumentados de cortisol, atribuídos à hipersecreção endógena de CRH, cuja ação é anoréxigena. Verificações no líquido cefalorraquidiano demonstraram concentração elevada desse neuropeptídeo nesses pacientes. Acredita-se que tais mudanças ocorram em resposta à desnutrição, já que há normalização desses valores com a recuperação do peso normal.

É interessante observar as reações provocadas pela administração de CRH intracerebroventricular em experiência com animais, pois se assemelham às mudanças fisiológicas e comportamentais presentes na AN, tais como diminuição da atividade sexual, hipogonadismo hipotalâmico, hiperativi-

O controle da ingesta alimentar envolve interações complexas entre o sistema nervoso periférico (respostas aferentes vagais, secreção de peptídeos gastrintestinais e estimulação gustatória) – via aferente – e o sistema nervoso central (neuropeptídeos e/ou monoaminas como mediadores) – via eferente.

dade e redução da alimentação. Este último fator, em especial, pode influenciar a manutenção de sintomas ou, ainda, recaídas.

Peptídeos opioides

O fato de pacientes bulímicos darem preferência a determinados tipos de alimentos (doces ou aqueles ricos em gordura) durante suas compulsões suscitou questionamento sobre as variações da atividade de opioides endógenos nesses casos.

Trabalhos evidenciaram níveis alterados (aumentados ou reduzidos) de opioides (β -endorfinas, hormônio adrenocorticotrófico, β -lipotrofina) em pacientes bulímicos e níveis diminuídos em pacientes anoréxicos muito emagrecidos. Essas modificações parecem ser conseqüências da má nutrição ou do baixo peso, desaparecendo na fase de recuperação.

Neuropeptídeo Y e peptídeo YY

O neuropeptídeo Y e o peptídeo Y estão entre os mais potentes estimulantes endógenos para a ingestão alimentar. O peptídeo YY (PYY) é cerca de três vezes mais potente que o NPY para estimular a ingestão alimentar.

O neuropeptídeo Y e o peptídeo Y estão entre os mais potentes estimulantes endógenos para a ingestão alimentar (Kalra et al., 1991; Morley et al., 1985; Scharzt et al., 2000). O peptídeo YY (PYY) é cerca de três vezes mais potente que o NPY para estimular a ingestão alimentar, e ambos são seletivos para a busca de alimentos ricos em carboidratos.

Indivíduos anoréxicos com baixo peso apresentam alto nível de NPY no líquido cerebrospinal e nível normal de PYY (Kaye et al., 1990). O nível elevado de NPY em pacientes com baixo peso não estimula a ingestão alimentar, mas sua participação na obsessão e no preparo de dietas pelo pacien-

te tem sido estudada. O nível plasmático de PYY na AN é semelhante ou um pouco superior ao dos controles (Stock et al., 2005).

Os níveis de NPY e PYY parecem estar normais em indivíduos com BN na fase aguda da doença. Após cerca de um mês de controle da ingestão e purgação, os níveis de PYY se elevam até valores compatíveis com quadro remitido de BN e controles (Gendall et al., 1999). Estudos iniciais apontam que o nível plasmático de PYY na BN é semelhante ao encontrado em controles (Kojima et al., 2005b; Monteleone et al., 2005b).

Colecistoquinina

A CCK é um peptídeo secretado pelo sistema gastrointestinal em resposta à ingestão alimentar. Parece ser um dos mediadores de saciedade liberados como resposta vaginal para o SNC (Gibbs; Young; Smith, 1973).

Os pacientes com BN parecem liberar menor quantidade de CCK pós-prandial se comparados a controles (após ingestão de alimentos padronizados e controlados) (Geraciotti; Liddle, 1988; Keel et al., 2007; Phillip et al., 1991), e a resposta à CCK pós-prandial em pacientes bulímicos retorna ao normal após tratamento das compulsões/purgações (Geraciotti; Liddle, 1988).

Estudos com a CCK na AN têm menos dados consistentes. Alguns apontam para nível basal elevado no plasma (Phillip et al., 1991; Tamai et al., 1993), bem como níveis de liberação pós-prandiais elevados (Harty et al., 1991; Phillip et al., 1991).

Mais estudos são necessários para avaliar a relação entre as alterações da regulação da CCK e outros mediadores de função gástrica em pacientes sintomáticos com AN e BN.

A CCK é um peptídeo secretado pelo sistema gastrointestinal em resposta à ingestão alimentar. Parece ser um dos mediadores de saciedade liberados como resposta vaginal para o SNC.

Leptina

A leptina é um produto proteico do gene *ob*, secretada predominantemente pelas células do tecido adiposo. No hipotálamo, interage com o neuropeptídeo Y, a serotonina e as melanocortinas para reduzir a ingesta alimentar, regulando a reserva energética de gordura corporal (Zigman; Elmquist, 2003).

A leptina é um produto proteico do gene *ob*, secretada predominantemente pelas células do tecido adiposo. No hipotálamo, interage com o neuropeptídeo Y, a serotonina e as melanocortinas para reduzir a ingesta alimentar, regulando a reserva energética de gordura corporal.

Os pacientes com AN apresentam níveis séricos de leptina inferiores aos dos controles (pacientes com peso normal) (Monteleone et al., 2005). Em modelos animais, níveis séricos baixos de leptina contribuem para amenorrea e outros distúrbios neuroendócrinos (Ahima; Osei, 2004).

Em pacientes com AN e longo tempo de permanência com índice de massa corporal baixo, são encontrados níveis séricos de leptina acima do esperado (Frederich et al., 2002; Jimerson, 2002).

Alguns estudos apontam que a renutrição rápida dos pacientes com AN propiciaria alterações séricas muito bruscas da leptina, podendo contribuir negativamente para a obtenção do peso normal e sua manutenção (Holtkamp et al., 2003; Lob et al., 2003).

Os pacientes com BN, quando comparados com controles, apresentam significativamente menor concentração de leptina (Frederich et al., 2002). Os estudos demonstram que os níveis séricos de leptina permanecem baixos mesmo após longo tempo de controle da BN. Essas alterações podem estar associadas ao metabolismo basal mais lento e à tendência a ganho de peso desses pacientes, contribuindo para a preocupação com o peso corporal comum nessa doença.

Vasopressina

A presença frequente de poliúria em pacientes anoréxicos acarretou a investigação do papel da vasopressina nos TAs. Sua administração em animais provoca aumento da memória e tem efeito ansiogênico, e concentrações alteradas de vasopressina foram evidenciadas em pacientes com AN e BN.

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal

Na AN, o eixo hipotalâmico-hipofisário do cortisol parece ser ativado pela perda de peso.

Além da amenorrea, mudanças hormonais provocam involução do tamanho das mamas, perda parcial dos pelos pubianos e perda óssea. Níveis diminuídos de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e estrogênio são encontrados em pacientes com baixo peso. Além disso, observa-se ausência de pulsos de LH, tornando sua secreção semelhante à do padrão pré-puberal. Acredita-se que hiposecreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) seja responsável por tais anormalidades hormonais. A cessação da restrição alimentar, associada à melhora psicológica, permite a retomada de ciclos menstruais normais e do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Irregularidades menstruais com frequência estão presentes em pacientes bulímicas. Padrões alimentares irregulares e estressores psicológicos podem contribuir

Irregularidades menstruais com frequência estão presentes em pacientes bulímicas. Padrões alimentares irregulares e estressores psicológicos podem contribuir para mudanças neuroendócrinas que acabam determinando essas irregularidades, as quais podem levar, inclusive, a infertilidade.

buir para mudanças neuroendócrinas que acabam determinado essas irregularidades, as quais podem levar, inclusive, a infertilidade.

Existem poucos estudos até o momento que demonstram que as possíveis alterações neuroendócrinas normalizam com a recuperação do TA.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóideo

Pacientes anoréxicos apresentam redução da conversão periférica da tiroxina (T4) em tri-iodotiroxina (T3), havendo um desvio para a formação de T3 inativa. Assim, há níveis normais de TSH, normais inferiores de T4 e diminuídos de T3. Esse processo diminui o consumo de energia, sendo adaptativo à restrição calórica e produzindo, clinicamente, sintomas de hipotireodismo (hipotermia, bradicardia, constipação).

Existem relatos contraditórios da função tireoidiana em bulímicos, provavelmente decorrentes de variação da gravidade sintomatológica entre esses pacientes.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

Um hipercortisolismo leve, com ritmo diurno reduzido, costuma estar presente na AN e é secundário à elevação dos níveis de CRH. Ambos retornam ao normal após ganho ponderal.

Hormônio do crescimento

Pacientes com AN apresentam distúrbio de secreção do hormônio do crescimento, provavelmente em resposta à desnutrição, o que se resolve com o aumento de peso. Tal alteração parece ter origem em uma disfunção hipotalâmica.

Já os dados sobre variações do hormônio do crescimento na BN são contraditórios.

Insulina

Na AN, a insulina e a glicemia de jejum estão diminuídas ou em níveis normais inferiores. A tolerância à glicose está alterada e também pode refletir o estado de desnutrição.

ALTERAÇÃO DE NEUROIMAGEM

Neurocircuito nos transtornos da alimentação

Estudos recentes de neuroimagem evidenciam possível distúrbio do processo gustatório nos TAs, o qual envolve a região anterior da ínsula e regiões estriatais. Esses achados aumentam a probabilidade de que indivíduos com AN apresentem mecanismos do apetite alterados, os quais envolvem partes sensoriais, interoceptivas, ou o sistema de recompensa.

Outros estudos apontam que tanto para BN como para AN pode ocorrer desregulação da via ventral anterior estriatal. Tal desequilíbrio pode promover maior vulnerabilidade a fatores emocionais para os comportamentos alimentares. Os indivíduos com AN podem ser capazes

de inibir o apetite e ter um extraordinário autocontrole pelo tônus do circuito cognitivo dorsal. Já os indivíduos com BN seriam vulneráveis e reagiriam em excesso quando com fome, pois têm menos habilidade em controlar os impulsos.

Os pacientes com AN e BN costumam apresentar temperamento disfórico. Há evidências de que a disforia aumenta o comportamento compulsivo/purgativo e diminui o restritivo. Também existem evidências de

Outros estudos apontam que tanto para BN como para AN pode ocorrer desregulação da via ventral anterior estriatal. Tal desequilíbrio pode promover maior vulnerabilidade a fatores emocionais para os comportamentos alimentares.

complexa interação entre as vias límbicas e as de saciedade, e esses achados são reforçados por estudos de neuroimagem.

Quando mulheres com AN são expostas a imagens de comida, apresentam atividade anormal na ínsula, no córtex orbitofrontal e no córtex temporal medial, parietal e cingular anterior (Ellison et al., 1998; Gordon et al., 2001; Naruo et al., 2000; Nozoe et al., 1993; Nozoe et al., 1995; Uher et al., 2004). As mulheres com AN e AN remitida apresentam maior aumento da atividade do córtex cingular anterior e do córtex pré-frontal medial em comparação com controles. Já as mulheres com BN demonstram menor ativação que controles (mulheres sem BN) na região anterior direita insular como resposta antecipatória a *milk shake* de chocolate (*versus* solução sem sabor) e na parte esquerda medial do giro frontal, da ínsula posterior e do giro precentral direito, bem como na região medial dorsal direita da ínsula, em resposta à ingestão de *milk shake* de chocolate (*versus* solução sem sabor).

A BN pode estar relacionada a hipofunção do sistema de recompensa, o qual pode predispor os indivíduos a compulsão para compensar tal déficit. Essa hipofunção pode estar relacionada a história de compulsão pré-mórbida por comidas muito palatáveis.

Distorção de imagem corporal

O sintoma marcante da AN é a grave e intensa distorção de imagem corporal, a qual leva pessoas extremamente magras a se perceberem como obesas. Teoricamente, a distorção de imagem corporal pode ser rela-

O sintoma marcante da AN é a grave e intensa distorção de imagem corporal, a qual leva pessoas extremamente magras a se perceberem como obesas.

tada como síndrome de negligência (Mesulam, 1981). Pode haver alterações nas regiões parietal, frontal e cingular, responsáveis pela relevância motivacional a eventos sensoriais. É sabido que lesões no córtex

parietal direito podem ocasionar agnosias e desorientações em relação a partes do corpo, bem como distorção de imagem corporal. O córtex parietal é conhecido por contribuir com a experiência de ser agente de suas próprias ações (proprioceptivos) (Farfar et al., 2003).

Alguns estudos apontam para um desequilíbrio na via serotoninérgica parietal esquerda como contribuinte para a distorção da imagem corporal (Bailer et al., 2004).

Ínsula

A ínsula tem importante função na informação interoceptiva das funções fisiológicas de todo o corpo, como temperatura, tato, sintomas viscerais, fome, rubor, entre outras (Craig., 2002). Essas percepções integram processos cognitivos e afetivos e, consequentemente, informações sobre o “estado” corporal (Paulus; Stein, 2006).

Estudos com tomografia por emissão de pósitrons

A utilização de tomografia por emissão de pósitrons (PET), com uso de determinados neurotransmissores radioligantes, tem resultado em novos achados sobre a especificidade de 5-HT e neurotransmissores DA em humanos, bem como sua relação com comportamentos diversos.

Bailer e colaboradores (2007) demonstraram que pacientes com AN têm 50 a 70% de aumento do potencial de ligação de receptores 5-HT1A nas regiões subgenua, mesotemporal, orbitofrontal, regiões da rafe, pré-frontal, lateral temporal, cíngulo anterior e regiões parietais. Atividade aumentada de 5-HT1A tem sido reportada em pacientes com BN (Tiihonen et al., 2004). Outro achado recente sobre o assunto foi o aumento de 20 a 40% do potencial de ligação de receptores 5-HT1A nas mesmas regiões em pacientes recuperadas de AN purgativa e BN. De forma contrastante, mulheres em remissão de AN restritiva não demonstraram diferença em relação a potencial de ligação

de 5-HT1A quando comparadas a controles (Bailer et al., 2005).

Estudos com PET em pacientes com AN ou BN têm encontrado significativa correlação entre comportamento de evitação de danos e ligação de 5-HT1A, 5-HT2A e receptores DA D2/D3 na região mesotemporal e em outras regiões límbicas. Em pacientes com AN, o potencial de ligação de [¹⁸F]altanserina também tem sido positivamente relacionado com evitação de danos nas regiões do cíngulo supraparagenuar, frontal e parietal.

Os achados utilizando imagens de PET demonstram que vias neuronais alteradas de 5-HT persistem após a melhora do quadro de AN e BN e sustentam a possibilidade de que essas alterações psicobiológicas possam contribuir com alguns traços, como o aumento de ansiedade.

Os achados utilizando imagens de PET demonstram que vias neuronais alteradas de 5-HT persistem após a melhora do quadro de AN e BN e sustentam a possibilidade de que essas alterações psicobiológicas possam contribuir com alguns traços, como o aumento de ansiedade.

contribuir com alguns traços, como o aumento de ansiedade.

ALTERAÇÕES DO SONO

A insônia costuma ser uma das queixas de pacientes com TAs. Queixas como insônia inicial, despertares noturnos frequentes, despertar precoce e má qualidade do sono podem fazer parte do quadro do TA, independentemente da presença de comorbidade psiquiátrica. A presença de episódio depressivo, por exemplo, parece não influenciar de modo específico o registro polissonográfico desses pacientes.

Os pacientes com TAs parecem apresentar alterações inespecíficas do registro eletroencefalográfico do sono. Os anoréxicos apresentam um número maior de despertares após o início do sono e uma redução da eficiência e do sono de ondas lentas (estágios 3 e 4). Uma correlação positiva

foi encontrada entre índice de massa corporal e quantidade de sono de ondas lentas, a qual parece ser consistente com as consequências neurobiológicas do estado de desnutrição crônica.

Na BN, não parece haver alterações na polissonografia em comparação com controles saudáveis, exceto pela tendência a uma maior densidade da fase de sono REM (movimento rápido dos olhos) no primeiro período de registro do sono.

Queixas como insônia inicial, despertares noturnos frequentes, despertar precoce e má qualidade do sono podem fazer parte do quadro do TA, independentemente da presença de comorbidade psiquiátrica.

Na BN, não parece haver alterações na polissonografia em comparação com controles saudáveis, exceto pela tendência a uma maior densidade da fase de sono REM (movimento rápido dos olhos) no primeiro período de registro do sono.

REFERÊNCIAS

- AHIMA, R. S.; OSEI, S. Y. Leptin signaling. *Physiology & Behavior*, v. 81, n. 2, p. 223-241, 2004.
- ANDO, T. et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, v. 141B, n. 5, p. 929-934, 2006.
- BAILER, U. F. et al. Altered 5-HT(2A) receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 6, p. 1143-1155, 2004.
- BAILER, U. F. et al. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl-¹¹C]WAY-100635. *Archives General Psychiatry*, v. 62, n. 9, p. 1032-1041, 2005.
- BAILER, U. F. et al. Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology*, v. 195, n. 3, p. 315-324, 2007.
- BERGEN, A. W. et al. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 9, p. 1703-1710, 2005.
- BERGEN, A. W. et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, v. 8, n. 4, p. 397-406, 2003.

- BRAY, G. A. Afferent signals regulating food intake. *The Proceedings of the Nutrition Society*, v. 59, n. 3, p. 373-84, 2000.
- BROWN, K. M. et al. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, v. 61, n. 3, p. 367-373, 2007.
- BULIK, C. M. et al. Prevalence, heritability and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives General Psychiatry*, v. 63, n. 3, p. 305-312, 2006
- CRAIG, A. D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neurosciense*, v. 3, n. 8, p. 655-666, 2002.
- EIBER, R.; ESCANDE, M. Sleep electroencephalography in depression and mental disorders with depressive comorbidity. *L'Encéphale*, v. 25, n. 5, p. 381-90, 1999.
- ELLISON, Z. et al. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet*, v. 352, n. 9135, p. 1192, 1998.
- FARRER, C. et al. Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *NeuroImage*, v. 18, n. 2, p. 324-333, 2003.
- FAVA, M. et al. Neurochemical abnormalities of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, v. 146, n. 8, p. 963-971, 1989.
- FREDERICH, R. et al. Leptin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: importance of assay technique and method of interpretation. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 139, n. 2, p. 72-79, 2002.
- GENDALL, K. A. et al. Leptin, neuropeptide Y, and peptide YY in long-term recovered eating disorder patients. *Biological Psychiatry*, v. 46, n. 2, p. 292-299, 1999.
- GERACIOTI JR, T. D.; LIDLLE, R. A. Impaired cholecystokinin secretion in bulimiam nervosa. *The New England Journal of Medicine*, v. 319, n. 11, p. 683-688, 1988.
- GIBBS, J.; YOUNG, R. C.; SMITH, G. P. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Obesity Research*, v. 5, n. 3, p. 284-290, 1973.
- GLOWA, J. R.; GOLD, P. W. Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in the rhesus monkey. *Neuropeptides*, v. 18, n. 1, p. 55-61, 1991.
- GOLDEN, N. H. et al. Eating disorder in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *The Journal of Adolescent Health*, v. 33, n. 6, p. 496-503, 2003.
- GORDON, C. M. et al. Neural substrates of anorexia nervosa: a behavioral challenge study with positron emission tomography. *The Journal of Pediatrics*, v. 139, n. 1, p. 51-57, 2001.
- HALMI, K. A. Basic biological overview of eating disorders. In: BLOOM, F. E.; KUPFFER, D. J. (Ed.). *Psychopharmacology: the forth geration of progress*. New York: Raven, 1995.
- HALMI, K. A. Physioly of anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: FAIRBURN, C. G; BROWNELL, K. (Ed.). *Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook*. New York: The Guilford, 2002.
- HARTY, R. F. et al. Cholecystokinin, vasoactive intestinal peptide and peptide histidine methionine responses to feeding in anorexia nervosa. *Regulatory Peptides*, v. 36, n. 1, p. 141-150, 1991.
- HERHOLZ, K. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, v. 62, n. 1, p. 105-110, 1996.
- HERZOG, D. B.; NUSSBAUM, K. M.; MARMOR, A. K. Comorbidity and outcome in eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, v. 19, n. 4, p. 843-859, 1996.
- HOLTKAMP, K. et al. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *Journal of Neural Transmission*, v. 110, n. 4, p. 427-435, 2003.
- HSU, L. K. G. Epidemiology of the eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, v. 19, n. 4, p. 681-700, 1996.
- HUDSON, J. I. et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*, v. 61, n. 3, p. 348-358, 2007.
- INUI, A. et al. Paracentral cordial atrophy in patients with eating disorder. *The American Journal of Medicine*, v. 112, p. 681-683, 2002.
- JIMERSON, D. C. et al. Psychobiology of purging disorder: reduction in circulating leptin levels in purging disorder in comparison with controls. *The International Journal of Eating Disorders*, v. 43, n. 7, p. 584-588, 2010.
- JIMERSON, D. C. Leptin and the neurobiology of eating disorders. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 139, n. 2, p. 70-71, 2002.
- JIMERSON, D. C.; WOLFE, B. E. Neuropeptides in eating disorders. *CNS Spectrums*, v. 9, n. 7, p. 516-522, 2004.
- KALRA, S. P. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews*, v. 20, n. 1, p. 68-100, 1999.

- KALRA, S. P. et al. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 88, n. 23, p. 10931-10935, 1991.
- KAYE, W. Central nervous system neurotransmitter activity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: FAIRBURN, C. G.; BROWNELL, K. (Ed.). *Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook*. New York: The Guilford Press, 2002.
- KAYE, W. H. et al. Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, v. 47, n. 6, p. 548-556, 1990.
- KEEL, P. K. et al. Clinical features and physiological response to a test meal in purging disorder and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, n. 9, p. 1058-1066, 2007.
- KOJIMA, S. et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clinical Endocrinology*, v. 62, n. 1, p. 74-78, 2005b.
- KOJIMA, S. et al. Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *Psychiatry Research*, v. 140, n. 3, p. 251-258, 2005a.
- LAUER, C. J. et al. A polysomnographic study in young psychiatric inpatients: major depression, anorexia nervosa, bulimia nervosa. *Journal of Affective Disorders*, v. 18, n. 4, p. 235-245, 1990.
- LOB, S. et al. Serum leptin monitoring in anorectic patients during refeeding therapy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 111, n. 5, p. 278-282, 2003.
- LUSTING, R. H. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 30, n. 3, p. 765-785, 2001.
- MESULAM, M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, v. 10, n. 4, p. 309-325, 1981.
- MILOS, G.; SPINDLER, A.; SCHNYDER, U. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study. *The British Journal of Psychiatry*, v. 187, p. 573-578, 2005.
- MONTELEONE, P. et al. Investigation of peptide YY and ghrelin responses to a test meal in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 8, p. 926-931, 2005.
- MORLEY, J. E. et al. Peptides and feeding. *Peptides*, v. 6, p. 181-192, 1985.
- MORLEY, J. E.; BLUNDELL, J. E. The neurobiological basis of eating disorders: some formulations. *Biological Psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 53-78, 1988.
- NAKAI, Y. et al. Role of leptin in women with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, v. 26, n. 1, p. 29-35, 1999.
- NARUO, T. et al. Characteristic regional cerebral blood flow patterns in anorexia nervosa patients with binge/purge behavior. *The American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 9, p. 1520-1522, 2000.
- NOZOE, S. et al. Changes in regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa detected through single photon emission tomography imaging. *Biological Psychiatry*, v. 34, n. 8, p. 578-580, 1993.
- NOZOE, S. et al. Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Research Bulletin*, v. 36, n. 3, p. 251-255, 1995.
- PARRY-JONES, B. Historical terminology of eating disorders. *Psychological Medicine*, v. 21, n. 1, p. 21-28, 1991.
- PAULUS, M. P.; STEIN, M. B. An insular view of anxiety. *Biological Psychiatry*, v. 60, n. 4, p. 383-387, 2006.
- PHILLIPS, E. et al. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sciences*, v. 48, n. 25, p. 2443-2450, 1991.
- PINHEIRO, A. P.; ROOT, T.; BULIK, C. M. The genetics of anorexia nervosa: current findings and future perspectives. *International Journal of Child and Adolescent Health*, v. 2, n. 2, p. 153-164, 2009.
- RIBASÉS, M. et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human Molecular Genetics*, v. 13, n. 12, p. 1205-1212, 2004.
- RIBASÉS, M. et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *European Journal of Human Genetics*, v. 13, n. 4, p. 428-434, 2005.
- RUSSELL, G. F. M. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, v. 9, n. 3, p. 429-448, 1979.
- SAPER, C. B.; CHOU, T. C.; ELMQUIST, J. K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, v. 36, n. 2, p. 199-211, 2002.
- SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 661-671, 2000.
- STEIGER, H. et al. Intrafamilial correspondences on platelet [3H]-paroxetine-binding indices in bulimic probands and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, n. 8, p. 1785-1792, 2006.

- STOCK, S. et al. Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, n. 4, p. 2161-2168, 2005.
- TAMAI, H. et al. Changes in plasma cholecystokinin concentrations after oral glucose tolerance test in anorexia nervosa before and after therapy. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 42, n. 5, p. 581-584, 1993.
- TIIHONEN, J. et al. Brain serotonin 1A receptor binding in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, v. 55, n. 8, p. 871-873, 2004.
- UHER, R. et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, v. 161, n. 7, p. 1238-1246, 2004.
- VANDEREYCKEN, W.; VAN DETH, R. Who was the first to describe anorexia nervosa: Gull or Lasègue. *Psychological Medicine*, v. 19, n. 4, p. 837-845, 1989.
- WAYE, W. et al. Altered serotonin activity in anorexia after long-term weight restoration. *Archives of General Psychiatry*, v. 48, n. 6, p. 556-562, 1991.
- WREN, A. M. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 86, n. 12, p. 5992, 2001.
- ZIGMAN, J. M.; ELMQUIST, J. K. Minireview: from anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*, v. 144, n. 9, p. 3749-3756, 2003.

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

17

Marcelo Schmitz
Gabriel Ferreira Pheula
Henrique Tschöpke Ludwig
Luís Augusto Rohde

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) está entre os transtornos mentais mais frequentes em amostras clínicas ou populacionais de crianças e adolescentes, sendo a síndrome mental da infância mais extensamente estudada na atualidade. A prevalência mundial desse transtorno em crianças e adolescentes até 18 anos de idade situa-se em 5,3%.

O texto revisado da quarta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 1994) possibilita a classificação clínico-fenomenológica do TDAH a partir de dois grandes grupos de sintomatologias: desatenção e hiperatividade/impulsividade. Atenta-se, ainda, para a possibilidade diagnóstica de três subtipos de TDAH, um apresentando predominantemente sintomas de desatenção; um com predomínio de hiperatividade/impulsividade; e o último agregando sintomatologias dos outros dois subtipos, denominado TDAH subtipo combinado.

A desatenção pode ser caracterizada pelos seguintes sintomas: incapacidade em prestar atenção a detalhes; dificuldade em manter a atenção por longos períodos; não prestar atenção ao que é dito; dificuldade em seguir regras e instruções; dificuldade em organizar tarefas e atividades; evitar atividades que exijam um esforço mental continuado; perder objetos importantes para a execução de tarefas e atividades; distrair-se facilmente com estímulos externos; e esquecer-se de compromissos e tarefas.

A hiperatividade é definida pela presença dos seguintes sintomas: dificuldade em permanecer sentado por longos períodos;

ficar remexendo as mãos e/ou os pés; pular ou correr excessivamente em situações inadequadas ou sensação subjetiva de inquietude; dificuldade no envolvimento com atividades de lazer silenciosas; estar sempre “ligado” ou “movido a motor”; e falar em excesso. Os sintomas de impulsividade são: responder às perguntas antes de concluídas; dificuldade em aguardar sua vez; e interromper/intrometer-se em conversas alheias.

O TDAH apresenta um impacto elevado na sociedade, estando associado a estresse familiar, aumento na incidência de acidentes de trânsito, prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais e efeitos negativos na autoestima. Indivíduos com esse diagnóstico apresentam aumento do risco do desenvolvimento de outros transtornos psiquiátricos na infância, na adolescência e na idade adulta.

O TDAH apresenta um impacto elevado na sociedade, estando associado a estresse familiar, aumento na incidência de acidentes de trânsito, prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais e efeitos negativos na autoestima.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO TDAH

Estudos de neurobiologia, neuropsicologia, neuroimagem e genética molecular demonstram extensas evidências associando o TDAH a disfunções em estruturas cerebrais, principalmente aquelas relacionadas ao cór-

tex pré-frontal (CPF) e ao córtex cingulado dorsoanterior, bem como a suas conexões com o corpo estriado (núcleo caudado e putame) e o cerebelo, contribuindo, dessa forma, para um melhor entendimento da fisiopatologia desse transtorno.

Evidências neurobiológicas

Estudos em animais e humanos apontam para a importância do CPF no controle dos processos cognitivos, incluindo a atenção, a regulação do comportamento e o planejamento motor.

Estudos em animais e humanos apontam para a importância do CPF no controle dos processos cognitivos, incluindo a atenção, a regulação do comportamento e o planejamento motor. De modo geral, o CPF desempenha papel determinante em re-

lação às atenções seletiva e sustentada, atuando de forma a inibir estímulos externos, selecionando-os. Contudo, de forma autônoma, o hemisfério direito atua diretamente na inibição comportamental, enquanto áreas corticais posteriores são essenciais para a percepção e a alocação dos temas atencionais. Além disso, modelos demonstrando lesões no CPF produzem claramente um perfil sintomático de hiperatividade locomotora, impulsividade, distratibilidade, esquecimento e empobrecimento nos planejamentos, corroborando a hipótese de envolvimento direto dessa estrutura na etiologia do TDAH. O conceito atual da fisiopatologia do TDAH destaca alterações bioquímicas envolvendo os sistemas de neurotransmissão de dopamina, noradrenalina, serotonina e monoaminas, bem como a anormalidade de suas conexões neuronais em regiões corticais e límbicas, resultando em alterações de funções cognitivas.

Novas teorias, no entanto, destacam a necessidade de explicar a variabilidade intraindividual (variabilidade no “tempo de reação”) em sujeitos com TDAH durante a execução de tarefas que exigam esfor-

ço atencional contínuo, além de enfocarem a primazia da necessidade de suprimento energético neuronal contínuo para um funcionamento cerebral consistente e eficiente em todos os aspectos cognitivos. Nesse contexto, a atenção recai sobre as células neuronais dos astrócitos e oligodentrócitos, os quais, no desenvolvimento fisiopatológico do TDAH, teriam uma deficiência relativa de lactato e, conseqüentemente, de energia (adenosina trifosfato – ATP – reduzida), gerando milissegundos de atraso na informação neuronal e prejudicando a síntese de mielina na formação axonal durante o desenvolvimento cerebral por meses e anos. As conseqüências comportamentais seriam ineficácia e inconstância no desempenho durante atividades que requerem velocidade de respostas sustentadas, além de um complexo processamento de informações, implicando prejuízo funcional das atividades diárias dos indivíduos com TDAH. A longo prazo, o déficit de suprimento energético (ATP reduzida) resultaria em conseqüências estruturais cerebrais regionais, como a redução de tamanho e volume em áreas de maior demanda.

Evidências de neuropsicologia

Em relação à avaliação neuropsicológica de pacientes com TDAH, atualmente dá-se ênfase à utilização de testes que avaliam componentes cognitivos específicos, como a atenção (focada e difusa), o raciocínio lógico (verbal e numérico), a linguagem verbal (escrita e falada), a memória em seu aspecto geral e a memória de trabalho (*working memory*), além das funções executivas de forma ampla. As funções executivas, a partir de subcomponentes como atenção, programação e planejamento de ações, inibição de processos e informações concorrentes e monitoramento amplo, regulam, controlam e integram os processos cognitivos do comportamento. Já a memória de trabalho, ou operacional, constituída por um componente executivo central e dois outros de apoio (um fonológico e outro visuoespacial), en-

As funções executivas, a partir de subcomponentes como atenção, programação e planejamento de ações, inibição de processos e informações concorrentes, e monitoramento amplo, regulam, controlam e integram os processos cognitivos do comportamento.

volve a capacidade de atentar-se à informação, fixá-la por pouco tempo e processá-la na memória, para, posteriormente, emitir uma resposta adequada ao estímulo inicial. Dessa forma, os testes padronizados para avaliação de funções corticais lançam mão de análises subjetivas e objetivas, a fim

de avaliar o funcionamento de regiões cerebrais específicas (lobo pré-frontal e quadrante posterior encefálico), correlacionando os achados com a sintomatologia apresentada, auxiliando, assim, no entendimento mais amplo do TDAH.

Resultados recentes de metanálises indicam que o TDAH está associado a déficits na resposta inibitória e no controle executivo, bem como a uma maior lentidão e variabilidade de respostas em uma extensa gama de testes cognitivos.

A neuropsicologia do TDAH é de caráter multifatorial em quase sua totalidade. Resultados recentes de metanálises indicam que o TDAH está associado a déficits na resposta inibitória e no controle executivo, bem como a uma maior lentidão e variabilidade de respostas em uma extensa gama de testes cognitivos. O desempenho dos pacientes nos testes neurocognitivos se correlaciona de forma inversa à quantidade de sintomas de TDAH, seja ele do grupo predominantemente desatento ou do tipo combinado, aliando sintomas de hiperatividade/impulsividade aos de atenção mesmo após controlar para potenciais fatores de confusão. Estudos de regressões múltiplas e metanálises demonstraram maior ocorrência de sintomas de desatenção com as medidas de atenção sustentada, deficiência no controle executivo, velocidade de

processamento, habilidades de linguagem e função motora em comparação aos sintomas do subtipo predominantemente hiperativo/impulsivo, em função da maior dificuldade na identificação de déficits específicos nesse subtipo. Ademais, crianças e adolescentes com elevados níveis de desatenção apresentam um desempenho inferior àquele do grupo de TDAH subtipo hiperativo/impulsivo em medidas neuropsicológicas como velocidade de processamento, vigilância, variabilidade de resposta e vários domínios da função executiva, sendo inferiores também a grupos-controle sem TDAH em quase todas as medidas neuropsicológicas.

Evidências de neuroimagem

Usando técnicas de computação neuroanatômica, Shaw e colaboradores (2007) demonstraram um marcado atraso em alcançar o pico global de maturação cerebral em 223 crianças com TDAH em comparação a controles de padrão desenvolvimental típico. Os indivíduos com TDAH apresentaram uma média de três anos de atraso na maturação de 50% do cérebro quando comparados aos controles, que o fizeram aos 7,5 anos, em média. O atraso se deu de forma mais proeminente em regiões pré-frontais do córtex, apontando, assim, para a maior possibilidade de o transtorno dever-se a um atraso na maturação cerebral, em vez de ser o resultado de um desvio completo do padrão desenvolvimental típico.

Avaliações relacionadas ao modelo de “rede-padrão cerebral” (*brain's default network*) têm se expandido nos últimos anos a partir de estudos utilizando exames de imagem de ressonância magnética funcional (RMF). Fair

Fair e colaboradores (2010) demonstraram que as conexões funcionais de rede-padrão cerebral em crianças com TDAH são atípicas, sugerindo, com isso, a ocorrência de alterações ou falhas no processo de maturação cerebral desses pacientes.

e colaboradores (2010) demonstraram que as conexões funcionais de rede-padrão cerebral em crianças com TDAH são atípicas, sugerindo, com isso, a ocorrência de alterações ou falhas no processo de maturação cerebral desses pacientes. Sabe-se, também, que o uso de psicoestimulantes em jovens com TDAH melhora a supressão de atividade na “rede-padrão cerebral” nos circuitos dos córtices cingulado posterior e ventral anterior, os quais se correlacionaram a sintomas de desatenção durante testes baseados em tarefas atencionais. A melhora dos sintomas de TDAH, nesse caso, ocorre a partir da normalização da atividade desses circuitos, aperfeiçoando, dessa forma, suas interações funcionais com o córtex pré-frontal lateral.

Recentemente, no entanto, houve uma mudança na perspectiva de modelos etiológicos do TDAH, que passou de pontual, o qual buscava explicar o transtorno a partir da associação de uma região única de comprometimento cerebral, para um modelo mais amplo, o qual visa ao entendimento do transtorno a partir de disfunções na “organização de distribuição em rede” (*distributed network organization*). Konrad e Eickhoff (2010) corroboraram essa ideia demonstrando falhas em conexões anatômicas cerebrais e na substância branca a partir da aplicação de testes cognitivos monitorados por exames de neuroimagem. Os autores também sugeriram que fatores genéticos e ambientais influenciam as falhas de interação entre as diferentes regiões do cérebro, apontando para o efeito modulador de ativação de regiões específicas do cérebro, assim como para o efeito regulador de medicações estimulantes nesse complexo sistema de rede disfuncional relacionado ao TDAH.

Evidências genéticas

Um crescente corpo de estudos comportamentais e de biologia molecular aponta para o envolvimento de fatores genéticos e ambientais na etiologia do TDAH. Estudos

de transmissão familiar, de gêmeos e de adoção fornecem evidências robustas o suficiente para indicar a atuação do componente genético na suscetibilidade ao TDAH, revelando elevados coeficientes de herdabilidade (0,7), ao mesmo tempo em que não excluem a influência do fator ambiental na etiologia do transtorno.

A ênfase atual recai sobre os genes envolvendo os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico. Faraone e Khan (2006) demonstraram correlação estatisticamente significativa de sete diferentes genes no contexto do TDAH: genes para os receptores de tipo 4 (DRD4) e 5 da dopamina (DRD5); gene do transportador de dopamina (DAT); gene para a enzima β -hidroxilase da dopamina (DBH); gene do receptor de serotonina (5-HTT); gene 1B do receptor de serotonina (HTR1B); e gene da proteína 25 associada a sinapse (SNAP25). Quanto ao sistema noradrenérgico, os mais investigados são os genes para o receptor α_{2A} -adrenérgico (ADRA2A). Estudos recentes de eletrofisiologia em animais sugerem que a noradrenalina atua no córtex pré-frontal, acentuando o “sinal” na fenda sináptica dos receptores α_{2A} -adrenérgicos, ao passo que a dopamina tem um efeito redutor no “ruído” da transmissão durante o estímulo aos receptores dopaminérgicos. Arnstein (2006) demonstrou que o bloqueio dos receptores α_{2A} -adrenérgicos no CPF de macacos recriou alguns dos sintomas de TDAH, resultando em prejuízo para a memória de trabalho e aumento nos sintomas de impulsividade e hiperatividade locomotora. Em razão de o CPF ser uma

Estudos de transmissão familiar, de gêmeos e de adoção fornecem evidências robustas o suficiente para indicar a atuação do componente genético na suscetibilidade ao TDAH, revelando elevados coeficientes de herdabilidade (0,7), ao mesmo tempo em que não excluem a influência do fator ambiental na etiologia do transtorno.

região cerebral muito sensível ao ambiente neuroquímico, elevados níveis de noradrenalina e dopamina são necessários para que ele execute suas funções de controle do comportamento e da atenção de forma plena.

Com o aprimoramento das técnicas de genética molecular e de neuroimagem, além do progresso nos estudos em neurobiologia e neuropsicologia, uma maior compreensão acerca das evidências de múltiplos sistemas cerebrais envolvendo a etiologia do TDAH foi possível, auxiliando na realização de estudos baseados na teoria dos endofenótipos e, mais recentemente, no campo da medicina translacional, apontando, assim, para um futuro promissor no arsenal diagnóstico do TDAH.

O Quadro 17.1 resume os principais aspectos biológicos do TDAH.

TDAH: UMA ABORDAGEM TRANSLACIONAL

A abordagem de pesquisa em medicina translacional diz respeito à fronteira entre a pesquisa experimental e a pesquisa clínica, bem como a seus aspectos de transição e integração. O processo de busca da integração interdisciplinar é fundamental para a aplicação clínica dessa abordagem. Segundo Moreira-Filho e Wroclawski (2005), essa atividade inclui:

1. definição de biomarcadores clinicamente relevantes;
2. pesquisa experimental e modelos animais; e
3. pesquisa clínica que envolva a neurofarmacologia e ensaios clínicos para a descoberta de novos fármacos.

QUADRO 17.1

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO TDAH

Aspectos neurobiológicos: circuitos corticais

- Dopamina: receptores da família D1 (D1 e D5) e família D2 (D2, D3 e D4)
- Noradrenalina: receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3

Aspectos neuropsicológicos

- Prejuízo em funções executivas (planejamento, execução de tarefas, controle motor), na memória operacional, na linguagem (compreensão verbal), na organização perceptual e na velocidade de processamento – córtex pré-frontal e circuito frontoestriatal.
- Prejuízo em *span* atencional e atenção concentrada (lobo parietal)
- Prejuízo em monitoramento e inibição de perseverações
- Prejuízo no processamento visual (lobo temporal inferior) e no processamento auditivo (lobo temporal superior)

Aspectos de neuroimagem estrutural e funcional

- Menor homogeneidade no circuito frontoestriatal-cerebelar
- Diminuição da conexão funcional entre estruturas corticais do cíngulo anterior e posterior
- Menores volume do corpo caloso e do cerebelo, diminuição do tamanho do lobo temporal direito e do núcleo caudado esquerdo
- Menor fluxo sanguíneo para o lobo frontal

Aspectos genéticos

- Gene receptor da dopamina D4 (DRD4): polimorfismo – éxon III VNTR, 7 repetições
- Gene transportador da dopamina (DAT): polimorfismo – 10 repetições
- Gene dopamina β -hidroxilase (D β H): polimorfismo TaqI, alelo I
- Gene transportador de serotonina (5-HTT): polimorfismo, alelo longo
- Gene do receptor adrenérgico α_{2A} (ADRA2A): homozigose do alelo G

A seguir, é apresentada a abordagem do TDAH sob uma perspectiva translacional, incluindo os modelos animais, a pesquisa de biomarcadores, a abordagem em neurofarmacologia e as implicações clínicas (modelos *in vivo*).

Modelos animais

Os modelos animais são usados para identificar mudanças em sistemas nervosos relativamente simples que estão associados a comportamentos que mimetizam transtornos em humanos. Assim, oferecem informações valiosas que podem ser usadas para gerar hipóteses passíveis de teste em situações clínicas. Os tratamentos de doenças que não têm modelos animais fizeram bem menos progresso do que os daquelas que os têm. Um modelo animal ideal deveria ser seme-

Um modelo animal ideal deveria ser semelhante ao transtorno que se propõe a estudar em termos de etiologia, bioquímica, sintomatologia e tratamento.

lhante ao transtorno que se propõe a estudar em termos de etiologia, bioquímica, sintomatologia e tratamento. Os modelos animais oferecem diversas vantagens em relação à pesquisa clínica: sistemas ner-

vosos mais simples, comportamentos facilmente interpretados, homogeneidade genética, ambiente controlado e uma maior variedade de intervenções. É muito comum o uso de roedores. Seus cérebros não podem ser usados para estudar comportamentos humanos complexos como a fala, mas podem ser usados para as funções básicas (controle da atividade motora, resposta ao estresse, regulação do sono, alimentação, etc.).

Os modelos animais de TDAH não mimetizam o transtorno, mimetizam apenas alguns aspectos do complexo grupo de sintomas comportamentais apresentados por pacientes afetados. Diversos modelos animais foram propostos para o TDAH. Esses mode-

los foram gerados como resultado de manipulação genética, exposição a toxinas ou privação ambiental, e muitos não satisfazem os critérios descritos por Sagvolden e colaboradores (2005) para a definição de um modelo animal para o TDAH, a saber:

- Validade de face – um modelo animal deve mimetizar as características comportamentais básicas do TDAH (p. ex., a impulsividade deve estar inicialmente ausente e desenvolver-se de forma gradual ao longo do tempo).
- Validade de construto – o modelo deve atender a uma explicação teórica para o transtorno. Os dois principais processos propostos na etiologia do TDAH (alteração na capacidade de reforço de novos comportamentos e na extinção de comportamentos que não são mais úteis) devem ser demonstrados.
- Validade preditiva – o modelo deve prever aspectos comportamentais, genéticos e neurobiológicos do TDAH.
- O modelo deve ser neurodesenvolvidor, de preferência genético.

Diversos modelos animais mimetizam aspectos fundamentais do comportamento do TDAH (atenção sustentada prejudicada e/ou a hiperatividade/impulsividade que se desenvolve ao longo do tempo no ambiente familiar) e fornecem informações úteis sobre as mudanças neuroquímicas que acompanham as alterações comportamentais. Os modelos animais que têm dado origem a descobertas sobre os mecanismos de base dos aspectos comportamentais do TDAH incluem:

- rato espontaneamente hipertensivo (SHR, do inglês *spontaneously hypertensive rat*);
- roedores jovens com lesão cerebral neonatal induzida por 6-hidroxi-dopamina;
- camundongo *knockout* para o transportador de dopamina;
- animais com mau desempenho no teste 5-CSTR (*5-choice serial reaction time task*);

- camundongo mutante coloboma (*SNAP-25 knockout*);
- anoxia neonatal;
- rato de alta excitabilidade Naples;
- camundongo da raça *acallosal*;
- camundongo transgênico para o receptor $\beta 1$ do hormônio tireóideo;
- camundongo sem α -sinucleína;
- ratos com retardo desenvolvimental cerebelar;
- camundongos com “mãe” submetida a estresse.

De todos os modelos animais de TDAH, o rato espontaneamente hipertensivo (SHR) tem sido o mais investigado e provê o melhor modelo para o subtipo combinado do transtorno.

De todos os modelos animais de TDAH, o rato espontaneamente hipertensivo (SHR) tem sido o mais investigado e provê o melhor modelo para o subtipo combinado do transtorno. Sagvolden (2000) desenvolveu sofisticadas técnicas comportamentais para investigar aspectos específicos do comportamento no TDAH. Usando esquemas semelhantes de reforço, mas com diferentes contextos e tipos de gratificação (p. ex., bijuterias para crianças, água para ratos), ele mostrou que os SHRs se comportam como as crianças com TDAH quando comparadas a controles. Ambos apresentaram prejuízo na atenção sustentada e hiperatividade/impulsividade que se desenvolveu de forma gradual em um ambiente familiar. Apesar de controversa, há uma limitação comumente descrita nesse modelo. A hipertensão não é característica do TDAH e pode estar funcionando como um fator confundidor nesse modelo animal, pois não se pode descartar a hipótese de que o aumento na pressão arterial afete o comportamento. Os prejuízos comportamentais nos SHRs podem refletir disfunção ou lesão cerebral causada pela hipertensão. Alguns estudos em humanos demonstraram um efeito negativo da hipertensão

na cognição. Contudo, sabe-se que SHRs jovens não apresentam hipertensão, e um estudo demonstrou que eles já têm prejuízo cognitivo, que não piora com o tempo.

Outros modelos animais de TDAH ajudam a prover descobertas adicionais em aspectos específicos do transtorno, em sua maioria dando suporte aos achados com os SHRs. Todos os modelos apresentam formação de memória e aprendizado prejudicados, mas os ratos que foram selecionados por mau desempenho no teste 5-CSRT são um modelo muito bom para o subtipo desatento do TDAH. Eles são selecionados pela atenção sustentada prejudicada e, além disso, são impulsivos (definidos como respondedores prematuros), mas não são hiperativos. Os outros modelos apresentam hiperatividade.

Graças à ação da noradrenalina no cérebro, aprendemos a evitar situações potencialmente perigosas. A noradrenalina atua fortalecendo as conexões sinápticas entre os neurônios em rede que originam respostas comportamentais apropriadas para despertar diante de estímulos potencialmente ameaçadores no ambiente externo. Graças à ação da dopamina no cérebro, tendemos a repetir comportamentos que levam à recompensa e a evitar ações que levam à consequências desagradáveis. Esses neuromoduladores podem também enfraquecer conexões sinápticas em circuitos que convertem comportamentos que podem ter sido adequados em um estágio inicial, mas que precisam ser modificados em função de uma mudança na situação. Por exemplo, a dopamina tem um papel importante em processos de extinção, nos quais respostas aprendidas a certos estímulos não produzem mais recompensa, precisando modificar o comportamento.

A neuroquímica do TDAH tem sido extensivamente investigada e fornece evidências convincentes de que, no transtorno, o sistema dopaminérgico está hipofuncionante, o sistema noradrenérgico está hiperfuncionante, e a transdução de sinal do cálcio pode estar prejudicada. O cálcio

A neuroquímica do TDAH tem sido extensivamente investigada e fornece evidências convincentes de que, no transtorno, o sistema dopaminérgico está hipofuncionante, o sistema noradrenérgico está hiperfuncionante, e a transdução de sinal do cálcio pode estar prejudicada.

ção é um importante segundo mensageiro, e qualquer prejuízo em sua transdução prejudicaria a neurotransmissão. É possível que as mudanças observadas na dopamina e na noradrenalina reflitam uma resposta compensatória a um defeito na transdução de sinal do cálcio. Todos os modelos animais de TDAH apresentam hipofunção dopaminérgica. A teoria comportamental desenvolvimental dinâmica (TCDD) de Sagvolden e colaboradores (2005) sugere que o sistema dopaminérgico está hipofunção no TDAH e explica como mudanças comportamentais associadas ao TDAH podem resultar de alteração nos processos de reforço e extinção. Há três sistemas dopaminérgicos principais no cérebro: mesocortical, mesolímbico e nigroestriatal. Neurônios dopaminérgicos mesolímbicos se projetam da área tegmental ventral do mesencéfalo para áreas límbicas do cérebro. A ativação da projeção para o estriado ventral (*nucleus accumbens*) parece ser responsável pelo reforço de comportamentos apropriados na predição de desfechos de recompensa. O sistema dopaminérgico mesocortical se origina na área tegmental ventral e se projeta para áreas corticais, incluindo as estruturas corticais pré-frontal, parietal e temporal. Essas projeções dopaminérgicas modulam circuitos que sabidamente desempenham um importante papel em uma variedade de funções executivas, incluindo controle motor, inibição comportamental, atenção e memória de trabalho. Os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais se projetam da substância negra *pars compacta* para o estriado dorsal (núcleo caudado e putame). Um prejuízo na modulação dopaminérgica dos circuitos corticoestriatotalamocortical pode prejudicar a função motora

e causar uma deficiência no aprendizado de hábitos. Evidências a partir de diversos modelos animais de TDAH sugerem que, além de hipofunção dos sistemas dopaminérgicos no cérebro, o sistema noradrenérgico pode estar hiperativo no TDAH, o que está de acordo com o efeito terapêutico dos fármacos noradrenérgicos.

Além disso, vários outros achados importantes surgiram de estudos com modelos animais de TDAH. Por exemplo, testes comportamentais foram desenhados para investigar aspectos específicos do comportamento do TDAH em ratos SHR e, posteriormente, aplicados a crianças com o transtorno, possibilitando a comparação direta do comportamento. Outro achado importante foi a demonstração, em diversos estudos, de que os cérebros de modelos animais de TDAH não reagem a psicoestimulantes da mesma maneira que os cérebros de animais normais. Isso é especialmente importante na distinção entre resultados obtidos com crianças com TDAH e controles normais quando se interpretam os efeitos dos fármacos no comportamento. Evidências obtidas de modelos animais sugeriram que os psicoestimulantes podem não agir no transportador de dopamina para produzir o aumento esperado na concentração de dopamina extracelular no tratamento do TDAH. Há evidência sugerindo que os psicoestimulantes podem diminuir a atividade motora pelo aumento dos níveis de serotonina.

Modelos animais estão sendo usados para testar novas substâncias para o tratamento do TDAH. Assim, pesquisas futuras em modelos animais seguramente proporcionarão um melhor entendimento da contribuição de fatores neurobiológicos específicos nos componentes comportamentais (atenção, reforço e extinção) que parecem ser fundamentais no TDAH.

Biomarcadores

Um biomarcador é uma medida utilizada como um indicador de ação biológica. No momento de pesquisa atual, ainda não exist-

No momento de pesquisa atual, ainda não existem biomarcadores específicos para os transtornos psiquiátricos. Assim, os diagnósticos clínicos são definidos por bases fenotípicas, fundamentados em critérios de sintomas.

tem biomarcadores específicos para os transtornos psiquiátricos. Assim, os diagnósticos clínicos são definidos por bases fenotípicas, fundamentados em critérios de sintomas. A definição de biomarcadores específicos apresenta um potencial para a área de diagnóstico e trata-

mento, sendo um dos objetivos da pesquisa translacional.

Marcadores potenciais para o TDAH incluem a análise de neurotransmissores em amostras de urina, pois os pacientes apresentam diminuição dos níveis urinários de β -feniletilamina (PEA). O PEA é uma monoamina que apresenta funções *anfetamina-like*, tendo efeito importante na atenção. Assim, baixos níveis de PEA estão associados a elevados escores de desatenção. Em amostras clínicas, o tratamento com metilfenidato causou aumento dos níveis de PEA.

Em modelos animais, o envolvimento da via dopaminérgica é o achado mais bem estabelecido em TDAH. Estudos em genética molecular têm mostrado que camundongos que não possuem o gene DAT apresentam hiperatividade extrema. O bloqueio do receptor adrenérgico α_{2A} , em estudos pré-clínicos, também produz sintomas TDAH-like.

Além dos efeitos no sistema dopaminérgico e noradrenérgico, existe um possível prejuízo na transdução de sinal do íon cálcio. Este, por ser um importante segundo mensageiro, exerce um papel fundamental na neurotransmissão. Como já ressaltado, em um modelo de rato hipertensivo, as alterações na transdução de sinal precedem as disfunções monoaminérgicas, as quais podem ser compensatórias. Tais distúrbios estão associados, em ratos, a comprometimento em tarefas de aprendizagem e formação de memória. Em pacientes com quadros de demência, há uma tendência de

exploração terapêutica do uso de substâncias com potencial para corrigirem a transdução, como inibidores da fosfodiesterase tipo 4 e agonistas dopaminérgicos, com possível ganho cognitivo global. No entanto, tais questões não foram extrapoladas para o TDAH.

O uso de correlatos específicos biomarcadores-TDAH é limitado por baixa sensibilidade e especificidade. Tal aspecto é válido, sobretudo, para os marcadores de estresse oxidativo, mais estudados em pacientes com transtorno bipolar e doença de Alzheimer. Pesquisas com déficits metodológicos importantes tentaram associar o TDAH com múltiplos déficits de substâncias minerais, como magnésio (para hiperatividade) e zinco (para desatenção), além de déficit de substâncias imunomoduladoras e hormônios. Tais pesquisas, análogas àquelas realizadas em pacientes autistas, não encontraram potencial terapêutico significativo.

Outro foco em pesquisas com modelos animais é o estudo da regulação da neurotransmissão dopaminérgica por parte dos neuromodulares ácido γ -aminobutírico (GABA) e glutamato. Acosta-García e colaboradores (2009) encontraram que a expressão de receptores D4 de dopamina no globo pálido está associada com a inibição da neurotransmissão GABAérgica. O déficit na transdução de sinal pelo receptor DRD4, em ratos, causou um bloqueio na transmissão GABAérgica, a qual tem efeito cerebral inibidor. Assim, este último achado foi associado com o desenvolvimento de sintomas de hiperatividade, tendo sido importante por trazer à luz a importância do GABA na neuroquímica de modelos pré-clínicos em TDAH. Além disso, o tônus dopaminérgico está relacionado à neurotransmissão glutamatérgica (efeito cerebral estimulante) no *nucleus acumbens* e no córtex pré-frontal. Estudos realizados em macacos demonstraram que a liberação de glutamato é mediada pela ação do receptor de dopamina D4. A não inibição da transmissão glutamatérgica, no lobo frontal, mediada pelo receptor D4, causa hipersensibilidade a estímulos externos, contribuindo para pobre concentração

e hiperatividade. De modo reverso, circuitos neurais que utilizam o glutamato como neuromodulador podem exercer controle na estimulação da função noradrenérgica e dopaminérgica, ou seja, a ativação excessiva de neurônios glutamatérgicos pode causar uma sensibilização excessiva de neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral. Essa sensibilização contínua pode causar uma adaptação ao excesso de dopamina no espaço extracelular, com subsequente perda de função dopaminérgica. Esses aspectos também são derivados de modelos animais e constituem a base da teoria da hipofunção dopaminérgica, a mais aceita como fundamento neuroquímico do TDAH.

Em estudos pré-clínicos, a tendência atual para o estudo de biomarcadores e do aspecto bioquímico do TDAH inclui uma determinação da importância de outros sistemas de neurotransmissão (serotonina, noradrenalina) em outras áreas cerebrais (córtex pré-frontal, circuito frontoestriatal). Estudos preliminares demonstraram que, em ratos com lesão na via dopaminérgica, o bloqueio do transportador de serotonina (5-HT), com subsequente aumento da transmissão serotonérgica, diminuiu os sintomas de hiperatividade. Pressupõe-se, assim, que a ação agonista em receptores 5-HT₂ pode contrabalançar os efeitos deletérios da hipopatia dopaminérgica.

Neurofarmacologia

O tratamento de primeira linha para TDAH é o uso de medicamentos estimulantes (metilfenidato e dextroanfetamina). O uso de estimulantes está associado a melhora dos sintomas-chave do transtorno (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e dos comportamentos associados, como desempenho de tarefas, desempenho acadêmico e funcionamento social. Outros medicamentos que demonstraram resposta clínica são os antidepressivos tricíclicos, a bupropiona, a clonidina, a atomoxetina e o modafinil. Todos os medicamentos eficazes atuam em sistemas dopaminérgicos (DA) e/ou noradrenérgicos (NE). O principal efeito é o bloqueio da recaptação de DA e NE no neurônio pré-sináptico, com aumento da liberação dos mesmos no espaço extraneuronal.

Os estudos de modelos animais em neurofarmacologia do TDAH envolvem a administração de agonistas de receptores monoaminérgicos, verificando seus efeitos resultantes. No contexto da hipótese monoaminérgica, o efeito de estimulantes pode estar relacionado com o aumento da transmissão inibitória frontal cortical, em direção a estruturas subcorticais. Por exemplo, a administração de quimpirol, um agonista de receptor D₂, causou um aumento da inibição mediada por autorreceptores pré-sinápticos no núcleo estriado (caudado-putame), mas não no córtex pré-frontal. Provavelmente, trata-se de uma resposta compensatória à exposição crônica a altos níveis de dopamina extracelular.

A eficácia de estimulantes tem sido comprovada em vários estudos de modelos animais, sendo o metilfenidato o mais utilizado. Estudos em primatas auxiliaram a verificar o efeito dessa substância sobre os sintomas de atenção no córtex frontal, auxiliando na memória de longo prazo, melhorando a atenção sustentada e levando a menor distraibilidade, e, no córtex parietal, melhorando a percepção e, os recursos para recrutar maior concentração. Os estimulantes aumentaram a estimulação endógena de receptores de dopamina D₁ no córtex pré-frontal e de α_{2A} adreno-receptores. Este último receptor também é sítio de ação da clonidina, um agonista α_{2A} que atua como

O tratamento de primeira linha para TDAH é o uso de medicamentos estimulantes (metilfenidato e dextroanfetamina). O uso de estimulantes está associado a melhora dos sintomas-chave do transtorno (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e dos comportamentos associados, como desempenho de tarefas, desempenho acadêmico e funcionamento social.

regulador da transmissão noradrenérgica. Do ponto de vista clínico, a clonidina tem sua utilização limitada pelos efeitos colaterais de sedação e hipotensão, devido a sua ação em receptores α_{2B} e α_{2C} , respectivamente. Assim, o uso de agonistas específicos de receptor α_{2A} , como a guanfacina, tem maior utilidade clínica, mas essa substância não está disponível no mercado brasileiro.

Em uma extensa revisão, Solanto (1998) comparou os aspectos neurofarmacológicos da dextroanfetamina (D-AMP) e do metilfenidato (MPH) em modelos animais, com foco em potencial de dependência e efeitos em processos cognitivos. A administração de D-AMP ocasionou importantes efeitos na autoestimulação de uso e no reforço condicionado. Esses efeitos foram mediados pelo aumento da transmissão dopaminérgica no circuito mesolímbico da área tegmental ventral ao *nucleus accumbens*. Os efeitos do MPH foram menos pronunciados. Clinicamente, tais efeitos podem ser úteis em técnicas de reforço positivo (maior incentivo para realizar a tarefa desejada) e no aumento do *span* atencional (persistência na mesma tarefa). No entanto, o uso de D-AMP pode contribuir para o desenvolvimento de tolerância para os efeitos benéficos, o que não é observado com o MPH. O estudo de processos cognitivos com estimulantes, em animais, costuma ser realizado medindo o tempo de resposta a um estímulo luminoso e a escolha anterior do local do reforçador. Esses testes são análogos aos realizados em humanos, nos quais se mede o tempo de reação em uma tarefa. Em animais, o uso de D-AMP em baixas doses diminui a latência para escolha, mas o aumento das doses prejudica o desempenho total. De maneira análoga, testes para medir memória de trabalho mostraram que, após um treino inicial sem medicação, a *performance* imediata era superior com a administração conjunta de D-AMP e um agonista específico do receptor D2 de dopamina, o que sugeria uma ação preferencial nesse receptor. No entanto, o uso isolado de agonistas dopaminérgicos puros, como piribedil e amantadina, apresenta eficácia irregular em humanos. Em

modelos animais, o uso de antagonistas dopaminérgicos, como haloperidol, apresentou eficácia apenas em sintomas de hiperatividade, mas não de desatenção, como é observado em humanos. A eficácia de antagonistas dopaminérgicos está relacionada, provavelmente, com os efeitos em receptores pré *versus* pós-sinápticos, ainda pouco estudada em modelos animais.

Em relação ao MPH, existe uma preocupação recente quanto à segurança cardiovascular e aos efeitos em longo prazo. Wakamatsu e colaboradores (2009) examinaram os efeitos cardiovasculares do MPH após administração em cães. Foram verificadas medidas de desfecho clínico (pressão arterial, frequência cardíaca) e análise *in vitro* do potencial de ação da musculatura miocárdica, uma vez que a inibição do canal de potássio muscular é o mais provável causador do retardo da repolarização ventricular, expressa no eletrocardiograma como prolongamento do intervalo QT. Foram utilizadas doses crescentes de até 30 mg/kg, 10 vezes maior do que a dose terapêutica máxima em humanos. Com exceção de aumento da pressão arterial, não foram observadas alterações nos demais parâmetros.

Os tricíclicos eficazes no tratamento do TDAH incluem as aminas terciárias (imipramina, amitriptilina) e as aminas secundárias (desipramina, nortriptilina). Enquanto as secundárias são mais seletivas para a transmissão noradrenérgica, as terciárias aumentam a transmissão pela via serotoninérgica (5-HT). Em modelos animais, a participação do 5-HT foi evidenciada por Gainetdinov e colaboradores (1999), que administraram estimulantes a ratos que não apresentavam o gene do transportador da dopamina (DAT), evidenciando que, nesse modelo, a neurotransmissão serotoninérgica mediou os efeitos de melhora da hiperatividade.

Recentemente, a atomoxetina (ATX), um inibidor específico da recaptação de

Em relação ao MPH, existe uma preocupação recente quanto à segurança cardiovascular e aos efeitos em longo prazo.

noradrenalina, tem sido utilizada no tratamento do TDAH. Existem evidências, em modelos animais, de que a atomoxetina causa uma remodelação dos circuitos monoaminérgicos, o que pode ter implicações na neuroplasticidade. Fumagalli e colaboradores (2010) utilizaram o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) como marcador de neuroplasticidade, pois suas expressão e transdução de sinal podem servir como marcador de sintomas. Assim, os autores compararam o efeito, no BDNF, da administração de MPH ou ATX. Constataram que a administração de ATX aumenta a expressão e a transdução do BDNF no córtex pré-frontal, ao contrário do MPH. Este, por sua vez, causou *up-regulation* dos níveis de BDNF no núcleo estriado, ao contrário da ATX. Tais achados não foram relacionados com os níveis de noradrenalina, a via de transmissão comum aos dois tratamentos. O estudo mostrou que, a longo prazo, ambas as substâncias possuem efeito em nível molecular e de neuroplasticidade, independentemente de efeitos de transmissão neuronal, o que pode ter implicações clínicas no uso por prazo longo. O achado de reduzida expressão do BDNF no córtex pré-frontal por parte do MPH pode levar a um risco teórico de desenvolvimento de falta de resposta à medicação a longo prazo e chance de sintomas depressivos. No entanto, tais achados, embora sugeriram um melhor perfil da ATX, devem ser replicados.

Existem evidências, em modelos animais, de que a atomoxetina causa uma remodelação dos circuitos monoaminérgicos, o que pode ter implicações na neuroplasticidade.

Implicações clínicas: modelos *in vivo*

Na medicina translacional, uma das áreas de aplicação clínica é o teste de simulação de sintomas. O objetivo é constituir um modelo *in vivo* de expressão fenotípica do transtorno. A partir daí, em situações controladas e estruturadas, podem ser realizados pro-

cedimentos experimentais e estudos de resposta a intervenções. Em nosso meio, tal abordagem tem sido aplicada no estudo da fobia social circunscrita.

Em um contexto restrito, não temos conhecimento de protocolos análogos para TDAH. No entanto, a verificação de aspectos relacionados ao TDAH exige uma análise mais detalhada da variação da sintomatologia entre os pacientes. Tal estratégia é realizada pesquisando-se intermediários em uma abordagem em cascata, desde o gene até a constituição da síndrome. Tais níveis, em sequência, incluem: gene → proteína → sistema intracelular → sistema de neurotransmissão → alterações cognitivas → sintomas → síndrome clínica (diagnóstico).

Nesse paradigma, os intermediários no caminho entre o gene e o diagnóstico são denominados endofenótipos. A fim de caracterizar um modelo *in vivo*, é importante o estudo dos itens imediatamente anteriores à síndrome clínica. Assim, o estudo das alterações cognitivas relacionadas com o TDAH pode ser o mais fidedigno precursor das manifestações clínicas.

O mecanismo inicial de explicação dos sintomas de TDAH incluía a pesquisa dos sintomas-chave, como déficit de atenção sustentada e do controle motor, além de aumento da impulsividade, o que era caracterizado como um déficit cognitivo específico. Posteriormente, a maior ciência das funções associadas ao córtex pré-frontal levou ao paradigma da disfunção na função executiva. O córtex pré-frontal está associado a processos cognitivos específicos do TDAH, como memória de trabalho, atenção sustentada, concentração, racionalização, planejamento e outras formas de pensamento abstrato. No entanto, os modelos de déficit dos sintomas-chave e da disfunção executiva não explicam totalmente os prejuízos associados ao

Na medicina translacional, uma das áreas de aplicação clínica é o teste de simulação de sintomas. O objetivo é constituir um modelo *in vivo* de expressão fenotípica do transtorno.

TDAH, como, por exemplo, os déficits nas habilidades sociais e os sintomas de humor, comuns em indivíduos com o diagnóstico.

Com base nesses princípios, Sonuga-Barke e Halperin (2010) sugeriram que o modelo biomédico constitui uma barreira para a pesquisa translacional no TDAH. Os autores argumentam que a pesquisa de novos tratamentos é baseada apenas no modelo único de neurotransmissores e que a perspectiva atual não considera os processos cognitivos relacionados ao TDAH. A pesquisa em modelos *in vivo* deve, obrigatoriamente, avaliar o uso de abordagens não farmacológicas que atuem de modo direto nos processos cognitivos envolvidos, como treino em habilidades atencionais, *neurofeedback* e treinamento em habilidades de memória de trabalho.

Por fim, os autores sugerem que o planejamento da pesquisa translacional *in vivo* deve basear-se no modelo biopsicossocial. Nesse paradigma, derivado da psicologia do desenvolvimento, os seguintes aspectos devem ser considerados:

- Fatores neurobiológicos devem ser entendidos como causas não determinantes do TDAH, e seus efeitos finais são mediados por inúmeros outros fatores.
- Os efeitos de qualquer fator de risco, isoladamente, são pequenos. É provável que os efeitos sejam resultados da interação de vários fatores de risco, com expressão variável em nível individual.
- A pesquisa de modelos de estudos *in vivo* deve, obrigatoriamente, pesquisar a correlação entre alterações em testes neuropsicológicos e prejuízos em atividades de vida diária, não apenas a presença de sintomas.
- A abordagem deve considerar que, do ponto de vista fenomenológico, a heterogeneidade dos sintomas permite que a idade de início do prejuízo possa variar, inclusive na idade adulta, e que o padrão pode ser flutuante, em vez de persistente.
- As alterações em testes neuropsicológicos devem ser avaliadas dentro de

um contexto clínico, ou seja, se servem como mediadores de trajetória específica de prejuízo ou se compreendem um fenótipo específico relacionado ao desenvolvimento.

- Os testes devem simular situações da vida real e ser claramente relacionados com processos causais do TDAH.
- O conceito de multifinalidade deve ser aplicado, o qual sugere que múltiplos fatores de risco podem levar a múltiplos desfechos. Assim, devem ser valorizadas a interação de aspectos neuropsicológicos com fatores neurobiológicos e neurocomportamentais (a fim de avaliar fatores de risco) e a pesquisa de intervenções precoces (a fim de avaliar desfechos).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TDAH é uma síndrome psiquiátrica de alta prevalência em crianças, adolescentes e adultos. O prejuízo causado pelos sintomas inclui déficits significativos na esfera acadêmica, ocupacional e social. A medicina translacional representa uma oportunidade de aplicar os achados da pesquisa básica no âmbito clínico. A aplicação integrada dos achados dessa abordagem de pesquisa pode trazer ganhos importantes para a compreensão do TDAH, que incluem a pesquisa de marcadores biológicos específicos; a integração entre achados genéticos e neurobiológicos; a pesquisa de novos agentes terapêuticos, com mecanismos farmacológicos distintos; e a utilização de modelos *in vivo* para a pesquisa de endofenótipos neuropsicológicos e clínicos.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-GARCÍA, J. et al. D4 and D1 dopamine receptors modulate [3H]GABA release in the substantia nigra pars reticulata of the rat. *Neuropharmacology*, v. 57, n. 7-8, p. 725-730, 2009.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders:*

- DSM-IV-TR. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ARNSTEN, A. F. T. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, Suppl 8, p. 7-12, 2006.
- CICCHETTI, D.; TOTH, S. L. The past achievements and future promises of developmental psychopathology: the coming of age of a discipline. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 50, n. 1/2, p. 16-25, 2009.
- FAIR, D. A. et al. Atypical default network connection in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 12, p. 1084-1091, 2010.
- FARAONE, S. V.; KAHN, S. A. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, Suppl 8, p. 13-20, 2006.
- FUMAGALLI, F. et al. Sub-chronic exposure to atomoxetine up-regulates BDNF expression and signalling in the brain of adolescent spontaneously hypertensive rats: comparison with methylphenidate. *Pharmacological Research*, v. 62, n. 6, p. 523-529, 2010.
- GAINETDINOV, R. R. et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, v. 283, n. 5400, p. 397-401, 1999.
- HALLAK, J. E. C. et al. National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM): advancing the field of translational medicine and mental health. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p. 83-90, 2010.
- KONRAD, K.; EICHKOFF, S. B. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, v. 31, n. 6, p. 904-916, 2010.
- MOREIRA-FILHO, C. A.; WROCLAWSKI, E. R. O desafio da moderna pesquisa biomédica. *Einstein*, v. 3, Suppl 1, p. 1-3, 2005.
- POLANCZYK, G. et al. Association of the adrenergic α 2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, p. 218-224, 2007.
- POLANCZYK, G. V. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, v. 164, n.6, p. 942-948, 2007.
- RUSSELL, V. A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder: the spontaneously hypertensive rat. *Behavioural Brain Research*, v. 130, p. 191-196, 2002.
- RUSSELL, V. A. Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 161, n. 2, p. 185-198, 2007.
- SAGVOLDEN, T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 24, n. 1, p. 31-39, 2000.
- SAGVOLDEN, T. et al. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1239-1247, 2005.
- SHAW, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 104, n. 49, p. 19649-19654, 2007.
- SOLANTO, M. V. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behavioural Brain Research*, v. 94, n. 1, p. 127-152, 1998.
- SONUGA-BARKE, E. J. S.; HALPERIN, J. M. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, v. 51, n. 4, p. 368-389, 2010.
- WAKAMATSU, A. et al. Effects of methylphenidate hydrochloride on the cardiovascular system in vivo and in vitro: a safety pharmacology study. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 59, n. 3, p. 128-134, 2009.

Os quadros demenciais são caracterizados por comprometimento progressivo da função cognitiva, sobretudo do componente mnêmico, e por pelo menos uma das seguintes

Os quadros demenciais são caracterizados por comprometimento progressivo da função cognitiva, sobretudo do componente mnêmico, e por pelo menos uma das seguintes alterações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou alteração do funcionamento executivo.

alterações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou alteração do funcionamento executivo. Os déficits cognitivos devem ser graves o suficiente a ponto de comprometer o funcionamento ocupacional ou social e representar um declínio em relação a um nível anterior de funcionamento (American Psychiatric Association, 2002).

A abordagem clínica da síndrome demencial exige o afastamento de quadros potencialmente reversíveis, que podem incluir alterações metabólicas e hormonais, infecções, intoxicações, deficiências nutricionais, entre outras, para que se possa chegar ao diagnóstico de demência (Gallucci Neto; Tamelini; Forlenza, 2005).

O diagnóstico definitivo das doenças que provocam demência depende de um exame neuropatológico, cuja realização é quase sempre inviável *ante mortem*. Porém, uma avaliação clínica cuidadosa que inclua anamnese detalhada e exame físico minucioso, complementados por exames laboratoriais, bioquímicos e de neuroimagem, aumentam a acurácia do diagnóstico

em até 90%, permitindo o uso de recursos terapêuticos de maneira mais precoce. Esse conjunto de medidas pode, muitas vezes, determinar o curso evolutivo do quadro. Por consequência, essa medida simples de seguir uma rotina para o diagnóstico correto pode significar a ampliação do tempo de funcionamento independente do paciente, com inúmeras repercussões positivas sobre ele, a família e a saúde pública.

Os critérios diagnósticos de uso internacional para a síndrome são os do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) e da CID-10 (Organização Mundial da Saúde, 1997), enquanto o National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) e o California Alzheimer’s Disease Diagnostic and Treatment Centers (CAD-DTC) são dois exemplos atuais para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Já para o diagnóstico de demências vasculares, os critérios mais seguidos são o do National Institute of Neurological Disorders and Stroke e o da Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN). Esses critérios não são intercambiáveis, devendo ser utilizados um ou mais para estabelecer o diagnóstico com maior precisão, já que, individualmente, nem sempre permitem uma adequada definição da etiologia da demência, com problemas relacionados à sensibilidade e à especificidade.

A descoberta de marcadores biológicos e seu uso clínico remetem a uma discussão quanto aos critérios diagnósticos de demência, sobretudo no caso da doença

Os atuais critérios de classificação não contemplam os indivíduos clinicamente assintomáticos ou com sintomatologia inicial, mas que possuem marcadores biológicos positivos para a doença.

de Alzheimer (Dubois et al., 2010). Os atuais critérios de classificação não contemplam os indivíduos clinicamente assintomáticos ou com sintomatologia inicial, mas que possuem marcadores biológicos positivos para a doença. A adoção de termos como “pré-demência”, “pródromos” ou “demência atípica” configura-se como uma tentativa de incluir essas situações clínicas geradas pela aquisição de novos conhecimentos moleculares sobre as causas de demências. O entendimento dos quadros demenciais como um espectro – que vai desde pacientes assintomáticos, mas com biomarcadores positivos, até aqueles em estágios mais avançados da doença e com importante comprometimento cognitivo, funcional e comportamental – pode redefinir o momento de início de tratamento e o curso evolutivo do quadro. As inovações tecnológicas, servindo-se de métodos de neuroimagem estrutural e funcional, bem como de técnicas de biologia e genética molecular, têm apresentado novas perspectivas para o diagnóstico precoce das demências. Levando-se em consideração esse conjunto de novos conhecimentos, talvez se possa afirmar que em nenhum outro campo da psiquiatria tem-se avançado tanto na interpretação translacional dos dados para uma abordagem das principais causas de demência.

Neste capítulo, serão abordadas as principais doenças capazes de ocasionar demência, como a doença de Alzheimer, a demência por corpos de Lewy e a demência frontotemporal – as principais causas de demência degenerativa –, e a demência vascular (envolvendo o conjunto de etiologias do chamado comprometimento cognitivo vascular), enfocando os aspectos biológicos e moleculares associados a cada uma dessas entidades nosológicas.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) responde por cerca de 60% de todas as demências, o que a torna a principal causa de demência (LoGiudice, 2002). Tem início insidioso e deterioração progressiva, sendo o comprometimento de memória o evento clínico mais importante. Em estágios iniciais, a perda de memória pode ser percebida de maneira episódica e por meio da dificuldade de aquisição de novas habilidades, com os prejuízos evoluindo de forma gradual para outras funções. Nos estágios mais avançados, são comuns alterações autonômicas e comportamentais, como irritabilidade e agressividade, sintomas psicóticos, incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados de higiene pessoal.

O diagnóstico definitivo de DA ainda só pode ser feito mediante a análise histopatológica *post mortem* do tecido cerebral. As alterações histopatológicas incluem perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas, em localização hipocampal e neocortical (Braak; Braak, 1991). A característica histopatológica principal é a presença das placas senis, que contêm a proteína β -amiloide e os emaranhados neurofibrilares, ocasionados pela hiperfosforilação da proteína *tau*.

Os fatores genéticos parecem ser muito relevantes, de tal maneira que história familiar positiva para DA é um fator sistemático associado à doença (Heyman et al., 1984). As alterações genéticas localizadas nos cromossomos 14 e 21 estão relacionadas a formas de início precoce da doença. Os cromossomos implicados até o momento nos subtipos genéticos são o 14 (gene PS-1), o 21 (gene APP), o 1 (gene PS-2) e o 19 (apoE ϵ 4/ ϵ 4, apoE ϵ 3/ ϵ 3 (Van Duijn, 1996).

Não há marcadores patognomônicos na investigação laboratorial e de imagem da DA, mas os exames de neuroimagem permitem, além da exclusão de causas reversíveis da doença, a detecção de parâmetros compatíveis com os diferentes estágios clínicos da doença, tais como atrofia cortical, alterações hipocâmpais e temporais mesiais (Pou-

Não há marcadores patog-nomônicos na investigação laboratorial e de imagem da DA, mas os exames de neuroimagem permitem, além da exclusão de causas reversíveis da doença, a detecção de parâmetros compatíveis com os diferentes estágios clínicos da doença.

lin et al., 2002). Alguns parâmetros de neuroimagem associados a novas tecnologias podem contribuir para o diagnóstico precoce da doença, como, por exemplo, a determinação volumétrica sequencial de regiões cerebrais específicas, pela ressonância magnética estrutural ou pelo uso de traçadores radioativos para PET, capazes de se ligar especificamente aos depósitos cerebrais de β -amiloide (Klunk et al., 2004).

A pesquisa de marcadores moleculares, sobretudo no líquido cefalorraquidiano, tem sido estabelecida ainda de forma experimental. Nesse sentido, merece destaque a determinação dos títulos de peptídeo β -amiloide (e suas frações) e proteína *tau* total e fosforilada por métodos que variam do imunodiagnóstico a espectrometria de massa. Todo esse esforço se deve à necessidade de se estabelecer o diagnóstico da doença antes que o processo demencial se instale, ainda que muito precocemente.

Diagnóstico pré-clínico da doença de Alzheimer

Existem evidências que indicam que as alterações neuropatológicas da DA começam alguns anos antes da detecção de seus sintomas neuropsiquiátricos. Pacientes idosos sem queixas ou evidências objetivas de declínio cognitivo podem apresentar alterações neuropatológicas cerebrais consistentes com o diagnóstico de DA, indicando um estágio pré-clínico da doença. Assim, o diagnóstico pré-clínico da DA pode ser sustentado pelo uso de marcadores que, de forma direta ou indireta, são capazes de identificar a presença de alterações compatíveis com DA. (Nitrini, 2010).

Quanto aos biomarcadores, a principal hipótese para a DA aponta para a presença anormal de $A\beta_{42}$, que dá ensejo ao processo da cascata amiloide, com depósito de placas senis que promovem lesão progressiva e atrofia consequente. Dois tipos de biomarcadores podem ser identificados nesse estágio, quando ainda não há mudanças clínicas características da doença. O primeiro avalia a concentração de $A\beta_{42}$ e proteína *tau* total e *tau* fosforilada (*ptau*) no líquido cefalorraquidiano; baixa concentração de $A\beta_{42}$ no líquido cefalorraquidiano associada a alta concentração de proteína *tau* tem sensibilidade e especificidade altas para o diagnóstico de DA. O segundo se baseia no uso de marcador radioativo e posterior exame de neuroimagem. Uma vez injetado na corrente sanguínea e atravessando a barreira hematoencefálica, o marcador se liga a formas fibrilares de $A\beta_{42}$. A quantidade e a localização desse traçador radioativo podem ser avaliadas pela tomografia por emissão de pósitrons.

Mesmo não sendo ideal, considerados o custo e o fato de a sensibilidade e a especificidade não estarem totalmente estabelecidas para prever o risco de desenvolvimento de declínio cognitivo leve (DCL) e DA, o uso desses marcadores pode ser muito útil na identificação de indivíduos assintomáticos e na pesquisa de medicamentos ou de outras formas de tratamento (como vacinas ou manipulação genética) para a prevenção ou a modificação do curso evolutivo da DA.

Comprometimento cognitivo leve

O diagnóstico de comprometimento cognitivo é tarefa complexa e ainda não bem sistematizada na população de idosos. Os quadros leves de comprometimento cognitivo são frequentes, passando, muitas vezes, despercebidos, e há uma necessidade de distinguir entre manifestações iniciais de doença e modificações associadas com o processo normal de envelhecimento. Diante da heterogeneidade clínica e biológica desse grupo de pacientes, a identificação dos casos de DA incipiente re-

quer a correta interpretação das informações clínicas, ou seja, o padrão de déficits cognitivos, aliada à identificação de parâmetros biológicos que ilustrem a progressão do processo patogênico.

Entre os preditores biológicos importantes, a presença do alelo APO ϵ *4 em associação a idade avançada e a declínio da função mnêmica é um dos principais predi-

A presença do alelo APO ϵ *4 em associação a idade avançada e a declínio da função mnêmica é um dos principais preditores para a progressão até DA nos pacientes com comprometimento cognitivo leve.

tores para a progressão até DA nos pacientes com comprometimento cognitivo leve. Além disso, os que convertem para DA, em comparação com aqueles que não convertem, apresentam diminuição da substância β_{42} -amiloide e aumento da *tau*

total e fosfo-*tau* no líquido cerebrospinal (Höglund et al., 2004; Lewczuk et al., 2004). A atrofia cerebral e hipocampal evidenciada aos exames de imagem e a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e do metabolismo cerebral com tomografia por emissão de pósitrons (PET scan), para identificação de *Pittsburgh compound B* (PiB), em combinação com as outras estratégias diagnósticas, parecem aumentar o poder preditivo da identificação de pacientes com DA e dos estágios prodrômicos da doença (Bourgeat et al., 2010; Ikonovic et al., 2008).

Considerações sobre os critérios diagnósticos da DA

O termo DA é empregado em situações clínicas nas quais existe alteração progressiva da memória de maneira característica, com subsequente determinação de aspectos cognitivos, comportamentais e neuropsiquiátricos e comprometimento do convívio social e das atividades da vida diária. É possível identificar dois estágios pré-clínicos de DA,

nos quais os indivíduos ainda não apresentam manifestações clínicas da demência, mas biomarcadores e evidências genéticas positivas para DA (Dubois et al., 2010).

No estágio assintomático considerado de risco, encontram-se os indivíduos cognitivamente normais e sem sintomas de DA, mas que apresentam depósito de substância amiloide pelos exames de imagem (PET scan) e baixa concentração de β -amiloide no líquido cerebrospinal. A evolução para quadros instalados da doença pode depender de fatores como suscetibilidade individual, incluindo os fatores genéticos, e a presença de fatores de risco (vasculares, dieta, comorbidades).

A DA dita *pré-sintomática* engloba os indivíduos que, considerada a presença marcada de fatores genéticos, irão desenvolver sintomas da doença, mas que ainda não satisfazem critérios diagnósticos para demência. São casos nos quais a forma familiar da doença é definida por mutações monogênicas e autossômicas de caráter dominante e, portanto, cabe o uso da expressão DA monogênica (Dubois et al., 2010).

O uso de biomarcadores permite o estabelecimento de um subtipo de DA que inclui indivíduos com sintomatologia considerada *atípica*, mas com marcadores biológicos positivos para DA. Esses sintomas atípicos podem incluir afasia não fluente e progressiva, afasia logopênica, variação frontal da DA e atrofia cortical posterior. Além disso, é possível encontrar grupos de pacientes com sintomatologia característica de DA, mas que apresentam evidências biológicas ou exames de neuroimagem com achados que incluem aqueles de outras formas de demência, como a de origem vascular ou a provocada pelo depósito de corpos de Lewy (que serão abordadas mais adiante). Essa apresentação clínica também é chamada de DA mista (Tab. 18.1).

Essas novas terminologias, que tentam conciliar a apresentação clínica de DA com a presença de marcadores biológicos, representam a necessidade de repensar aspectos clínicos dirigidos ao diagnóstico e ao tratamento da demência.

TABELA 18.1

Aspectos comparativos das diferentes condições clínicas envolvendo DA

	DIAGNÓSTICO DE DA	DECLÍNIO EM TESTES MNÊMICOS	EVIDÊNCIA DE BIOMARCADORES <i>IN VIVO</i>	EXIGÊNCIAS ADICIONAIS
DA típica	Sim	Exigido	Exigida	Nenhuma
DA atípica	Sim	Não exigido	Exigida	Apresentação clínica específica
DA prodrômica	Sim	Exigido	Exigida	Ausência de demência
Demência na DA	Sim	Exigido	Exigida	Presença de demência
DA mista	Sim	Exigido	Exigida	Presença de alterações de comorbidades
DA pré-clínica				
Assintomáticos com risco	Não	Ausente	Exigida	Ausência de sintomas
Pré-sintomáticos	Não	Ausente	Não exigida	Ausência de sintomas e presença de mutação monogênica
Comprometimento cognitivo Leve	Não	Ausente	Não exigida	Ausência de sintomas e de marcadores

Fonte: Adaptada de Dubois e colaboradores (2010).

DEMÊNCIA VASCULAR

A demência vascular (DV) tem grande prevalência e é segunda causa de doenças demenciais, sobretudo na faixa senil. A estimativa de prevalência é de 15 a 20%, sendo de 1 a 2% na população de 65 a 70 anos e chegando a 40% na população acima de 80 anos. O número de casos tende a aumentar exponencialmente com o envelhecimento, duplicando a cada cinco anos, até próximo dos 90 anos de idade.

Assim como na DA, o papel da anamnese é de fundamental importância e deve focar as condições cardiovasculares e circulatórias do paciente, já que estas podem aumentar a possibilidade de desenvolver DV.

Os elementos-chave para o diagnóstico são representados pela síndrome demencial, pela causa vascular e por suas evidências e relação adequada entre estas (cronológica e funcional). Do ponto de vista clínico, o escore isquêmico é

um item importante no diagnóstico e se baseia em uma série de perguntas para identificar os fatores de risco vasculares do paciente. O mais utilizado é o escore isquêmico de Hachinski (EIH), baseado exclusiva-

Os elementos-chave para o diagnóstico são representados pela síndrome demencial, pela causa vascular e por suas evidências e relação adequada entre estas.

mente em informações clínicas. Dependendo da pontuação obtida na escala, podem-se definir três grupos de demência: DA (≤ 4 pontos), DA + DV (5 a 6 pontos) e DV (≥ 7 pontos).

A DV é representada por um conglomerado de subtipos, que incluem pós-AVC, e infartos múltiplos, infartos estratégicos e isquemia subcortical (lacunar e difusa). Para o diagnóstico, devem ser considerados diversos aspectos da sintomatologia clínica causada por um distúrbio circulatório cerebral, os quais individualizam grande parte das manifestações: a variabilidade anatômica dos vasos cerebrais e as áreas de irrigação diversas; a localização do segmento ocluído nos quadros de aterotrombose ou de embolia; a existência de circulação colateral, com suplência de proporções variadas; a lesão vascular e sua relação com

a localização e a especialização hemisférica; e a combinação desses fatores citados, diante de lesões múltiplas (Roman, 2002). Os dois critérios clínicos mais utilizados são comparáveis, embora o NINDS-AIREN forneça uma especificidade mais alta que o CDA-DCT (Tab. 18.2).

DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

A demência por corpos de Lewy (DLB) acomete cerca de 20% dos pacientes com demência. A característica central e indispensável para o diagnóstico

A característica central e indispensável para o diagnóstico é a existência de declínio cognitivo progressivo similar ao da DA.

TABELA 18.2

Principais diferenças entre os critérios diagnósticos para demência vascular segundo o NINDS-AIREN e o CAD-DTC.

	NINDS-AIREN	CAD-DTC
Demência	Comprometimento de memória em pelo menos dois domínios, suficiente para interferir nas atividades da vida diária.	Deterioração da função intelectual, suficiente para interferir nas atividades corriqueiras da vida diária, que não é isolada a uma única categoria do desempenho intelectual e independe do nível de consciência.
Doença cerebrovascular (DCV)	Sinais neurológicos focais de DCV no exame, além de evidência de DCV relevante em TC ou RMN.	História de dois ou mais acidentes vasculares cerebrais (AVCs), sinais neurológicos e/ou neuroimagem ou um único AVC com relação temporal clara entre ele e o início da demência. Evidência de pelo menos um infarto fora do cerebelo por exames de imagem cerebral.
Relação temporal	Início da demência no período de três meses após o AVC, com deterioração abrupta das funções cognitivas e um curso flutuante.	Relação temporal clara.
Sensibilidade	0,58	0,63
Especificidade	0,80	0,64

TC = tomografia computadorizada; RMN = ressonância magnética nuclear.

Fonte: Adaptada de Gallucci Neto, Tamelini e Forlenza (2005).

tico é a existência de declínio cognitivo progressivo similar ao da DA. Prejuízos na memória são frequentes tanto na DLB como na DA, porém, na primeira, não são necessariamente os achados mais precoces ou proeminentes. Flutuação cognitiva, parkinsonismo leve e espontâneo (em geral bradicinesia e rigidez) e alucinações visuais são as características essenciais na DLB (McKeith et al., 1996). Duas dessas características são suficientes para o diagnóstico provável de DLB, e uma para o diagnóstico possível. A definição exclui casos em que o parkinsonismo precede a síndrome demencial em mais de 12 meses. Esse critério operacional pretende excluir pacientes com doença de Parkinson que se tornaram demenciados depois, mas a praticidade desse critério diagnóstico é questionável (Galvin, 2003).

Os eventos histopatológicos marcantes são os corpos de Lewy, inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas encontradas geralmente no córtex cerebral e no tronco encefálico (Byrne, 2000).

A acurácia diagnóstica alcançada apenas com anamnese e exame físico é limitada, o que evoca a necessidade da descoberta de marcadores biológicos que possam aperfeiçoar o diagnóstico *ante mortem*. Walter e colaboradores (2006) observaram que pacientes com doença de Parkinson ou com DLB apresentavam menor captação de radioatividade no núcleo caudado e no putame anterior e posterior do que os com DA ou controles. O marcador radioativo utilizado foi $^{123}\text{IFP-CIT}$ [^{123}I -2 β -carbometoxi-3 β -(4-iodofenil)-N-(3-fluoropropil) nortropano], que reflete o grau de captação de marcador no sítio de recaptção dos transportadores de dopamina (DAT).

McKeith e colaboradores (1996), observando imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) após aplicação de $^{123}\text{IFP-CIT}$, calcularam uma sensibilidade de 77,7% para detectar o diagnóstico provável de DLB e uma especificidade de 90,4% na exclusão de demências não DLB (predominantemente DA). Nos atuais critérios consensuais revisados, a baixa captação de DAT nos gânglios da base eviden-

ciada por SPECT ou PET é uma característica sugestiva do diagnóstico de DLB.

A visualização de ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIGB) por meio de cintilografia ou SPECT em tecido miocárdico mostra que, em pacientes com DLB, existe diminuição da captação de MIGB, resultado da denervação simpática, se comparados a pacientes com DA (Yoshita et al., 2006). Esse seria um marcador extracerebral interessante para o diagnóstico diferencial entre essas duas entidades.

A ultrassonografia transcraniana do parênquima cerebral é uma técnica que apresenta a ecogenicidade do tecido cerebral pelo crânio intacto. Pacientes com doença de Parkinson e com DLB mostram hiperecogenicidade característica da substância negra. Walter e colaboradores (2006) mostraram que a combinação da data do início da doença, do índice de assimetria da substância negra e da soma dos tamanhos ecogênicos dessa substância discriminava os pacientes com demência na doença de Parkinson dos com DLB com sensibilidade de 96%, especificidade de 80% e validade preditiva positiva de 93%. Ainda não existem marcadores genéticos relacionados especificamente com DLB.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A demência frontotemporal (DFT) caracteriza-se por uma síndrome neuropsicológica marcada por disfunção frontoexecutiva e com alterações marcantes do comportamento, em geral associadas a atrofia dos lobos frontais e temporais e relativa preservação das regiões cerebrais posteriores. Estima-se que a DFT responda por 10 a 15% dos casos de demência degenerativa, ocorrendo sobretudo após os 40 anos de idade, com igual incidência em homens e mulheres. É caracteristicamente uma doença pré-senil, embora existam casos de aparecimento mais tardios (Bathgate et al., 2001).

Os achados histopatológicos típicos da DFT são bastante heterogêneos, e a presença dos corpúsculos de Pick não é patog-

A demência frontotemporal (DFT) caracteriza-se por uma síndrome neuropsicológica marcada por disfunção fronto-executiva e com alterações marcantes do comportamento, em geral associadas a atrofia dos lobos frontais e temporais e relativa preservação das regiões cerebrais posteriores.

queza muscular e fasciculações (doença do neurônio motor) dão suporte ao diagnóstico.

Na DFT, os prejuízos cognitivos começam, em geral, nas funções executivas, mas podem também envolver a linguagem.

Na DFT, os prejuízos cognitivos começam, em geral, nas funções executivas, mas podem também envolver a linguagem. Com base nessas características, desenvolveu-se consenso para o diagnóstico clínico da DFT (Neary et al., 1998), dividindo-a em três síndromes clínicas: DFT, afasia progressiva não fluente e demência semântica. O envolvimento predominante do lobo frontal está associado a alterações comportamentais, incluindo desinibição, apatia, embotamento afetivo e perda de crítica quando à postura social. Essa síndrome pode ser referida por alguns autores como variante frontal da DFT (Hodges; Miller, 2001).

Em contraste, o acometimento cerebral no lobo frontal esquerdo está associado a perda progressiva da fala, caracterizada por fala hesitante, não fluente. Tal apresentação clínica tem sido denominada afasia progressiva não fluente. Nessa forma clínica, as alterações de comportamento quase sempre estão ausentes nos estágios iniciais da doença (exceto pela ansiedade notável

nomônica. A doença tem início seletivo nos lobos frontais e temporais anteriores, e os pacientes nos estágios iniciais mostram discreto comprometimento na memória episódica, mas exibem importantes alterações comportamentais (Rosen et al., 2002). Início dos sintomas antes do 65 anos, história familiar positiva, presença de paralisia bulbar, acinesia, fra-

decorrente da consciência da dificuldade em se expressar pela fala), podendo aparecer mais tardiamente.

Já o envolvimento primordial do lobo temporal anterior esquerdo está associado com perda do conhecimento em relação a palavras e objetos, caracterizando a demência semântica, na qual as alterações comportamentais apresentam-se de forma muito semelhante às alterações da DFT, porém abundam as alterações de linguagem.

A Tabela 18.3 mostra, de modo resumido, as principais diferenças coligidas no que diz respeito aos biomarcadores das principais doenças listadas até aqui. Esses são os principais dados que podem nortear, em um futuro próximo, o diagnóstico precoce e o tratamento definitivo para essas doenças, evitando, assim, a instalação da demência.

BASES DA TERAPÊUTICA ATUAL

De maneira geral, a mudança de hábitos está indicada em todas as situações clínicas descritas aqui como fator importante para a prevenção da instalação mais precoce da demência, podendo incluir desde a adoção da prática regular de atividade física até a reestruturação do ambiente de convívio do paciente, bem como cuidado e aconselhamento dos familiares. Existem também indicadores objetivos para a análise do nível de estresse dos cuidadores. A análise de estratégias para lidar com o paciente revela que parentes cuja atitude dominante seja estimular o paciente a superar e adaptar-se a suas dificuldades exibem menor grau de estresse do que aqueles com atitude crítica ou com grande envolvimento direto na resolução dos problemas. Pacientes cuidados por indivíduos do primeiro grupo tendem a ser hospitalizados mais tardiamente, sugerindo que os benefícios de uma atitude de estímulo não se restringem ao próprio cuidador.

O tratamento secundário, mais dirigido às causas vasculares de demência, envolve a prevenção de novas lesões cerebrovasculares, devendo incluir não só o controle adequado dos fatores de risco presentes em cada caso,

sobretudo hipertensão arterial, mas também o uso de medicações vasoativas e antitrombóticas, ou, ainda, intervenções cirúrgicas (como endarterectomia e *stent*).

Os fármacos pertencentes às estratégias terciárias de tratamento são os anticolinesterásicos (I-ChEs, estratégia colinérgica) e o antagonista/modulador de receptores

TABELA 18.3

Diferenças entre as doenças causadoras de demência

	DOENÇA DE ALZHEIMER	DEMÊNCIA VASCULAR	DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY	DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL
Marcadores genéticos	Cromossomos 1, 14, 19 (APO ϵ *4) e 21	Cromossomos 9 (VLDL-R), 12 (LRP), 17 (ACE), 19 (APOE*4, NOTCH-3) e 21 (AAC) Sexo M > F Etnia		Mutações no gene de progranulina
Marcadores moleculares	\downarrow A β ₄₂ e \uparrow tau no líquido cerebrospinal	Interleucina-1, histamina, fator de necrose tissular, complexos imunes circulantes, α -1-antitripsina, α -2-macroglobulina, GH, PRL, androsterona, cortisol urinário; CRH, neuropeptídeos, endotelina-1 e colinesterase no líquido cerebrospinal	Inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas (corpos de Lewy)	Corpúsculos de Pick \downarrow serotonina em região orbito-frontal
Marcadores metabólicos		Hipercolesterolemia, relação LDL/HDL alta, diabetes melito, hiperhomocisteinemia, hiperuricemia, obesidade/sobrepeso, síndrome metabólica		
Neuroimagem	Atrofia hipocampal	Volume lesional, número e topografia das lesões, gravidade de leucaraiose, grau de atrofia e dilatação ventricular	\downarrow captação de marcador no núcleo caudado e no putame anterior e posterior \downarrow captação de DAT nos gânglios da base	Alterações nos lobos frontais e temporais anteriores
Diversos		Idade, menopausa, baixa instrução, sedentarismo, anestesia geral, inflamação, infecção, estresse psicológico, depressão	Diminuição da captação de MIGB no miocárdio	Avaliação eletroencefalográfica com predomínio frontotemporal

GH = hormônio de crescimento; PRL = prolactina; CRH = hormônios liberadores de corticotrofina; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; MIGB = ¹²³I-metaiodobenzil-guandina; DAT = transportador de dopamina.

NMDA (estratégia glutamatérgica), visando estabilizar a perda cognitiva e o declínio funcional e retardar o processo demencial.

Os I-ChEs disponíveis são a donepezila, a rivastigmina e a galantamina. A donepezila e a galantamina são inibidores praticamente específicos da AChE, enquanto a rivastigmina inibe a AChE e a butiril-ChE. O fármaco antagonista/modulador de R-NMDA é a memantina. De maneira geral, o primeiro grupo de medicamentos tem sido mais indicado para casos leves e moderados de demência, especialmente DA, enquanto o segundo, para estágios moderados a mais avançados da doença, embora a donepezila também tenha aprovação para a fase grave da DA.

Diversos estudos bem conduzidos com os I-ChEs e a memantina mostraram resultados apreciáveis no tratamento da DV nas fases leve a moderada. Ainda que os resultados sejam bons em apenas 34% dos pacientes, há benefícios claros em relação aos desfechos cognitivos, funcionais, globais e comportamentais. Ensaios clínicos de fase III com os I-ChEs também mostraram benefícios em pacientes com DV, DA+DCV, DA+FRV e DM leve a moderada. A comparação das diversas condições mostra que o desempenho foi melhor e por período mais prolongado na DV “pura” em comparação com DA+DCV, assim como foi superior na DA com carga vascular variada (DA+FRV, DA+DCV e DM) do que na DA “pura”, possivelmente em decorrência da ação desses fármacos sobre a perfusão cerebral.

O uso de memantina em pacientes com DV leve a moderada traz benefício terapêutico. Além disso, os pacientes com doença microangiopática (doença subcortical) apresentam maior resposta terapêutica ao uso de memantina quando comparados àqueles que apresentam macrolesões na neuroimagem.

A utilização de I-ChEs é recomendada no tratamento da DLB. Aarsland, Mosimann e McKeith (2004) relataram que os inibidores da colinesterase têm efeito positivo na função cognitiva, nos sintomas psiquiátricos e no funcionamento global. Na função cognitiva, foram observados benefícios da

rivastigmina na atenção, na memória de trabalho e na memória episódica; na descontinuação do fármaco, esses benefícios foram perdidos. No caso de DLB em estágio avançado, a descontinuação dessa medicação pode ser considerada e é bem tolerada pelos pacientes.

A efetividade da levodopa nos sintomas motores em DLB é menor do que aquela observada em doença de Parkinson não complicada, o que pode ser parcialmente relacionado com um mecanismo diferente de degeneração estriatal. A dose mais baixa efetiva de levodopa deve ser utilizada. A utilização de doses mais elevadas de levodopa ou de outros agentes antiparkinsonianos está associada com maior frequência de alucinações e confusão mental.

Ao contrário do ocorrido em outras demências primárias, como na DA e na DLB, estudos neuroquímicos não evidenciaram alterações no sistema colinérgico da DFT. Assim, os I-ChEs empregados no tratamento dessas demências primárias não beneficiam os pacientes com DFT. É interessante notar que estudos sobre a modulação serotoninérgica na função do córtex pré-frontal indicam que esse neurotransmissor afeta de modo seletivo as tarefas relacionadas a parte orbito-frontal, como tomadas de decisão e aprendizagem reversa, que também são aquelas nas quais os pacientes com DFT mostraram prejuízo mais significativo. Uma série de estudos abertos demonstrou eficácia terapêutica de drogas serotoninérgicas, notadamente inibidores seletivos da recaptação de serotonina, no controle dos sintomas comportamentais da DFT.

A utilização de doses mais elevadas de levodopa ou de outros agentes antiparkinsonianos está associada com maior frequência de alucinações e confusão mental.

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Assim como o diagnóstico dos quadros demenciais está sofrendo grande modificação

em razão do surgimento de novos métodos com biomarcadores, há também estudos com tentativas de reverter os processos neurobiológicos por meio de inibição enzimática. A inibição da γ -secretase para diminuir a formação de $\alpha\beta$ -42 e da placa senil está sendo testada atualmente em estudos de fase III. Também estão em andamento estudos com anticorpos monoclonais para combater o depósito de placas amiloides. É de se esperar que, em um futuro próximo, surjam novas terapêuticas para a doença de Alzheimer.

Na DA, é sabido que o peptídeo precursor à substância β -amiloide é produzido por duas clivagens proteolíticas sequenciais, as quais dependem de duas enzimas – β e γ -secretases. A γ -secretase representa um alvo potencialmente atraente, uma vez que determina a solubilidade do fragmento gerado pela criação de peptídeos de vários tamanhos. Porém, a maioria desses compostos não é específica para a clivagem da γ -secretase, podendo inibir do mesmo modo a transformação de outras proteínas envolvidas no desenvolvimento embrionário, na hematopoiese e na adesão celular. Compostos que visam ao substrato de acoplamento em vez do sítio ativo da enzima também estão sendo investigados como uma estratégia alternativa. A constatação de que alguns anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) análogos inibem preferencialmente a formação de $\alpha\beta$ -42 sobre $\alpha\beta$ -40 abriu uma nova janela terapêutica. Os progressos na concepção dos inibidores seletivos, assim como os resultados recentes obtidos em estudos com animais, comprovam que a γ -secretase permanece entre os melhores alvos para o controle terapêutico do acúmulo da proteína amiloide na doença de Alzheimer. O pleno entendimento da regulação da γ -secretase pode ainda descobrir novas diretrizes terapêuticas.

Em relação à DFT, acredita-se que a mutação no gene progranulina, que produz a proteína progranulina, seja responsável pelo desenvolvimento desse tipo de demência. Em estudo recente (Van Deerlin et al., 2010), foram usados tecidos cerebrais pós-

-morte para localizar com precisão variações no gene TMEM106B como fatores de risco para o desenvolvimento da DFT. O que todos os pacientes tinham em comum era o fato de terem lesões de proteínas TDP-43 em neurônios cerebrais. Os pesquisadores descobriram que as variantes do TMEM106B também tinham uma participação na DFT de pacientes com uma mutação da progranulina, os quais apresentavam invariavelmente essas lesões no cérebro.

Pacientes com mutação da progranulina que também herdaram duas cópias do alelo protetor TMEM106B não desenvolveram DFT ou a desenvolveram apenas em uma idade bem mais avançada do que o normal. Pessoas portadoras do alelo protetor TMEM106B têm mais progranulina em seu plasma sanguíneo, o que sugere que o alelo TMEM106B exerce a função de aumentar os níveis da proteína progranulina. A forma protetora desse alelo causa aumento dos níveis de progranulina no sangue, mas se ela também aumenta os níveis de progranulina no cérebro é uma questão ainda a ser estudada.

A compreensão desse mecanismo pode ser a base para o desenvolvimento de uma nova terapia para pacientes com uma mutação de progranulina. Além disso, pode ajudar outras pessoas na faixa de risco de demência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paradigma diagnóstico dos quadros demenciais até o advento da descoberta de marcadores biológicos estava sob a perspectiva da probabilidade, permanecendo o diagnóstico de certeza restrito, invariavelmente, às situações *post mortem*.

À medida que o instrumental clínico é acrescido de novas ferramentas, abre-se um novo horizonte para contemplar nomenclaturas diagnósticas para situações clínicas até então ausentes. O enriquecimento quanto às possibilidades de diagnóstico também amplia o espectro terapêutico farmacológico, o qual era restrito ao uso de poucas

substâncias com eficácia terapêutica comprovada.

O custo dessa abordagem clínica ainda restringe seu acesso em larga escala. Porém, à medida que se comprove sua interferência positiva no diagnóstico precoce e no tratamento eficaz nas doenças demenciais, será necessário ampliar seu uso para além das fronteiras da pesquisa. Assim, não é pretensioso falar que em nenhuma outra área da psiquiatria houve tamanha ampliação do conhecimento translacional quanto no campo que envolve o estudo das demências.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; MOSIMANN, U. P.; MCKEITH, I. G. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 17, n. 3, p. 164-171, 2004.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- BATHGATE, D. et al. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 103, n. 6, p. 367-378, 2001.
- BOURGEAT, P. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology*, v. 74, n. 2, p. 121-127, 2010.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. Neuropathological staging of alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, v. 82, n. 4, p. 239-259, 1991.
- BYRNE, J. Doença de Parkinson e demência com corpúsculo de Lewy. In: FORLENZA, O. V.; CARAMELI, P. (Ed.). *Neuropsiquiatria geriátrica*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. p. 107-118.
- DUBOIS, B. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, v. 9, n. 11, p. 1118-1127, 2010.
- GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.
- GALVIN, J. Dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology*, v. 60, n. 9, p. 1332-1335, 2003.
- HEYMAN, A. et al. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of Neurology*, v. 15, n. 4, p. 335-341, 1984.
- HODGES, J. R.; MILLER, B. The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. *Neurocase*, v. 7, n. 1, p. 31-35, 2001.
- HÖGLUND, K. et al. Plasma levels of beta-amyloid (1-40), beta-amyloid (1-42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. *Archives of Neurology*, v. 61, n. 3, p. 333-337, 2004.
- IKONOMOVIC, M. D. et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, v. 131, p. 1630-1645, 2008.
- KLUNK, W. E., et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, v. 55, n. 3, p. 306-319, 2004.
- LEWCZUK, P. et al. Amyloid beta peptides in cerebrospinal fluid as profiled with surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: evidence of novel biomarkers in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, v. 55, n. 5, p. 524-530, 2004.
- LOGIUDICE, D. Dementia: an update to refresh your memory. *Internal Medicine Journal*, v. 32, n. 11, p. 535-540, 2002.
- MCKEITH, I. G. et al. Consensus guideline for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, v. 47, n. 5, p. 1113-1124, 1996.
- NEARY, D. et al. Frontotemporal lobar regeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, v. 51, n. 6, p. 1546-1554, 1998.
- NITRINI, R. Preclinical diagnosis of Alzheimer's disease: prevention or prediction? *Dementia & Neuropsychologia*, v. 4, n. 4, p. 259-261, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.
- POULIN, P. et al. In vivo neuroanatomy of Alzheimer's disease: evidence from structural and functional brain imaging. *Brain and Cognition*, v. 49, n. 2, p. 220-225, 2002.
- ROMÁN, G. C. Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 106, p. 6-9, 2002.

ROSEN, H. J. et al. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*, v. 58, n. 11, p. 1608-1615, 2002.

VAN DEERLIN, V. M. et al. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nature Genetics*, v. 42, n. 3, p. 234-239, 2010.

VAN DUJIN, C. M. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *Journal*

of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, v. 60, n. 5, p. 478-488, 1996.

WALTER, U. et al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, v. 253, n. 4, p. 448-454, 2006.

YOSHITA, M. et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*, v. 66, n. 12, p. 1850-1854, 2006.

O sono em condições psiquiátricas

19

Monica L. Andersen
Gabriel Natan Pires
Sergio Tufik

ASPECTOS GERAIS DO SONO

O sono é um comportamento biológico essencial na manutenção de diversas funções vitais do organismo, no qual se observa a alternância periódica entre atividade elétrica cerebral sincronizada e dessincronizada. Fisiologicamente, é considerado um estado funcional, cíclico e reversível que está presente em todas as faixas etárias e na maioria das espécies animais. Possui algumas características comportamentais, como uma imobilidade relativa e o aumento do limiar de resposta aos estímulos externos. O sono é também uma função

O sono é um comportamento biológico essencial na manutenção de diversas funções vitais do organismo, no qual se observa a alternância periódica entre atividade elétrica cerebral sincronizada e dessincronizada.

biológica ativamente regulada e organizada, a qual consiste em três processos: homeostático, determinado pela quantidade de sono e vigília; circadiano, que organiza as alternâncias entre sono e vigília durante as 24 horas do dia; ultradiano, que controla essa alternância entre os dois tipos de sono, movimento rápido dos olhos (REM, do inglês *rapid eye movement*) e não REM (NREM). Quando, porém, esse padrão de ciclo sono-vigília é alterado, alguns efeitos decorrentes podem surgir, como diminuição do nível de vigilância e prejuízo de atividades que requerem atenção e concentração, além de efeitos psicológicos, como ir-

ritabilidade, tensão, depressão, ansiedade e confusão.

A compreensão moderna do sono originou-se dos primeiros registros da atividade elétrica cerebral em humanos, mediante eletroencefalograma, que permitiram a identificação de diferentes padrões durante o sono e, ainda, proporcionaram uma riqueza de informações sobre os potenciais corticais relacionados a mudanças fisiológicas distintas em cada fase do sono. Desde 1930, os mecanismos envolvidos no ciclo sono-vigília vêm sendo estudados a fim de elucidar a participação fisiológica do sono no sistema nervoso central, bem como na modulação dos diversos sistemas funcionais do organismo. A ocorrência de períodos de sono com dessincronização da atividade eletrocortical foi descrita, em 1953, por Aserinsky e Kleitman. Esses autores também associaram a ocorrência dessa fase de dessincronização aos movimentos oculares rápidos. A determinação desses eventos concomitantes à ocorrência dos sonhos foi observada por Dement e Kleitman (1957) alguns anos depois.

Muitas alterações eletroencefalográficas acontecem no decorrer de uma noite de sono, indicando uma sucessão bem ordenada e cíclica de frequências de ondas nas fases de sono. As ondas elétricas cerebrais sofrem alterações que configuram diferentes fases do sono. Essas fases também podem ser evidenciadas pela avaliação continuada de diversos parâmetros funcionais, como respiração, movimentos dos olhos e mobilização dos músculos do pescoço e da face. Tais fases se repetem a intervalos mais

ou menos regulares, constituindo os ciclos de sono. A descoberta dos ciclos de sono despertou considerável interesse pelos mecanismos neurais envolvidos na geração e na manutenção do ciclo sono-vigília.

ESTRUTURA DO SONO

A polissonografia (PSG), introduzida na década de 1960, consiste no registro elétrico de vários fenômenos que ocorrem durante o sono, mediante eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) submentoniano. Dependendo do objetivo do exame, outros parâmetros podem ser avaliados, tais como: eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo, movimento toracoabdominal, saturação da oxi-hemoglobina (SaO_2), ereção peniana e temperatura. A análise polissonográfica é feita em períodos sucessivos de 30 segundos, denominados épocas, nos quais predominam traçados que são analisados de acordo com o padrão de onda apresentado. Por meio da PSG, pode-se obter diversos parâmetros de sono (Quadro

19.1). Além disso, eventos relacionados ao sono e importantes ao diagnóstico de distúrbios específicos podem ser mensurados, como, por exemplo, apneias e hipopneias, oximetria, movimentos periódicos de pernas e alterações na posição corporal.

O sono é dividido em duas fases bem caracterizadas: o sono NREM e o REM, ou sono paradoxal. Esses dois estágios se alternam durante a noite, e suas funções distintas ainda não são bem esclarecidas. A primeira fase de sono que se manifesta em indivíduos normais é o NREM, caracterizado pela lentificação progressiva da atividade cortical. O sono NREM é composto por quatro estágios, nos quais ocorre progressiva lentificação da frequência e aumento da amplitude das ondas cerebrais. Um ciclo de sono completo consiste em uma sequência de sono NREM e REM, e cada ciclo tem duração média de 90 a 110 minutos. Em geral, são observados de 4 a 6 ciclos durante uma noite de sono. Cada ciclo é constituído de estágios que se diferenciam pelas ondas cerebrais predominantes em cada um, desde a vigília até o início do sono REM. Durante

QUADRO 19.1

DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS MENSURADAS DURANTE A POLISSONOGRAFIA

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO
Latência para o sono	Tempo transcorrido entre o início do registro e o início do sono
Latência do sono REM	Tempo transcorrido entre o início do sono e a primeira época de sono REM
Densidade do sono REM	Quantidade de movimentos oculares rápidos compreendidos em um período de sono REM
Tempo de registro	Tempo compreendido entre o início e o final do registro
Tempo total de sono	Tempo efetivo de sono durante o registro
Eficiência do sono	Porcentagem do tempo total de sono em relação ao tempo de registro
Microdespertares	Mudança súbita de frequência de EEG, englobando atividade alfa, beta e teta, com duração entre 3 e 15 segundos e precedida por, no mínimo, 10 segundos de sono. Deve ser acompanhada de aumento de tônus submentoniano quando associado ao sono REM

o sono, ocorre alternância dessas fases, predominando o sono NREM na primeira metade da noite e o sono REM na segunda (Fig. 19.1).

Vigília ou estágio 0

A vigília é um estado de atividade cerebral intensa que ocorre quando a pessoa está acordada. O registro eletroencefalográfico da vigília se caracteriza por ondas rápidas e de baixa amplitude, que indicam alto grau de atividade dos neurônios corticais. Esse estágio subdivide-se em dois: *vigília atenta*, caracterizada por ondas de baixa amplitude e alta frequência; e *vigília relaxada*, predominando diminuição do grau de atenção e tendência à sonolência. Nesse estado, há dessincronização das ondas e predomínio de atividade beta, cuja frequência é superior a 13 Hz. Movimentos oculares aleatórios, pestanejamento e um acentuado tônus muscular também predominam nesse estágio. Com o fechamento dos olhos,

evidenciam-se variados graus de atividade alfa (8 a 13 Hz), correspondentes ao estado de vigília relaxada.

Estágio 1

O estágio 1 é considerado uma fase de transição entre a vigília e o sono, podendo ser alcançado após alguns minutos do início do registro polissonográfico. Nesse estágio, nota-se o desaparecimento do ritmo alfa (característico da vigília), a atenuação da atividade elétrica cerebral caracterizada pela presença do ritmo teta (3 a 7 Hz) (Fig. 19.2) e a presença de movimentos oculares lentos. No estágio 1 do sono também é possível observar ondas agudas occipitais com amplitude de 20 a 75 μV e com duração de 80 a 120 ms. A transição do estágio 1 para o estágio 2 é caracterizada pelo aparecimento das ondas agudas do vértice, que são ondas com projeção nas regiões centrais, com duração de 50 a 200 ms e amplitude maior do que 250 μV .

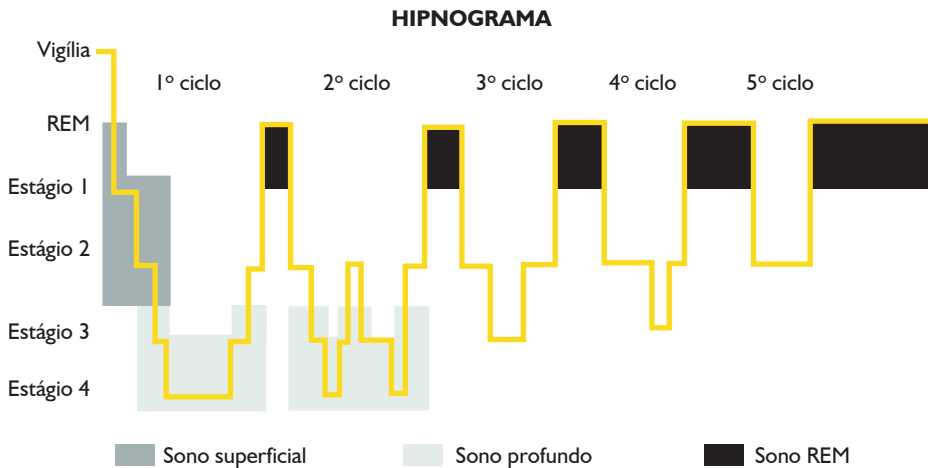


FIGURA 19.1

Hipnograma das fases do ciclo sono-vigília em humanos. Pode-se notar a predominância do sono de ondas lentas (sono profundo – estágios 3 e 4) na primeira metade da noite, ao passo que, na segunda metade, nota-se predominância do sono REM. Também se observa que a duração dos períodos de sono REM aumenta ao longo da noite.

Estágio 2

O estágio 2 do sono é caracterizado pela sincronização da atividade elétrica cerebral e por ocorrência de grafoelementos típicos, como os fusos do sono e os complexos K (Fig. 19.2). Os fusos do sono têm origem no tálamo e são disparos neuronais súbitos (0,5 a 1,5 segundos), com frequência entre 11,5 e 14,5 Hz. O complexo K consiste em uma sequência de ondas com 2 ou 3 fases, com morfologia aguda, duração maior do que 0,5 segundo e amplitude geralmente maior do que $75 \mu\text{V}$, cujas projeções se dão em regiões centrais.

Estágios 3 e 4

Nos estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas – SOL), o EEG é caracterizado pelo ritmo delta (0,5 a 2 Hz) e pela baixa atividade neuronal. A presença de 20 a 50% de ondas delta com amplitude superior a $75 \mu\text{V}$ caracteriza o estágio 3, e a presença de mais de 50% dessas ondas determina o estágio 4 (Fig. 19.2).

Sono REM

A hipotonia, que pode acentuar-se de forma progressiva desde o início do sono, atinge seu máximo após 70 a 120 minutos, quando tem início o sono REM. Pode-se observar um padrão eletroencefalográfico característico dessa fase, denominado ondas em dente-de-serra, de frequência entre 2 e 6 Hz e com maior amplitude nas regiões centrais. Esse estágio do sono é caracterizado por apresentar eventos tônicos (presentes durante todo o episódio de sono REM) e fásicos (intermitentes). Os principais eventos tônicos são a atonia muscular, a dessincronização do EEG e a perda do controle autonômico da temperatura. O evento fásico característico do sono REM é o movimento ocular rápido; contudo, pequenos abalos musculares, ondas ponto-genículo-occipitais (PGO), entre outros eventos, também podem ser observa-

dos. A frequência e a duração dos episódios de sono REM aumentam do primeiro ao último ciclo de sono, podendo durar até uma hora ao final da noite (ver Fig. 19.1).

O sono REM assemelha-se ao estado de vigília, pois, apesar de ser um estado de sono profundo, observa-se um EEG dessincronizado, porém com desaparecimento do tônus muscular. Essa fase do sono é muito sensível a numerosos fatores externos e internos. Estudos evidenciaram que a maioria dos sonhos ocorre durante o sono REM e apenas uma pequena fração se sucede no sono NREM.

Destaca-se que, segundo a recente classificação recomendada pela American Academy of Sleep Medicine (2005), algumas definições sobre o estagiamento do sono diferem dos estágios aqui apresentados, sobretudo em relação ao agrupamento dos estágios 3 e 4 em um único estágio denominado N3. Todavia, o entendimento da classificação aqui citada é necessário, uma vez que todos os resultados apresentados e debatidos a têm como base.

SONO E NEUROTRANSMISSORES

O sono prepara os indivíduos para retornarem à vigília de forma efetiva. Assim, tanto o sono NREM como o sono REM são fundamentais para manter uma vida saudável. Entretanto, a função de cada uma dessas fases ainda não é de todo conhecida. Assume-se que o sono NREM esteja relacionado com a liberação de hormônios, enquanto o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e a consolidação da memória parecem envolver o sono REM. Portanto, pode-se sugerir que as necessidades dos indivíduos sejam supridas fisiologicamente pelo período total de sono. A arquitetura do sono depende da integridade anatômica e neuronal do cérebro; assim, o estudo dos sistemas neuromodulatórios do sistema nervoso central no controle do ciclo sono-vigília torna-se fundamental.

Muitas das funções do sono têm sido inferidas a partir de alterações fisiológicas

observadas em organismos submetidos a privação crônica ou aguda de sono. Com a identificação do sono REM em humanos por Aserinsky e Kleitman (1953), foi possível iniciar uma série de estudos envolvendo a privação seletiva dessa fase. Como consequência, foi possível observar que neurotransmissores distintos apresentam funções específicas nesse estágio. Assim, foi cunhado o conceito de sistemas neuronais REM-on, cuja atividade pode ser observada durante esse estágio, e REM-off, cuja atividade pode ser detectada em outros estágios, mas não no sono REM.

Em virtude de o sono ser gerado por mecanismos ativos do tronco cerebral e

manter a função de catecolaminas, pode-se prever que as alterações comportamentais observadas após a privação de sono REM sejam resultantes das alterações na funcionalidade dos neurotransmissores. Acredita-se que muitas das consequências da privação de sono estejam sob o controle dos sistemas de neurotransmissores. De fato, os neurotransmissores têm um papel muito importante na atividade cerebral durante o ciclo sono-vigília, sendo que cada um deles apresenta uma função específica em cada fase do sono. Assim, a dopamina, a noradrenalina, a acetilcolina e a serotonina, entre outros, são implicadas em diversas alterações comportamentais. Cada um desses circuitos cere-

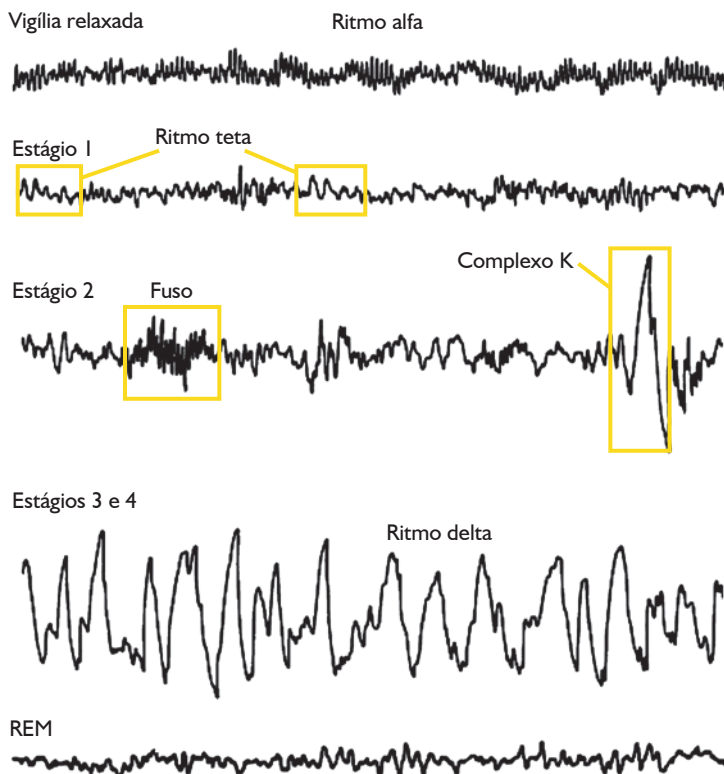


FIGURA 19.2

Registo eletroencefalográfico das fases do ciclo sono-vigília em humanos. Pode-se notar as ondas características de cada estágio de sono. Todavia, deve ser salientado que não basta o registo eletroencefalográfico para o estagiamento do sono, devendo ser adicionados pelo menos o eletro-oculograma e o eletromiograma submentoniano.

brais apresenta características específicas e emite projeções para diferentes regiões do cérebro, evocando efeitos distintos e simultâneos. Portanto, a atividade neuronal dessas moléculas químicas é alterada de acordo com a fase do ciclo sono-vigília em que o organismo se encontra. O Quadro 19.2 apresenta os principais neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos com o sono, suas funções no ciclo sono-vigília e sua classificação quanto a REM-*on* e REM-*off*.

SONO NOS DIAS ATUAIS

Os hábitos da sociedade moderna têm exercido impactos negativos na qualidade de vida do homem. As longas jornadas de trabalho e o aumento das atividades cotidianas são apenas alguns dos motivos que fazem com que as horas de sono sejam cada vez mais reduzidas. Dados recentes indicam que privação de sono aguda ou débito de sono cumulativo têm sido relacionados

QUADRO 19.2

PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES
RELACIONADOS AO SONO E SUAS FUNÇÕES

NEUROTRANSMISSOR	REM-ON/REM-OFF	FUNÇÕES NO CICLO SONO-VIGÍLIA
Acetilcolina	REM- <i>on</i>	Promove dessincronização cortical. Atividade na vigília e no sono REM.
Adenosina	REM- <i>off</i>	Propõe-se que o aumento das concentrações de adenosina extracelular, proveniente de diversas atividades metabólicas, iniba a atividade de células relacionadas à vigília, promovendo o sono.
Dopamina	REM- <i>on</i>	Atividade constante ao longo do ciclo sono-vigília. Importante à geração do sono REM. Privação de sono REM leva a supersensibilidade dopaminérgica.
GABA	REM- <i>on</i>	Importante para a manutenção do sono de ondas lentas. Responsável pela inibição dos neurônios REM- <i>off</i> monoaminérgicos.
Hipocretina	REM- <i>off</i>	Relacionada à vigília. Deficiência no sistema hipocretinérgico está relacionada a narcolepsia.
Histamina	REM- <i>off</i>	Promove ativação cortical.
Noradrenalina	REM- <i>off</i>	Atividade decrescente da vigília ao sono REM. Estimula ativação cortical e alerta; contudo, não é determinante da indução de vigília.
Serotonina	REM- <i>off</i>	Relacionada à geração do sono. O acúmulo deste neurotransmissor durante a vigília parece facilitar o início do sono.
Glutamato	REM- <i>on</i>	Promove vigília por meio de neurônios que compõem o sistema ativador reticular ascendente (SARA), localizado no tronco encefálico.

Dados recentes indicam que privação de sono aguda ou débito de sono cumulativo têm sido relacionados a doenças metabólicas e cardiovasculares, bem como a diversas comorbidades neurocomportamentais e causas de mortalidade, evidenciando que a duração do sono é essencial para uma vida saudável.

a doenças metabólicas e cardiovasculares, bem como a diversas comorbidades neurocomportamentais e causas de mortalidade, evidenciando que a duração do sono é essencial para uma vida saudável.

Ainda que o sono ocupe aproximadamente um terço do nosso tempo de vida, é cada vez maior o tempo que passamos acordados. A prevalên-

cia dos distúrbios de sono está aumentando nas sociedades modernas, uma vez que a exposição constante a luz artificial e atividades interativas, como a televisão e a Internet, combinam-se com as pressões socioeconômicas, reduzindo o período de sono. A compreensão da fisiologia do sono e da vigília tem dominado o interesse de numerosos estudiosos nas últimas décadas, fazendo com que a função do sono se destaque entre a comunidade científica, sendo que os efeitos de sua perda caminham na mesma direção. Todavia, ainda não há um entendimento global do impacto sobre a saúde e as condições clínicas em consequência da privação de sono.

A privação do sono é uma preocupação social relevante, com implicações importantes na saúde e no desempenho individual. A perda de sono provoca insônia e é responsável pelo aumento da frequência de erros e acidentes, algumas vezes levando a eventos catastróficos. Além disso, provoca deficiências em vários aspectos do funcionamento neurocomportamental, como aprendizagem, atenção e desempenho cognitivo, e no humor, podendo contribuir para resultados prejudiciais em termos de saúde. Pouco se sabe sobre os efeitos da prática comum de diminuir o tempo de sono cronicamente, tendo como resultante um tempo

total menor de sono durante a semana ou mesmo durante períodos mais prolongados. As questões relativas às deficiências no desempenho decorrentes da redução crônica de sono e sua relevância sobre as muitas atividades humanas que necessitam ser desempenhadas durante as 24 horas do dia, sete dias por semana (p. ex., produção industrial, transporte, segurança pública), demandam, ainda, estudos mais profundos.

Se, por um lado, o sono costuma ser visto como um estado livre de qualquer estresse (exceto pelos quadros de distúrbios de sono), que deveria servir para recuperar o organismo dos eventos ocorridos durante a vigília, por outro, sua privação é conside-

rada uma condição inerente ao estresse e é provável que não se possa separar por completo os efeitos da privação do sono daqueles provocados pelo estresse geral. De fato,

a supressão do sono por períodos breves ou prolongados gera, indubitavelmente, algum estresse ao organismo. A privação crônica de sono promove elevações recorrentes nas concentrações de glicocorticoides e aumenta significativamente a carga alostática, levando a neuroadaptações (reduções na neuroplasticidade e na neurogênese) que incidem de modo direto no desenvolvimento de doenças, sejam psiquiátricas ou não, sobretudo em indivíduos vulneráveis.

Uma vez que cada sistema orgânico tem um papel distinto e essencial na adaptação de mudanças ambientais contínuas e desafiadoras, torna-se fundamental a condução de estudos que investiguem as maneiras pelas quais esses sistemas são afetados pela perda de sono.

A supressão do sono por períodos breves ou prolongados gera, indubitavelmente, algum estresse ao organismo.

RELAÇÃO ENTRE SONO E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A história do estudo do sono a partir de uma perspectiva psiquiátrica data do início do sé-

culo XX, quando relações entre sono e comportamentos específicos, tanto em animais quanto em humanos, foram detalhadamente descritas. Mais tarde, começaram a ser descritas as relações entre a interação do sono e os transtornos psiquiátricos. Esses estudos levaram a resultados diversos, dependendo do transtorno psiquiátrico ou da característica de sono abordada; contudo, algumas conclusões generalistas podem ser previamente elencadas. Dentre elas, pode-se salientar a clara bidirecionalidade da associação entre transtornos psiquiátricos e sono (Fig. 19.3). Ademais, pode-se afirmar o mesmo para comportamentos ou condições psiquiátricas pontuais que não caracterizam, necessariamente, um transtorno.

Assim, pode-se afirmar que o sono influencia e é influenciado por transtornos ou condições psiquiátricas específicas. Como evidência disso, e em caráter de exemplo, pode-se citar os relatos de comportamentos agressivo e antissocial apresentados por indivíduos privados tanto de sono REM quanto de sono total (evidência de manipulação de sono influenciando padrões comporta-

mentais), bem como as alterações na arquitetura do sono de pacientes com transtorno da personalidade antissocial (evidência de transtorno psiquiátrico levando a alteração de sono).

Devido à etiologia difusa e a características distintas entre os diversos transtornos psiquiátricos e à bidirecionalidade dos temas tratados, as seções seguintes abordarão os principais transtornos psiquiátricos e seus efeitos sobre o sono, os principais distúrbios de sono de relevância psiquiátrica e, por fim, os efeitos psiquiátricos e comportamentais da privação e da restrição de sono.

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E SEUS EFEITOS SOBRE O SONO

Diversos são os transtornos psiquiátricos que afetam o sono de alguma maneira. De fato, considerando a manifestação diversa dos transtornos psiquiátricos, os efeitos sobre os padrões do sono variam de acordo com a entidade clínica abordada, não havendo achados polissonográficos específicos ou

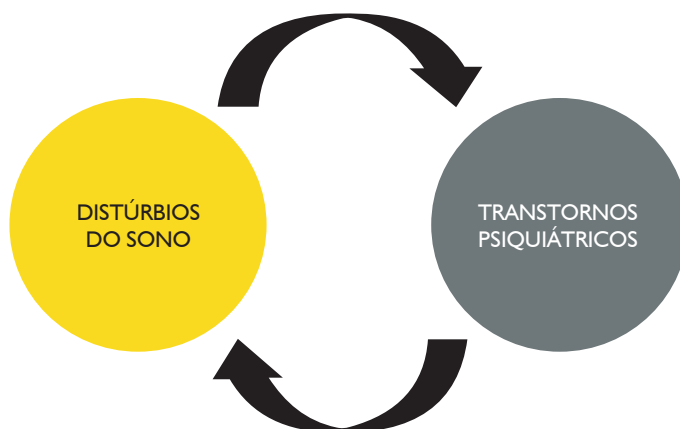


FIGURA 19.3

Bidirecionalidade entre distúrbios de sono e transtornos psiquiátricos. Nota-se que ambos os temas interagem e afetam-se mutuamente, embora não sejam codependentes. Essa bidirecionalidade pode ser explicada por fatores comuns na neurobiologia do sono e de seus distúrbios em relação à dos transtornos psiquiátricos.

exclusivos para qualquer transtorno psiquiátrico, mas um padrão de sono característico, composto pela soma de alterações de sono inespecíficas. Assim, os transtornos psiquiátricos serão abordados separadamente em relação aos efeitos relativos ao sono.

Transtornos do humor

É seguro afirmar que todos os transtornos do humor acarretam alguma alteração sobre o sono. Contudo, essas alterações são bastante variáveis.

É seguro afirmar que todos os transtornos do humor acarretam alguma alteração sobre o sono. Contudo, essas alterações são bastante variáveis. As queixas de sono entre os pacientes com transtornos do

humor vão de sonolência e hipersonia a insônia.

Transtorno depressivo maior

O transtorno depressivo maior (TDM) apresenta diversos efeitos sobre o sono, relativos, sobretudo, aos ritmos circadianos, às queixas subjetivas de sono e à arquitetura do sono.

Sobre os ritmos circadianos, notam-se efeitos no padrão de secreção hormonal, principalmente em relação ao hormônio de crescimento (GH) e ao cortisol. De maneira geral, pacientes depressivos apresentam aumento das concentrações diurnas e diminuição das concentrações noturnas de GH, hormônio que costuma ser secretado à noite, durante o sono de ondas lentas. Já em relação ao cortisol, ocorre um aumento geral da secreção, com conseqüente diminuição da amplitude circadiana dos padrões de liberação desse hormônio. Somado a isso, pacientes depressivos não tratados apresentam diminuição na amplitude da curva de temperatura circadiana.

Quanto às queixas de pacientes depressivos, os relatos variam de insônia a hipersonia diária. Também são frequentes:

cansaço diurno, fadiga e, sobretudo, despertar precoce e incapacidade de voltar a dormir, caracterizando insônia de despertar precoce.

As alterações polissonográficas relativas ao TDM são diversas e incluem instabilidade do sono NREM, com diminuição da porcentagem de sono de ondas lentas e aumento da de sono REM, bem como da quantidade de movimentos fásicos durante este período. Contudo, o achado polissonográfico mais relevante e característico do TDM é a redução da latência do sono REM.

O achado polissonográfico mais relevante e característico do TDM é a redução da latência do sono REM.

Por fim, destacam-se os efeitos antidepressivos da privação seletiva de sono REM, com significativa melhora nos sintomas. Todavia, essa prática não pode ser tomada como terapia ao TDM, devido aos efeitos deletérios da privação crônica de sono e à efemeridade dos efeitos benéficos.

Distímia

Assim como as características gerais da distímia, o padrão de sono dos pacientes distímicos é semelhante ao daqueles com TDM. Esses pacientes queixam-se tanto de insônia quanto de hipersonia e apresentam diminuição na porcentagem do sono de ondas lentas, aumento da densidade de sono REM e diminuição da latência para sono REM. Além disso, é comum o aumento do estágio 1 no sono NREM.

Transtorno bipolar

As características de sono dos indivíduos com transtorno bipolar não são próprias do transtorno em si, mas, mais especificamente, da fase do transtorno na qual o indivíduo se encontra. Durante a fase depressiva, os achados polissonográficos são muito se-

As características de sono dos indivíduos com transtorno bipolar não são próprias em si, mas, mais especificamente, da fase do transtorno na qual o indivíduo se encontra.

melhantes ao encontrado em pacientes com TDM. Já a fase de mania é caracterizada por diminuição da necessidade de sono, sendo que o paciente dorme de 2 a 4 horas por noite sem sensações subjetivas de cansaço ou fadiga posterior.

Nessa fase, os pacientes demonstram marcante diminuição no tempo total de sono, na latência para sono REM e na porcentagem de sono de ondas lentas. Comparando a fase de depressão à de mania, nota-se que a primeira apresenta eficiência de sono maior.

Ciclotimia

Os efeitos da ciclotimia sobre o sono se fazem presentes tanto durante os episódios maníacos quanto durante os períodos depressivos. Durante os episódios de mania, o paciente ciclotímico relata profunda dificuldade de adormecer. Já pacientes em estado depressivo queixam-se de cansaço noturno e fadiga e apresentam sono fragmentado, com diminuição no sono de ondas lentas e na latência para sono REM.

Depressão pós-parto

Debates recentes têm discutido se a depressão pós-parto (DPP) pode ser considerada uma entidade clínica distinta do TDM ou se seria a mesma condição manifestada em um contexto específico. De fato, em relação ao sono, os sintomas de ambos são semelhantes.

Todavia, a principal relação entre sono e DPP difere daquela encontrada em outros transtornos do humor, nos quais o principal foco é o efeito do transtorno em si sobre os parâmetros do sono. Na DPP, nota-se uma

grande importância da qualidade do sono durante a gravidez para seu início e sua prevalência.

O sono durante a gravidez é substancialmente diferente do sono normal e, em geral, de qualidade inferior. Isso se deve a diversos fatores, dentre os quais maior e mais frequente fluxo urinário, nictúria, enjoos, lombalgia, dificuldades de assumir posições habituais de sono, desconforto pelos movimentos fetais, câibras e influências hormonais. Estudos recentes têm demonstrado que o sono de baixa qualidade durante a gravidez, gerado pelos fatores citados, somados a restrição voluntária de sono e possíveis distúrbios do sono, é um grande fator de risco para desencadeamento da DPP, sobretudo em mulheres suscetíveis.

Transtorno afetivo sazonal

O transtorno afetivo sazonal (TAS), também denominado depressão sazonal, é um transtorno do humor de caráter depressivo, cuja manifestação se dá durante os meses de outono e inverno, seguido de remissão nas estações de primavera e verão. Dentre as principais causas para o surgimento desse transtorno, destaca-se a falta de luz natural no inverno, motivo pelo qual as maiores prevalências de TAS são encontradas em países nórdicos, de modo mais específico nos escandinavos. O caráter sazonal da manifestação do TAS e sua estreita relação com a disponibilidade de luz natural tornam esse transtorno especialmente relevante sob a ótica da cronobiologia.

Mesmo sendo o transtorno referido como depressão, alguns sintomas do TAS são antagonísticos ou diferentes dos sintomas apresentados por indivíduos com TDM. Enquanto o TDM é acompanhado por perda de peso e apetite e queixas que variam entre insônia e hipersonia, indivíduos com TAS queixam-se majoritariamente de hipersonia, com aumento significativo do tempo total de sono, acompanhado por ganho de peso e aumento do apetite, sobretudo por carboidratos.

Transtornos de ansiedade

Assim como os transtornos do humor, os transtornos de ansiedade apresentam estreita relação com o sono. De modo geral, observa-se nesses transtornos a presença de insônia de início de sono e insônia de manutenção.

Assim como os transtornos do humor, os transtornos de ansiedade apresentam estreita relação com o sono. De modo geral, observa-se nesses transtornos a presença de insônia de início de sono e insônia de manutenção, diferentemente da insônia de despertar precoce observada em pacientes com TDM.

No caso dos transtornos de ansiedade, deve-se ter cuidado ao analisar o sono em indivíduos medicados. Boa parcela dos medicamentos e das terapias para os transtornos de ansiedade são hipnagênicos. Sendo assim, é necessário cautela para estabelecer se determinado padrão ou alteração de sono é característica intrínseca do transtorno de ansiedade ou efeito da medicação empregada.

Transtorno de ansiedade generalizada

As queixas de sono em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) são bastante características e envolvem dificuldade de iniciar e manter o sono (insônia inicial e de manutenção), sono não reparador e fadiga. Ainda que essas queixas sejam características dessa população de pacientes, nenhuma delas é específica a esse transtorno.

De modo semelhante, os achados polissonográficos nesses indivíduos também são inespecíficos: aumento na latência de sono, na porcentagem de sono de estágio 1 e 2, na latência para sono REM e na frequência e na duração de despertares; e diminuição na eficiência de sono, na porcentagem de sono de ondas lentas e na porcentagem de sono REM. Além disso, escores de ansiedade são positivamente correlacionados a número de

despertares, latência para estágio 1 e porcentagem de estágio 2.

Transtorno de pânico

Entre 44 e 71% dos pacientes com transtorno de pânico apresentam pânico noturno. Essa condição caracteriza-se por despertares abruptos, geralmente na transição entre o estágio 2 e o sono de ondas lentas, e apresentação dos sintomas típicos das crises de pânico. Após a crise, os indivíduos apresentam hiperexcitabilidade e dificuldade de voltar a dormir.

Os pacientes apresentam insônia de início de sono. Essa constatação parece ser advinda da ansiedade antecipatória e do medo de ter um episódio de pânico durante o sono. Além da dificuldade de iniciar o sono, também é relatada a ocorrência de alucinações hipnagógicas e paralisia do sono, bem como de parassonias como terror noturno e sonambulismo. Entre os achados polissonográficos dos pacientes com transtorno de pânico, destaca-se a diminuída eficiência de sono.

Transtorno de estresse pós-traumático

Os pacientes acometidos pelo transtorno de estresse pós-traumático são caracterizados pelo estado de hipervigilância. Decorrem desse estado os sintomas de hiperexcitabilidade, dificuldade de concentração e dificuldade de adormecer, levando a consequente insônia. São corriqueiros, também, os sonhos relacionados ao evento desencadeador do transtorno, os quais estão associados a despertares ansiosos.

Entre os parâmetros objetivos de sono alterados nos pacientes com esse transtorno, destacam-se a eficiência e a quantidade total de sono diminuídas e o aumento da frequência e da duração de despertares e da latência de sono. Por fim, corroborando o estado de hipervigilância e hiperexcitabilidade, são observados menor tônus

parassimpático, tanto no sono REM como no NREM; aumento da atividade de ondas beta; diminuição da atividade delta e despertares após o sono REM.

Transtorno obsessivo-compulsivo

As características de sono de pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) se assemelham àquelas apresentadas por indivíduos hígidos. De fato, estudos recentes, sobretudo em pacientes não institucionalizados, não têm demonstrado diferença em relação ao sono normal. Essa afirmação, somada aos diversos estudos que demonstram algum tipo de alteração de sono nos indivíduos com TOC, produz dados inconsistentes, em especial em relação à continuidade e à manutenção do sono. Deve-se atentar para o fato de que diversos estudos direcionados à investigação da relação entre TOC e sono foram conduzidos em pacientes com TDM comórbido. Entre as alterações mais documentadas em pacientes com TOC, destacam-se a diminuição do tempo total, da eficiência de sono e da latência para sono REM, bem como aumento do número de despertares.

Fobia social

Entre os transtornos de ansiedade abordados, a fobia social parece ser aquele cujas características de sono mais se assemelham às do sono normal. Em geral, as variáveis polissonográficas apresentam valores normais. Entretanto, queixas de insônia e de distúrbios idiossincráticos de sono são comuns.

Transtornos da personalidade

Entre os transtornos da personalidade, aqueles com relação mais bem elucidada com o sono são o transtorno da personalidade an-

tissocial e o transtorno da personalidade *borderline*, ambos categorizados como integrantes do grupo B de transtorno do humor. Deve-se salientar de antemão que boa parte dos estudos que abordam as características de sono desses dois

transtornos os apresenta de maneira comórbida. Assim, a distinção entre eles deve ser criteriosa para a correta avaliação da adequação dos parâmetros de sono.

Transtorno da personalidade antissocial

De maneira geral, as queixas de sono de indivíduos com transtorno da personalidade antissocial (TPAS) são difusas e marcadas por um sono de baixa qualidade. De fato, parece existir uma forte e positiva correlação entre baixa qualidade do sono e impulsividade e agressividade, características inerentes a pacientes com TPAS. Entre as principais queixas de sono desses pacientes destacam-se a dificuldade de iniciar o sono, o expressivo número de despertares noturnos e a excessiva sonolência diurna.

Ao exame polissonográfico, as principais alterações dizem respeito ao sono NREM. Uma diminuição no tempo de sono nos estágios 2 e 3 e um aumento no tempo de sono no estágio 4 são observados. Quando são considerados indivíduos com TPAS com grave desvio de conduta, essas alterações de arquitetura do sono tornam-se ainda mais evidentes. É interessante salientar que o aumento do tempo do estágio 4 do sono NREM não é um achado específico para o TPAS; contudo, é comum a diversas condições nas quais se observa comportamento agressivo proeminente.

Entre os transtornos da personalidade, aqueles com relação mais bem elucidada com o sono são o transtorno da personalidade antissocial e o transtorno da personalidade *borderline*.

Transtorno da personalidade borderline

Ao contrário do observado em relação ao TPAS, o estágio de sono mais afetado em pacientes com transtorno da personalidade *borderline* (TPB) é o sono REM. Nesses pacientes, observa-se diminuição da latência e aumento da densidade do sono REM, sobretudo no primeiro ciclo de sono da noite. A relação entre a densidade do sono REM e o TPB é significativa a ponto de esse achado polissonográfico ser considerado por alguns autores como fator de suscetibilidade para o transtorno.

Considerando as demais alterações de sono, os pacientes com TPB podem apresentar diminuição no tempo total de sono, aumento na duração dos despertares e aumento na latência de sono. Além disso, é comum a ocorrência de insônia nesses indivíduos.

Esquizofrenia

Os relatos de alterações no sono de pacientes esquizofrênicos são comuns, embora inespecíficos. Estima-se que 30 a 80% desses indivíduos apresentem alguma queixa, dependendo da gravidade da sintomatologia psicótica considerada. São comuns as queixas de insônia, tanto de início de sono quanto de despertar precoce, despertares noturnos, sono superficial e aumento do tempo no leito. Além disso, são observados distúrbios de ritmo circadiano, podendo incluir a inversão parcial ou completa de ciclo sono-vigília e a adoção de padrão irregular e polifásico de sono.

Em relação aos parâmetros de sono observáveis na PSG, nota-se evidente diferença quando se considera o estágio do transtorno e, sobretudo, a presença de medicação. Essa diferença é especialmente importante em parâmetros relacionados ao sono REM. De modo geral, pacientes esquizofrênicos em fase aguda apresentam aumento na latência de sono, diminuição

do tempo no estágio 4 e latência para sono REM reduzida e de densidade de sono REM aumentada, com tempo variável de sono relativo a esse estágio. Com o desenvolvimento da doença e a adesão à medicação, são observadas melhoras nessas alterações; contudo, elas permanecem intermediárias entre pacientes esquizofrênicos agudos e indivíduos hígidos. Outra interessante diferença nos padrões de sono entre a esquizofrenia no período agudo e no período crônico é a ausência de rebote de sono REM após privação seletiva no primeiro caso, ao passo que, no segundo, esse rebote é maior do que o esperado para indivíduos saudáveis.

Por fim, existe uma interessante correlação entre esquizofrenia e apneia obstrutiva do sono. Considerando as estratégias terapêuticas para tratamento de esquizofrenia, o uso de antipsicóticos atípicos tem se tornado uma opção comum e eficaz. Esses fármacos possuem importante efeito metabólico sobre a resistência à insulina e à leptina, levando a aumento rápido no índice de massa corporal e, conseqüentemente, a obesidade, predispondo esses pacientes, por fim, a desenvolver a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Todavia, deve-se salientar que o surgimento da apneia obstrutiva não é uma conseqüência da esquizofrenia, mas um efeito indesejado decorrente do tratamento desse transtorno, não havendo relação direta entre essas duas condições.

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Relações interessantes entre transtornos do movimento relacionados ao sono e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) têm sido descritas. Em estudos recentes, foi demonstrado

Relações interessantes entre transtornos do movimento relacionados ao sono e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade têm sido descritas.

que cerca de 26% dos adultos acometidos pela síndrome das pernas inquietas apresentam TDAH. Porcentagens semelhantes não foram encontradas em outros distúrbios do sono, como insônia (5%), nem em indivíduos saudáveis (6%). Além disso, em crianças, tanto a síndrome das pernas inquietas quanto o transtorno dos movimentos periódicos dos membros são correlacionados com o TDAH, sobretudo com o subtipo hiperativo-impulsivo, o qual também apresenta relevante ligação com os distúrbios respiratórios do sono. Os relatos desses distúrbios variam entre 50 a 76% das crianças com TDAH. Do mesmo modo, relatos de ronco são comuns ao mesmo subtipo desse transtorno.

Considerados juntos, a prevalência relativamente alta de transtornos do movimento e distúrbios respiratórios do sono em indivíduos com TDAH explica a baixa qualidade de sono nesses pacientes, com porcentagem diminuída de sono de ondas lentas, bem como queixas de sonolência diurna.

Transtornos da alimentação

Interessantes relações entre sono e transtornos da alimentação têm sido documentadas. Salienta-se a importância do diagnóstico diferencial desses transtornos em relação ao distúrbio alimentar do sono, parassonia na qual o indivíduo é acometido por frequentes despertares e incapacidade de voltar a dormir sem comer ou beber.

Anorexia nervosa

Pacientes anoréxicos geralmente se encontram em estado de hiperexcitabilidade. Em concomitância com esse estado, estudos polissonográficos demonstram sono fragmentado e superficial, explicitado por diminuído tempo total e eficiência de sono, redução no tempo de sono de ondas lentas e aumento no tempo de sono em estágio 1. As queixas de sono de baixa qualidade são comuns,

mas não caracterizam queixa clássica ou condicional para o transtorno.

Devido à alta comorbidade com transtornos do humor, tornam-se comuns os achados de diminuição na latência para sono REM, assim como em pacientes com TDM. Divergências na literatura discutem se as melhoras observadas nos parâmetros de sono de pacientes anoréxicos mediante o ganho de peso são apenas subjetivas ou podem ser objetivas.

Bulimia nervosa

Em relação aos pacientes com bulimia nervosa, é comum a tendência de se alimentar em excesso durante a noite e dormir pela manhã, assim como o aumento da sensação subjetiva de sono após alimentação em padrão *binge*. Além disso, têm sido descritos, nesses pacientes, casos de sonambulismo.

Os parâmetros de sono em pacientes bulímicos parecem não ser muito diferentes do sono normal, exceto por leve aumento na densidade de sono REM no primeiro ciclo de sono da noite.

DISTÚRBIOS DE SONO E EFEITOS PSIQUIÁTRICOS E COMPORTAMENTAIS

Como já referido, a relação entre sono e transtornos psiquiátricos é claramente bidirecional. Na seção anterior, foram abordados os principais transtornos psiquiátricos que levam a distúrbios do sono ou a alteração em seus padrões normais. Em contrapartida, nesta seção, serão abordados os principais distúrbios do sono como doença primária ou em associação com transtornos psiquiátricos, predispondo ou estando relacionados a alterações psiquiátricas e comportamentais.

A nomenclatura e a divisão dos distúrbios abordados neste capítulo se baseiam na *Classificação Internacional de Distúrbios de Sono – Revisada*, publicada pela American Academy of Sleep Medicine (2005) (Quadro 19.3).

QUADRO 19.3

PRINCIPAIS DISTÚRBIOS DO SONO, ADAPTADO
DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DOS DISTÚRBIOS
DE SONO – REVISADA

I. Insônias

Insônia de ajustamento ou aguda
Insônia psicofisiológica
Insônia paradoxal
Insônia idiopática
Insônia devida a doenças mentais
Insônia por higiene inadequada do sono
Insônia comportamental da infância

II. Distúrbios respiratórios do sono

Síndrome da apneia central do sono
Apneia central primária
Apneia central devida a padrão
de respiração de Cheyne-Stokes
Apneia central devida a
respiração periódica de alta altitude
Apneia central devida a condições
médicas que não Cheyne-Stokes
Apneia primária da infância
Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)
SAOS do adulto
SAOS pediátrica
Síndromes da hipoventilação/hipoxemia
relacionada ao sono
Hipoventilação alveolar não
obstrutiva do sono, idiopática
Síndrome da hipoventilação
alveolar central congênita

III. Hipersonias de origem central

Narcolepsia com cataplexia
Narcolepsia sem cataplexia
Narcolepsia causada por
condições médicas
Narcolepsia inespecífica
Hipersonia recorrente
Síndrome de Kleine-Levin
Hipersonia relacionada à menstruação
Hipersonia idiopática com
tempo de sono prolongado
Hipersonia idiopática sem
tempo de sono prolongado
Síndrome do sono insuficiente
induzido comportamentalmente

IV. Distúrbios do ritmo circadiano do sono

Distúrbio da fase de sono atrasada
Distúrbio da fase de sono avançada
Ritmo irregular de sono-vigília
Distúrbio do tipo livre curso
Distúrbio do ritmo circadiano por
mudança de fuso horário (*jet lag*)
Distúrbio do ritmo circadiano
do tipo trabalho de turno

V. Parassonias

Distúrbios do despertar (do sono NREM)
Despertar confusional
Sonambulismo
Terror noturno
Parassonias comumente
relacionadas ao sono REM
Distúrbios comportamental do sono REM
Paralisia do sono isolada e recorrente
Pesadelos
Outras parassonias
Distúrbios dissociativos relacionados ao sono
Enurese do sono
Alucinações hipnagógicas
Distúrbio alimentar do sono

VI. Distúrbios do movimento relacionados ao sono

Síndrome das pernas inquietas
Distúrbio dos movimentos
periódicos dos membros
Bruxismo relacionado ao sono

VII. Sintomas isolados

Pequeno ou grande dormidor
Ronco
Sonolúquio
Mioclonia de início de sono
Mioclonia benigna da infância
Tremores hipnagógicos dos pés
Mioclonia proprioespinal de início de sono
Mioclonia fragmentária excessiva

Insônias

A insônia é certamente o distúrbio de sono mais comum na psiquiatria, sendo um achado bastante inespecífico, encontrado em associação a diversas condições psiquiátricas, como transtornos do humor, de ansiedade e psicoses. Do mesmo modo, os efeitos comportamentais também são inespecíficos e

A insônia é certamente o distúrbio de sono mais comum na psiquiatria, sendo um achado bastante inespecífico, encontrado em associação a diversas condições psiquiátricas.

incluem sintomas de ansiedade, depressão e irritabilidade, acompanhados de déficit de memória e atenção. Algumas classificações específicas de insônia são de especial interesse à psiquiatria. Dentre elas, destacam-se a associada a uso crônico de substâncias, a psicofisiológica e a paradoxal. A insônia associada a uso crônico de substâncias é relatada principalmente em relação às substâncias depressoras do sistema nervoso central, como o álcool, que, apesar de provocar um estado prévio de sonolência, leva a fragmentação de sono e insônia de despertar precoce. Por modos distintos, substâncias estimulantes também podem levar a quadros de insônia.

A insônia fisiológica é resultado de uma tensão somatizada e aprendida, sendo caracterizada como uma insônia comportamental. Nesse caso, a presença de ansiedade generalizada ou qualquer outro transtorno psiquiátrico não é determinante, estando os problemas centralizados no sono. Assim, a má higiene de sono e a expectativa de uma noite ruim de sono conduzem ao quadro. A insônia paradoxal, também conhecida como insônia de má percepção, caracteriza-se pela queixa de insônia ou de sono não reparador, concomitante com a inobservância de qualquer alteração no tempo total de sono ou qualquer outra variável polissonográfica que possa caracterizar a insônia em si. Desse modo, a queixa de insônia baseia-se na má

percepção do paciente em relação ao próprio sono.

Por fim, queixas de insônia são comuns em transtornos de ansiedade e do humor. No primeiro caso, observa-se, de modo genérico, presença de insônia de início de sono e de manutenção. Isso pode ser devido, por exemplo, a rituais de início de sono em pacientes com TOC, expectativas criadas em relação ao próprio sono em pacientes com TAG ou receio de possíveis acontecimentos durante esse estado em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático. No segundo caso, sobretudo em pacientes depressivos, são comuns as queixas de insônia de despertar precoce.

Apneia obstrutiva do sono

Entre os distúrbios respiratórios do sono, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é a que possui relação mais bem identificada com condições psiquiátricas. Nessa síndrome, são clássicos os relatos de aumento na prevalência de sintomas de transtornos psiquiátricos específicos ou de comportamento isolados, como déficits de memória, de concentração e de atenção, irritabilidade e agressividade. Essas condições podem ser devidas tanto a fragmentação de sono quanto a hipoxemia intermitente e sonolência excessiva diurna inerente a apneia.

Entre os distúrbios respiratórios do sono, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é a que possui relação mais bem identificada com condições psiquiátricas.

Contudo, a relação com transtornos psiquiátricos propriamente ditos não é devidamente caracterizada, existindo relatos da associação da SAOS com ansiedade, episódios de pânico noturno e episódios psicóticos. Ademais, a relação da SAOS com transtorno do humor é bastante abordada. Sabe-se que, dentre os transtornos psiquiátricos,

a maior prevalência de SAOS ocorre entre pacientes depressivos; entretanto, a natureza dessa relação é pouco entendida.

Narcolepsia

A narcolepsia é uma condição neurológica de caráter genético que afeta a regulação do sono e cuja prevalência é de cerca de 0,02 a 0,18%. Esse distúrbio do sono é caracterizado por quatro sintomas clássicos: sonolência diurna, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e cataplexia.

A narcolepsia é uma condição neurológica de caráter genético que afeta a regulação do sono e cuja prevalência é de cerca de 0,02 a 0,18%. Esse distúrbio do sono é caracterizado por quatro sintomas clássicos: sonolência diurna, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e cataplexia. Os pacientes apresentam latência para sono REM extremamente diminuída, por vezes imediata, sendo que se pode referir à tríade de paralisia, alucinações e cataplexia como intrusões de sono REM durante a vigília. Em geral, os episódios de narcolepsia, sobretudo quando associados a cataplexia, são desencadeados mediante situações de elevada carga emocional.

Como um todo, as características desse distúrbio predis põem os pacientes a quadros de baixa qualidade de vida, equiparáveis aos de pacientes com doença de Parkinson ou epilépticos, levando a aumentadas limitações psicossociais e psiquiátricas. Entre essas limitações, podem ser citados os déficits de memória, cujas causas divergem entre déficit cognitivo *per se* ou incapacidade de permanecer acordado e produzir atenção sustentada.

A relação entre narcolepsia e transtornos psiquiátricos propriamente ditos é um pouco controversa. A prevalência de esquizofrenia em pacientes narcolépticos é avaliada em até 14%, sendo o fator determinante

para esse diagnóstico a proeminência do componente alucinatório. Altas prevalências de TDM também podem ser encontrados entre pacientes narcolépticos, variando entre 5 e 30%. Análises mais genéricas permitem afirmar que dois terços desses pacientes têm algum transtorno psiquiátrico, como TDM, abuso de álcool, esquizofrenia e transtornos da personalidade.

Distúrbios do movimento

Interações interessantes entre transtornos psiquiátricos, condições psiquiátricas diversas e distúrbios do movimento relacionados ao sono, sobretudo síndrome das pernas inquietas, distúrbio dos movimentos periódicos dos membros e bruxismo, são descritas na literatura.

Síndrome dos movimentos periódicos de pernas

A síndrome dos movimentos periódicos de pernas é uma entidade clínica que se manifesta por episódios de contração muscular de 0,5 a 5 segundos de duração a cada 5 a 90 segundos. Diversas associações entre transtornos psiquiátricos e essa síndrome têm sido relatadas, como prevalências aumentadas desse distúrbio do sono em pacientes com TDAH, transtorno de estresse pós-traumático ou pesadelos recorrentes. Além desses transtornos, pacientes afetados por essa condição do sono apresentam pontuações maiores em escalas de ansiedade e depressão, sendo diretamente correlacionadas a TAG e distímia.

Em relação à esquizofrenia, cogita-se a hipótese de que a prevalência desse transtorno seja menor em pacientes com síndrome dos movimentos periódicos das pernas. Essa afirmação se baseia na transmissão dopaminérgica nigroestriatal potencializada em pacientes esquizofrênicos e na atividade dopaminérgica diminuída em pessoas que

sofrem dessa síndrome. Entretanto, estudos recentes sobre o tema divergem acerca de tais conclusões.

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas pode ser definida resumidamente como uma condição na qual, durante o final do dia e à noite, ocorrem parestesias nas pernas, acompanhadas de desejo intenso e urgência de movimentá-las.

Das possíveis associações entre esse distúrbio do movimento e transtornos psiquiátricos, destacam-se as altas prevalências

Estudos recentes demonstram que a razão de chances para os pacientes com essa síndrome apresentarem qualquer transtorno psiquiátrico é 1,5 vezes maior do que em pacientes hígidos.

em pacientes acometidos por TDM, transtornos de ansiedade e cefaleia, bem como por TDAH em crianças. Estudos recentes demonstram que a razão de chances para os pacientes com essa síndrome apresentarem qualquer transtorno psiquiátrico é 1,5 vezes

maior do que em pacientes hígidos. Quando considerada apenas a depressão, relatos indicam que indivíduos acometidos por essa síndrome são 13 vezes mais predispostos a desenvolver tal transtorno.

Bruxismo

O bruxismo relacionado ao sono é comórbido a diversos transtornos e situações de interesse psiquiátrico. De modo geral, esse distúrbio de movimento é observado em pacientes com doença de Parkinson, distúrbio comportamental do sono REM e síndromes diversas que incluem retardo mental. Também se observa bruxismo com uso e, sobretudo, retirada de substâncias psicotrópicas e drogas de abuso, como álcool, cafeína, nicotina, anfetaminas, cocaína e inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Distúrbios de ritmo

Em geral, os distúrbios de ritmo implicam consequências comportamentais como diminuição do alerta e da capacidade de concentração. Outras comorbidades neurocomportamentais são relatadas, parecendo diferir entre as de causa extrínseca (como o *jet lag* e o trabalho em turno) e as de causa intrínseca (distúrbios de avanço ou atraso de fase, livre curso ou ritmo irregular).

Em geral, os distúrbios de ritmo implicam consequências comportamentais como diminuição do alerta e da capacidade de concentração.

Jet lag

O *jet lag* apresenta diversas relações com transtornos psiquiátricos, os quais tendem a ser agravados mediante a cronicidade à qual os indivíduos são expostos. Como exemplo clássico de população cronicamente exposta ao *jet lag* e por vezes em associação ao trabalho em turno, pode-se citar a tripulação de companhias aéreas.

Em primeira instância, o *jet lag* pode acarretar sintomas como disforia, anergia, apatia, irritabilidade, ansiedade e distúrbios psicossomáticos gerais. Em relação aos transtornos psiquiátricos, esse distúrbio de ritmo é tido como gatilho em pessoas propensas. Tal predisposição é observada em relação a episódios psicóticos, uma vez que, para pacientes esquizofrênicos, mudanças ambientais abruptas, somadas aos efeitos clássicos do *jet lag*, representam uma situação suscetível a crise.

Em relação a transtornos do humor, a mesma relação do *jet lag* é observada, contudo, com diferenças em relação às características da viagem que originou o distúrbio. Em viagens direcionadas ao oeste, é comum a precipitação de sintomas depressivos, ao passo que viagens para o leste podem exacerbar sintomas de mania. Esse fato se deve ao atraso de fase ocasionado pelas viagens

ao oeste e ao adiantamento de fase nas viagens direcionadas ao leste.

Síndrome da fase de sono atrasada

Indivíduos acometidos por esse distúrbio de ritmo tendem a dormir e acordar horas mais tarde do que a população em geral. Essa característica, associada a tentativas de adequação e sincronização aos padrões de sono e à rotina da sociedade, tende a gerar um quadro crônico de sono insuficiente e sonolência diurna excessiva, levando a irritabilidade e baixo desempenho.

O perfil psiquiátrico desses pacientes inclui TDM, introversão e hipocondríase. Em relação à TDM e transtornos de caráter depressivo em geral, estima-se que estejam presentes ou sejam progressos em 75% desses indivíduos.

Síndrome da fase de sono adiantada

Esse distúrbio de ritmo é muito menos prevalente do que a fase sono atrasada, e implica horários de dormir e despertar precoces em relação aos horários médios observados na população. Devido às características de

despertar precoce, o diagnóstico de TDM pode ser feito erroneamente, uma vez que a insônia de despertar precoce é comum nesse transtorno do humor.

Parassonias

As parassonias representam um campo de interesse na interface entre sono e psiquiatria, em razão da própria definição dessa classe de distúrbios. Esse

As parassonias representam um campo de interesse na interface entre sono e psiquiatria, em razão da própria definição dessa classe de distúrbios. Esse grupo de distúrbios é definido como manifestações comportamentais, não necessariamente anormais ou patológicas, que ocorrem durante o sono.

grupo de distúrbios é definido como manifestações comportamentais, não necessariamente anormais ou patológicas, que ocorrem durante o sono.

Distúrbios do despertar

Os distúrbios do despertar associados ao sono NREM caracterizam-se por despertares súbitos acompanhados de manifestações específicas, como atividade motora, no caso do sonambulismo; sudorese, palidez e expressão de temor, no caso do terror noturno; e desorientação ao acordar, no despertar confusional.

Destacam-se nesses distúrbios do sono os potenciais comportamentos agressivos apresentados pelos pacientes. Contudo, esses comportamentos parecem ser completamente involuntários e inconscientes, sendo reflexos da proximidade ou do contato do paciente com o parceiro de cama ou com outros indivíduos. Assim, devido às características de despertar desses pacientes, deve-se ter cautela ao conduzi-los novamente ao leito, de modo a evitar acidentes e atos agressivos reflexos.

Distúrbio comportamental do sono REM

Essa parassonia é caracterizada pela perda intermitente da atonia característica do sono REM, com atividade motora elaborada e concomitante a sonhos, geralmente de caráter agressivo. Desse modo, o paciente pode apresentar atos agressivos que, embora inconscientes e involuntários, diferem dos apresentados por aqueles com distúrbios do despertar, por não serem reflexos, podendo ser desencadeados contra pessoas ou objetos. Em geral, os indivíduos que apresentam distúrbio comportamental do sono REM são do sexo masculino e o manifestam a partir dos 60 anos.

Diversas são as relações entre transtornos psiquiátricos e o distúrbio, podendo este ser primário ou secundário. Dentre as doenças relacionadas, citam-se as sinucleopatias

com formação de corpos de Lewy, atrofia olivopontocerebelar, paralisia supranuclear progressiva, doença de Machado-Joseph, síndrome de Shy-Drager, esclerose múltipla e narcolepsia. Entretanto, a relação psiquiátrica mais clássica dessa condição se dá com a doença de Parkinson. Ambas parecem ter patogenia comum, sendo corriqueiro a manifestação do distúrbio comportamental anteceder as demais manifestações clássicas de pacientes com doença de Parkinson.

Pesadelos

Discute-se na literatura se os pesadelos devem ser abordados como sonhos de caráter emocional, angustiante ou amedrontador ou como uma entidade clínica à parte. De qualquer modo, a ocorrência esporádica de pesadelos não requer tratamento nem implica relações psiquiátricas relevantes. No entanto, pesadelos recorrentes são comuns em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático e podem ser precipitados pelo uso de substâncias de ação dopaminérgica, retirada de benzodiazepínicos ou de outros supressores do sono REM, bem como por estados emocionais suscetíveis.

Alucinações noturnas

Incluem tanto as alucinações hipnagógicas, que ocorrem no início do sono, quanto as alucinações hipnopômicas, que ocorrem após despertares durante o sono REM. Em geral, são de caráter visual; contudo, podem envolver outras percepções sensoriais, consideradas persistência da atividade onírica após o despertar. Essas alucinações são comuns a diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, bem como à narcolepsia.

PRIVAÇÃO E RESTRIÇÃO DE SONO E CONSEQUÊNCIAS PSICOCOMPORTAMENTAIS

A privação de sono é capaz de alterar características comportamentais e modular

transtornos psicológicos de maneira bastante ubíqua. Esses conhecimentos derivam de estudos clássicos da década de 1950, nos quais indivíduos privados de sono REM apresentavam queixas de irritabilidade, ansiedade e dificuldade de concentração.

A privação de sono é capaz de alterar características comportamentais e modular transtornos psicológicos de maneira bastante ubíqua.

Relação entre privação de sono e parâmetros cognitivo-comportamentais

Diversos são os comportamentos influenciados pela privação de sono. Em geral, o conhecimento sobre as consequências comportamentais da privação de sono advém de estudos em animais de experimentação. Posteriormente, essas consequências são abordadas em humanos, podendo ser parte da manifestação de transtornos psiquiátricos diversos.

Um dos primeiros comportamentos cuja alteração foi observada mediante privação de sono foi o comportamento agressivo. Desde a década de 1960, reconhece-

Um dos primeiros comportamentos cuja alteração foi observada mediante privação de sono foi o comportamento agressivo.

se que tanto a privação total de sono quanto a privação seletiva de sono REM são capazes de potencializar comportamentos agressivos tanto em animais de experimentação, mensurados por meio de testes comportamentais específicos, quanto em humanos, observados pela manifestação de comportamentos antissociais. De modo semelhante, o comportamento sexual apresenta alterações mediante a privação de sono, com dados obtidos em roedores e extrapoláveis a humanos. Sabe-se que a privação de sono é responsável pelo aumento da motivação, porém relacionada à diminuição do desempenho sexual.

Sabe-se que a privação de sono é responsável pelo aumento da motivação, porém relacionada à diminuição do desempenho sexual.

O comportamento alimentar, diferentemente dos comportamentos citados anteriormente, apresenta dados discrepantes entre estudos em animais (sobretudo roedores) e humanos.

Enquanto, em roedores, a privação de sono acarreta diminuição de peso corporal, embora haja aumento do comportamento estereotipado de roer, em humanos, há aumento do comportamento alimentar, com subsequente ganho de peso, havendo preferência por alimentos de elevada taxa calórica.

Por fim, o comportamento materno e a relação materno-infantil têm sido abordados exclusivamente em humanos, sobretudo de maneira teórica. Especula-se que a privação de sono durante o período da gravidez, associada aos padrões de sono característicos desse período, pode predispor a déficits na interação entre mãe e filho.

Em relação a variáveis cognitivas, diversas associações podem ser feitas em relação à privação de sono. Dentre elas, destacam-se a diminuição na capacidade de atenção e concentração. Em relação à memória, embora estudos recentes pareçam direcionar o conhecimento para o prejuízo tanto na aquisição quanto na consolidação de novas informações mediante a privação de sono, os dados sobre essa relação não são consensuais: os efeitos da privação de sono parecem depender do tipo de memória analisada e do método e do tempo de privação de sono utilizados.

Privação e restrição do sono e transtornos psiquiátricos

A privação do sono, bem como sua restrição e fragmentação, parece ser uma característica intrínseca tanto de alguns distúrbios do sono, como a insônia e o distúrbio de fase atrasada do sono, como de transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor com fase maníaca e transtornos de ansiedade.

Nos transtornos de ansiedade, a restrição de sono parece ser característica da manifestação da doença, tornando-se o motivo da insônia de manutenção e de início de sono. Essa situação torna-se evidente em pacientes com TAG, TOC ou transtorno de pânico, nos quais as características da doença, em especial as expectativas relacionadas ao sono, aumentam a latência de sono e o número de despertares durante a noite.

Em transtornos psiquiátricos caracterizados por quadros de hiperexcitabilidade, como a fase maníaca do transtorno bipolar e a anorexia nervosa, a privação voluntária de sono pode ser observada, porém sem queixas subjetivas de cansaço, fadiga ou sono em quantidade insuficiente.

Quanto à esquizofrenia, os efeitos da privação de sono parecem variar de acordo com a fase do transtorno. Observa-se, em esquizofrênicos agudos, a ausência de rebote de sono REM após privação de sono, contrastando com o aumento expressivo desse rebote em condições crônicas de esquizofrenia.

Por fim, o TDM apresenta melhora de sintomas mediante a privação de sono, sobretudo quando considerada a privação seletiva de sono REM. Todavia, tal privação não pode ser tomada como tratamento para esse transtorno do humor, uma vez que os efeitos deletérios gerais dessa prática a longo prazo superariam seus efeitos benéficos.

De modo geral, pode-se afirmar que a privação de sono está associada ou se faz presente em diversos transtornos psiquiátricos, porém com manifestação inespecífica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do sono e o dos transtornos psiquiátricos se aproximam em diversos pontos e de diversas maneiras, interagindo de modo bidirecional. Essa interação é complexa devido à ubiquidade do sono, que ocupa cerca de um terço de nossas vidas, e à vastidão de manifestações dos transtornos psiquiátricos. Considerando a complexidade de ambos os temas, torna-se inteligível a ausência de achados polissonográficos que sejam patognômicos.

nicos a algum transtorno específico. Assim, é mais seguro e eficaz referir a um padrão de sono característico para cada transtorno psiquiátrico, composto por diversos parâmetros modificados e modulados de maneira inespecífica.

Por fim, este capítulo ressalta a importância do entendimento do sono como assunto intrinsecamente ligado aos transtornos psiquiátricos. Essa forte associação é razão para afirmar que, para a completa avaliação e entendimento dos transtornos psiquiátricos, deve-se ter conhecimento de aspectos básicos da fisiologia e da patogênese dos distúrbios do sono. Em contrapartida, para a análise correta dos efeitos desses distúrbios, é preciso considerar os transtornos psiquiátricos como quesito de fundamental importância.

REFERÊNCIAS

- ABAD, V. C.; GUILLEMINAULT, C. Sleep and psychiatry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 7, n. 4, p. 291-303, 2005.
- ALVARENGA, T. A. et al. Food restriction or sleep deprivation: which exerts a greater influence on the sexual behaviour of male rats? *Behavioural Brain Research*, v. 202, n. 2, p. 266-271, 2009.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester: AASM, 2005.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, v. 118, n. 3062, p. 273-274, 1953.
- BATTAGLIA, M. et al. Ambulatory polysomnography of never-depressed borderline subjects: a high-risk approach to rapid eye movement latency. *Biological Psychiatry*, v. 33, n. 5, p. 326-334, 1993.
- COHRS, S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, v. 22, n. 11, p. 939-962, 2008.
- COSTA E SILVA, J. A. Sleep disorders in psychiatry. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 55, n. 10, p. S40-S44, 2006.
- DEMENT, W.; KLEITMAN, N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, v. 53, n. 5, p. 339-346, 1957.
- HABA-RUBIO, J. Psychiatric aspects of organic sleep disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 7, n. 4, p. 335-346, 2005.
- HIPÓLIDE, D. C. Bases neurais do ciclo de vigília e sono. In: TUFIK, S. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 34-47.
- KLEITMAN, N. *Sleep and wakefulness*. Chicago: Chicago University Press, 1963.
- KYUNG LEE, E.; DOUGLASS, A. B. Sleep in psychiatric disorders: where are we now? *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 55, n. 7, p. 403-412, 2010.
- LINDBERG, N. et al. Sleep among habitually violent offenders with antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology*, v. 47, n. 4, p. 198-205, 2003.
- LUCCHESI, L. M.; LUCCHESI, M. Sono e transtornos psiquiátricos. In: TUFIK, S. *Medicina e Biologia do Sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 389-397.
- MAGNUSSON, A.; BOIVIN, D. Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiology International*, v. 20, n. 2, p. 189-207, 2003.
- MELLMAN, T. A. Sleep and anxiety disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*. v. 29, n. 4, p. 1047-1058, 2006.
- PAPARRIGOPoulos, T. J. REM sleep behaviour disorder: clinical profiles and pathophysiology. *International Review of Psychiatry*, v. 17, n. 4, p. 293-300, 2005.
- PINTO JUNIOR, L. R.; MORAES, W. A. S. Distúrbios de sono em neurologia. Comportamentos anormais: parassonias. In: TUFIK, S. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 218-226.
- PIRES, G. N. et al. Sleep impairment during pregnancy: possible implication on mother-infant relationship. *Medical Hypotheses*, v. 75, n. 6, p. 578-582, 2010.
- SRINIVASAN, V. et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Research*, v. 165, n. 3, p. 201-214, 2009.
- SUCHECKI, D.; D'ALMEIDA, V. Privação de sono. In: TUFIK, S. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 71-87.

O termo *epilepsia* advém do verbo grego *επιλαμβάνειν* (*epilambanein*), que significa “ser pego”, “ser atacado”. Há relatos completos de uma crise secundariamente generalizada datados de 3 mil anos atrás em linguagem acadiana, no Egito (1600 a.C.), na China (1700 a.C.), na Índia (1000 a.C.) e na Babilônia (500 a.C.).

A prevalência das epilepsias é de 1% da população nos países desenvolvidos, podendo ser maior em países em desenvolvimento. Ainda que, na maioria das vezes, o prognóstico seja favorável, as epilepsias

Mesmo com tratamento adequado, em torno de 20% dos indivíduos epiléticos são refratários ao tratamento medicamentoso, necessitando, portanto, de tratamento em centros de referência.

são a segunda maior causa de incapacidade mental, em particular em pacientes jovens. Mesmo com tratamento adequado, em torno de 20% dos indivíduos epiléticos são refratários ao tratamento medicamentoso, necessitando, portanto, de tratamento em centros de

referência. Esses casos mais graves respondem por 75% do custo da doença nos Estados Unidos.

O termo epileptogênese é aplicável em dois contextos distintos: um refere-se ao processo de “formação” do tecido capaz de gerar crises epiléticas (zona epileptogênica), outro diz respeito ao “início” da crise epilética propriamente dita. Sempre que o termo for empregado neste capítulo, estaremos nos referindo à “formação” do tecido capaz de gerar as crises epiléticas. Os fár-

macos disponíveis no mercado são efetivos no controle do início das crises epiléticas (diminuem parcial ou completamente a manifestação clínica). Até o momento, não há no mercado nenhum fármaco que tenha demonstrado eficácia comprovada para bloquear ou reverter o processo de formação do “tecido epilético”.

As epilepsias estão relacionadas a predisposição genética (idiopáticas), lesões cerebrais (sintomáticas) ou, na maioria das vezes, a ambos os fatores. Nas epilepsias idiopáticas, entende-se que o processo de “formação” do tecido epileptogênico depende, basicamente, de expressão e repressão de genes ao longo da formação e do desenvolvimento do cérebro. Ainda que a participação do ambiente não seja excluída por completo, não parece ser decisiva. Já nas epilepsias sintomáticas, o processo de epileptogênese depende, entre outros, dos seguintes fatores: tipo de insulto, região cerebral afetada, idade do paciente, e resposta tecidual, sendo esta última intimamente relacionada às três primeiras, em combinação com as características genéticas do indivíduo.

Neste capítulo, serão discutidos alguns aspectos envolvidos na fisiopatologia das epilepsias, enfatizando estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* e ressaltando alguns dos recentes avanços, limitações e desafios da abordagem translacional aplicável à epileptologia. Aspectos clínicos envolvendo diagnóstico, exames complementares, fatores prognósticos e tratamento não serão abordados em profundidade. Para tanto, os autores sugerem a leitura de capítulos de livros de clínica médica e neurologia, bem como artigos especializados.

DEFINIÇÕES

A seguir, serão explicitados alguns conceitos básicos relacionados à classificação das crises epiléticas e síndromes epiléticas.

Epilepsias ou distúrbios epiléticos: são condições neurológicas crônicas, caracterizadas por ataques epiléticos recorrentes. Como existem diferentes tipos de distúrbios epiléticos, o mais correto seria utilizar a expressão “as epilepsias”.

Ataque epilético ou crise epilética: é a manifestação clínica (sinais e sintomas) resultante da atividade neuronal excessiva, hipsincrônica e anormal de neurônios localizados sobretudo no córtex cerebral. Um paciente pode sofrer um ataque epilético isolado e/ou circunstancial, sem, necessariamente, ter epilepsia.

Convulsão: é um termo leigo relacionado a crises com fenômenos motores exuberantes, acompanhadas de perda de consciência e caracterizadas por manifestações tônicas e/ou tônico-clônicas bilaterais.

Epilepsias idiopáticas, primárias ou essenciais: são presumidamente herdadas. Não são associadas a lesões cerebrais, anormalidades neurológicas e deficiência mental. São com frequência idade-dependentes, autolimitadas ou respondem a fármacos antiepiléticos.

Epilepsias sintomáticas, secundárias ou adquiridas: são decorrentes de uma lesão ou de um fator específico identificável. Presume-se que esse fator seja responsável pela epileptogênese, embora hoje se aceite que uma predisposição genética também esteja envolvida (ver, adiante, aspectos genéticos).

Epilepsias criptogênicas: são presumidamente sintomáticas, porém de causa não identificável. O número de casos criptogênicos vem diminuindo em favor das epilepsias sintomáticas graças aos avanços de neuroimagem, que vêm permitindo indentificar anormalidades estruturais antes não detectáveis.

Síndrome epilética: é um tipo específico de epilepsia identificada pela(s) característica(s) da(s) crise(s) epilética(s) – padrão de recorrência, idade de início, manifestações clínicas, sinais neurológicos associados, achados eletroencefalográficos, história familiar e prognóstico.

Período ictal: refere-se ao momento da crise epilética propriamente dita.

Período pós-ictal: são manifestações clínicas e eletroencefalográficas que se seguem ao término da crise epilética. Na prática clínica, admite-se que tenha duração máxima de 48 horas.

Período interictal: compreende o término do período pós-ictal e o início da próxima crise.

Perda da consciência: a perda da consciência associada a uma crise epilética caracteriza-se pela incapacidade de formar memórias e pela ausência de resposta a estímulos do meio durante o período ictal ou parte dele. Pode, eventualmente, ocorrer no período pós-ictal.

Tendo em vista a complexidade da classificação das *síndromes epiléticas* e os objetivos deste capítulo, será citada de forma resumida a classificação das *crises epiléticas* de acordo com sua manifestação clínica e eletroencefalográfica em:

Crises parciais ou focais: são crises nas quais as manifestações clínicas e eletroencefalográficas iniciais indicam ativação de uma região delimitada em um hemisfério cerebral. Dependendo da área comprometida, surgirão sintomas positivos ou negativos relacionados à fisiologia da região. Quando a crise focal envolve estruturas dos lobos temporal (hipocampo, córtex entorrinal, córtex perirrinal e temporal) ou frontal, associadas aos processos de memória, podem ocorrer diferentes graus de comprometimento da consciência. Assim, as crises parciais são divididas em:

- *Simples:* nas quais não ocorre perda de consciência.

- **Complexas:** nas quais ocorre perda de consciência.

As *crises parciais simples* podem, eventualmente, evoluir para *crises parciais complexas*. Caso uma crise de início focal se propague para ambos os hemisférios, tornando-se generalizada, é denominada *crise parcial (simples ou complexa) secundariamente generalizada*.

Crises generalizadas: são crises que iniciam de modo simultâneo em ambos os hemisférios cerebrais e manifestam-se eletroencefalograficamente em toda a superfície cortical. Quando a crise é generalizada, atingindo todo o cérebro, incluindo a formação reticular, em geral ocorre perda de consciência. As crises generalizadas podem ser do tipo:

- **Convulsivas:** tônicas, clônicas, tônico-clônicas, mioclônicas.
- **Não convulsivas:** ausências (típicas e atípicas), atônicas, acinéticas.

Crises não classificadas: são crises que não satisfazem critérios para a classificação mencionada anteriormente. Não é raro ocorrerem em recém-nascidos.

Com base nos avanços ocorridos nas áreas de neuroquímica, biologia molecular, histoquímica, neuroimagem e monitoração videoeletroencefalográfica, a Liga Internacional contra Epilepsia elaborou uma classificação das epilepsias em cinco eixos:

- **Eixo 1:** compreende, basicamente, a descrição da semiologia ictal, empregando um glossário de termos definidos para esse fim.
- **Eixo 2:** com base nas características apresentadas no eixo 1, é possível classificar o tipo de crise.
- **Eixo 3:** a síndrome epiléptica propriamente dita.
- **Eixo 4:** etiologia da síndrome epiléptica citada no eixo 3.
- **Eixo 5:** nível de comprometimento psicossocial medido pela *International*

Classification of Functioning and Disability, da OMS (1999).

Em alguns casos, é possível que os eixos 1 e 2 apresentem mais de um tipo de semiologia e crise propriamente ditas. Nem sempre é possível determinar de modo satisfatório os eixos 3 e 4.

EXCITABILIDADE E SINCRONIA

As crises epilépticas são decorrentes de uma excitabilidade hipersincrônica de populações neuronais corticais e subcorticais.

Excitabilidade

Excitabilidade é a propriedade pela qual as populações neuronais despolarizam-se quando estimuladas de modo adequado. É uma característica intrínseca do neurônio que depende de propriedades de sua membrana celular (canais iônicos) e metabólicas (bombas iônicas, mensageiros intracelulares, quinases, fosfatases, aporte energético). Assim, dois neurônios com características fisiológicas intrínsecas diferentes, quando isolados da rede neural, respondem de forma diferente a um mesmo estímulo. Os neurônios também podem interagir com células gliais, e vice-versa, por meio de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, e liberação de fatores neurotróficos, entre outros. Essa interação neurônio-astrócito tanto em eventos fisiológicos quanto patológicos vem ga-

Excitabilidade é a propriedade pela qual as populações neuronais despolarizam-se quando estimuladas de modo adequado. É uma característica intrínseca do neurônio que depende de propriedades de sua membrana celular (canais iônicos) e metabólicas (bombas iônicas, mensageiros intracelulares, quinases, fosfatases, aporte energético).

nhando importância no cenário das epilepsias. Portanto, uma resposta neuronal aparentemente simples como “sim” ou “não” depende de fatores intrínsecos e extrínsecos à célula ou ao grupo de células neuronais e gliais que estão intimamente relacionadas ou que, eventualmente, interajam a distância em uma rede neuronal.

A fisiologia intrínseca de um tipo de neurônio e sua relação com outras células (neurônios e gliais) podem ser modificadas em resposta a alterações como: hipoxia, isquemia, trauma, processos inflamatórios, hemorragia, hipertermia e crises epilépticas prolongadas. No caso das epilepsias secundárias, a epileptogênese tem características próprias, dependendo do insulto que desencadeou o processo, da região cerebral atingida e dos tipos celulares envolvidos. Estudos experimentais mostram que tanto o neocórtex quanto o hipocampo de animais com epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) induzida pela pilocarpina apresentam neurônios com propriedades fisiológicas intrínsecas modificadas, quando comparados a animais-controle.

Sincronia

Um paroxismo epileptiforme resulta da *atividade neuronal excessiva, hipsincrônica e anormal* de neurônios. Para tanto, é necessário que, em um dado momento, todos tenham estado simultaneamente repolarizados, para que possam, em conjunto, ser despolarizados. Os interneurônios inibitórios do tipo GABAérgicos são fundamentais para que ocorra sincronização tanto em estruturas subcorticais (hipocampo, amígdala, tálamo) quanto no neocórtex.

Quando um neurônio cortical ou hipocampal recebe um estímulo excitatório, ocorre um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), seguido de um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). O complexo PEPS-PIPS, comumente observado na interação neuronal, deve-se ao estímulo excitatório, seguido do inibitório (*feed-forward* e *feedback*) (Fig. 20.1).

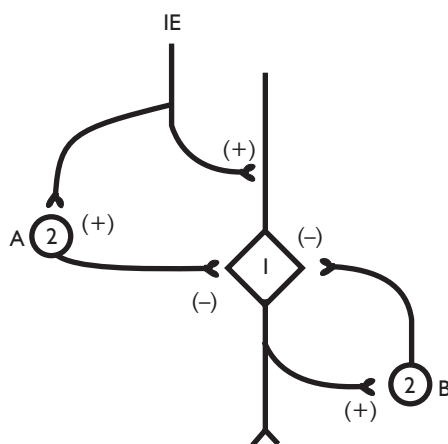
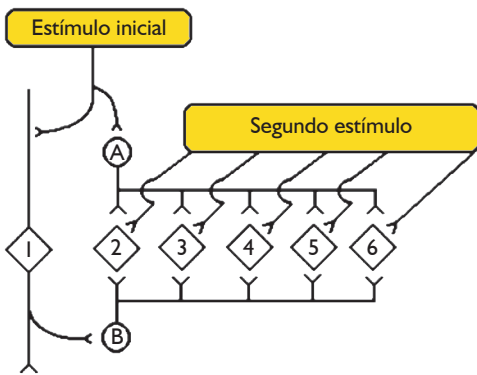


FIGURA 20.1

Representação esquemática do PEPS-PIPS em um grupo de neurônios. O PEPS e o PIPS referem-se aos potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos, respectivamente, medidos no neurônio piramidal. O PEPS é decorrente do *input* excitatório (+) no neurônio piramidal (1). O PIPS resulta de mecanismos inibitórios GABAérgicos (-) do tipo *feed-forward* (2A) e *feedback* (2B).

Ainda que os neurônios inibitórios sejam proporcionalmente em menor número, quando comparados aos neurônios excitatórios, seus axônios são distribuídos de maneira mais ampla. Com isso, muitos neurônios excitatórios que não estavam vinculados de modo direto ao estímulo inicial serão coletivamente inibidos e estarão aptos para responderem, em conjunto, a um segundo estímulo (Fig. 20.2).

A anormalidade epileptiforme mais comum no eletroencefalograma de pacientes com epilepsias focais são as pontas e as ondas agudas que surgem sobre a atividade de base do traçado. Esses paroxismos epileptiformes estão relacionados com a zona irritativa, que é a área cortical frequentemente (mas não necessariamente) próxima da zona epileptogênica. Caracterizam breves períodos de excitação síncrona seguida de inibição sináptica (hiperpolarização) de células piramidais pertencentes a uma rede neuronal predisposta à epilepsia. O fenômeno requer que uma população neuronal

**FIGURA 20.2**

Demonstração esquemática do papel dos interneurônios inibitórios na sincronização. O estímulo inicial (EI) causa o PEPS em um neurônio piramidal (1), promovendo a inibição de outros neurônios piramidais (2 a 6), originalmente não envolvidos com o EI, por meio de mecanismos do tipo *feed-forward* (A) e *feedback* (B). Caso o segundo estímulo (SE) excitatório ocorra em frequência adequada, poderá atingir os neurônios piramidais fora do período refratário (repolarizados), desencadeando uma resposta hipsíncrona.

seja despolarizada sincronicamente em decorrência de uma interação harmônica entre mecanismos inibitórios e um próximo estímulo excitatório, que estimulará essa população neuronal em conjunto quando ela estiver fora do período refratário. A transição de pontas interictais para crises epiléticas associadas à despolarização mantida (fase tônica) tem sido atribuída à perda gradual da hiperpolarização (inibição) que ocorreria após as descargas repetidas (*bursts*, do inglês rajada, surto) e o surgimento progressivo dessas descargas durante prolongados períodos de despolarização. A ativação repetida de alta frequência de interneurônios inibitórios acarreta a liberação de grande quantidade de GABA na fenda sináptica, o qual, interagindo com receptores GABA-B do tipo pré-sinápticos (que inibem a liberação de GABA em nível pré-sináptico), promoveria uma diminuição na inibição pós-sináptica. Em última análise, a estimulação de alta frequência pode

bloquear o efeito inibitório de um interneurônio GABAérgico e, conseqüentemente, permitir a excitação do neurônio ou de grupos de neurônios piramidais modulados por esse interneurônio inibitório. Mais tarde, na fase clônica, surgem *bursts* periódicos, e a atividade neuronal evolui para um período de “abafamento” na atividade cerebral, denominado *depressão pós-ictal*.

Da mesma forma que contribuem para a sincronização, os mecanismos inibitórios GABAérgicos, junto com a hidrólise de ATP, a adenosina na fenda sináptica e a depleção de terminais excitatórios pré-sinápticos, contribuem para o término dos eventos epileptiformes.

Nesse sentido, os neurônios inibitórios GABAérgicos podem ser considerados o *yin* e o *yang* em um evento epilético, pois estariam envolvidos com o processo de sincronização e com o término de uma descarga epilética.

Neurônios epiléticos ou rede neural epilética?

Há décadas se discute a existência de “neurônios epiléticos” ou “circuitos epiléticos”. Hoje, considera-se que ambas as hipóteses não são excludentes. Sabe-se que alguns neurônios da região CA3 do hipocampo e da camada V do neocórtex, por exemplo, são muito suscetíveis à sincronização por agentes que induzem atividade epileptiforme *in vitro* e convulsões *in vivo* (p. ex., penicilina e inibidores da transmissão GABAérgica). Além disso, recentemente, demonstrou-se *in vitro* que neurônios do foco epilético no neocórtex e no hipocampo (região CA1) de animais apresentam peculiaridades provavelmente decorrentes de modificações individuais (fisiologia intrínseca) e/ou no circuito neural ao qual pertencem, levando, em última análise, a atividade epileptiforme (ver adiante, neste capítulo). Parece lógico admitir que a epileptogênese esteja associada à interdependência entre a suscetibilidade (fisiologia intrínseca favorável) natural ou adquirida

para hiperexcitabilidade em certas populações neuronais, bem como a uma rede neural adequada para sincronização.

NEOCÓRTEX E EPILEPSIAS FOCAIS

Dadas as características fisiológicas intrínsecas, conexões intralaminares, sistemas de neurotransmissores e projeções axonais, a camada V do neocórtex ocupa um papel-chave na epileptogênese. Essa camada contém quantidades razoáveis de um subgrupo de neurônios piramidais denominados *intrinsically bursting pyramidal cells* (IB). Diferentemente das células corticais do tipo “regular”, que geram um único potencial de ação após um estímulo que atinja o limiar, as células IB respondem com um grupo de potenciais (3 a 5) de alta frequência (150-300 Hz), chamado de *burst*. Os *bursts* podem ocorrer de forma isolada ou em padrões de 5 a 15 Hz (5 a 15 vezes por segundo). As células IB têm sido implicadas no início da atividade epileptiforme neocortical *in vitro*. Atividade epileptiforme pode ser induzida quando a inibição sináptica é deprimida por meio de antagonistas de receptores GABA-A. Quando se promove um leve bloqueio das sinapses GABAérgicas, os neurônios IB da camada V geram eventos excitatórios sincronizados, enquanto outras células piramidais tornam-se inibidas. Reduções de 20 a 30% na inibição GABAérgica induzem uma atividade rítmica e sincronizada que pode se propagar por milímetros através do córtex. Caso o bloqueio da inibição seja mais intenso, os eventos sincronizados tornam-se espontâneos e se propagam livremente pelo córtex. Além disso, quando se dissecam as camadas corticais no sentido horizontal, a fatia que contém a camada V, ou até mesmo essa camada isoladamente, é capaz de iniciar e propagar a sincronia induzida por antagonistas do GABA *in vitro*. A atividade sincronizada também pode ser induzida na camada V, pela diminuição das concentrações extracelulares de magnésio, o que promove liberação dos canais de cálcio associados aos de receptores excitatórios do tipo

NMDA (ver transmissão excitatória). Uma vez desencadeado o evento sincrônico, ele se propaga no sentido vertical e horizontal. Quando se trata de propagação no sentido horizontal, esta também ocorre preferencialmente pela camada V. Convém lembrar que todas as formas de indução de descargas epiléticas no neocórtex mencionadas são “artificiais”. Mesmo sendo um fenômeno bastante peculiar, não há a descrição de ocorrência de descargas espontâneas no neocórtex normal, como se presume que ocorra com as epilepsias.

É sabido que lesões neocorticais, incluindo anormalidades do desenvolvimento cortical (ADCs), tumores, traumatismos, acidentes vasculares e infecções, estão associadas a epileptogênese secundária. De fato, foi demonstrado *in vitro* que o neocórtex lesiona-

É sabido que lesões neocorticais, incluindo anormalidades do desenvolvimento cortical (ADCs), tumores, traumatismos, acidentes vasculares e infecções, estão associadas a epileptogênese secundária.

do de modo crônico é capaz de gerar tanto eventos epileptiformes evocados (como as células IB) como espontâneos (*burst* espontâneo) que se propagam por vários milímetros. As descargas interictais da área lesionada iniciam na lâmina V, como ocorre em estudos com córtex normal perfundido com antagonistas GABA-A.

É muito provável que essa atividade espontânea se deva a diversos fatores, entre os quais: alterações nas propriedades da membrana (p. ex., condutância aos canais iônicos); diminuição dos mecanismos inibitórios; e brotamento dos neurônios excitatórios, permitindo um reforço recíproco da atividade, facilitando a hipersincronia. No ser humano, as ADCs podem ser acompanhadas de crises epiléticas recorrentes intratáveis. Achados de eletrocorticografia aguda durante tratamento cirúrgico de epilepsias sugerem que, nesses casos, as ADCs sejam intrinsecamente epileptogênicas. Estudos de imuno-histoquímica sugerem aumento

no número de neurônios excitatórios e diminuição de neurônios inibitórios em ADCs ressecadas por ocasião do tratamento cirúrgico de epilepsias parciais.

Modificações neuromodulatórias momentâneas sobre os neurônios pertencentes ao foco epilético, incluindo, por exemplo, estímulos do meio externo, podem levar a maior ou menor ativação de um foco epilético ou circuito oscilatório associado à

A hiperventilação induzida (presumivelmente devido a alcalose e constrição dos vasos cerebrais) e a fotoestimulação são manobras muito empregadas para a indução de crise durante a realização do eletroencefalograma.

epilepsia (ver oscilações talamocorticais, a seguir). Nesse sentido, a hiperventilação induzida (presumivelmente devido a alcalose e constrição dos vasos cerebrais) e a fotoestimulação são manobras muito empregadas para a indução de crise durante a realização do eletroencefalograma. Apesar de,

em geral, ser descrito que esses estímulos externos podem induzir a manifestação epilética, focal ou generalizada, em pacientes suscetíveis, os mecanismos envolvidos ainda não foram completamente elucidados.

SISTEMA LÍMBICO E EPILEPSIAS FOCAIS

Fazem parte do sistema límbico o hipotálamo, o tálamo anterior, a formação hipocampal (pré-subículo, subículo, hipocampo), o córtex entorrinal, o córtex cingulado e a amígdala. A formação hipocampal e a amígdala localizam-se no lobo temporal e estão intimamente relacionadas com as crises parciais complexas e a epilepsia de lobo temporal.

Esclerose hipocampal: causa ou consequência?

A formação hipocampal é uma estrutura relacionada de modo íntimo com a memória,

sendo esse aspecto discutido em outro capítulo. A formação hipocampal é composta pelo pré-subículo, pelo subículo e pelo hipocampo propriamente dito (Fig. 20.3). Essa região tem recebido considerável atenção da comunidade científica, por vários motivos:

- a) sua relação com aprendizado e memória;
- b) apresenta um alto grau de plasticidade neuronal, seja fisiológica, seja patológica;
- c) está implicada patologicamente em inúmeros danos neurológicos, incluindo traumatismo craniano, acidentes vasculares, doenças degenerativas (p. ex., doença de Alzheimer);
- d) sua disposição anatômica e fisiológica é particularmente útil na realização de estudo eletrofisiológico;
- e) pode ser uma forma simplificada de córtex;
- f) sua riqueza de conexões com outras estruturas do sistema nervoso central.

As epilepsias parciais correspondem a mais de 50% das epilepsias, sendo as de lobo temporal as mais frequentes, seguidas pelas do lobo frontal. A característica histopatológica clássica da epilepsia de lobo temporal é a chamada esclerose hipocampal (EH). A epilepsia do lobo temporal mesial associada a esclerose hipocampal (EMT-EH) corresponde, em média, a 70% do volume cirúrgico dos centros de tratamento de epilepsia no mundo. O termo EH advém da descrição dos primeiros achados macroscópicos, datados de 1825, e, mais tarde, de estudos microscópicos realizados por Sommer, em 1880. Até a década de 1950, acreditava-se que as crises epiléticas repetidas acarretavam morte neuronal e, conseqüentemente, esclerose hipocampal. Na década seguinte, surge o conceito de que a EH seja uma patologia crônica associada com um dano cerebral, atribuído, a princípio, a dificuldades no parto e hipoxia neonatal. Nos anos 1960, levantaram-se suspeitas acerca da existência de mais de um fator etiológico, incluindo convulsões na infância e traumatismo craniocéfálico. Posteriormente, concluiu-se que as crises

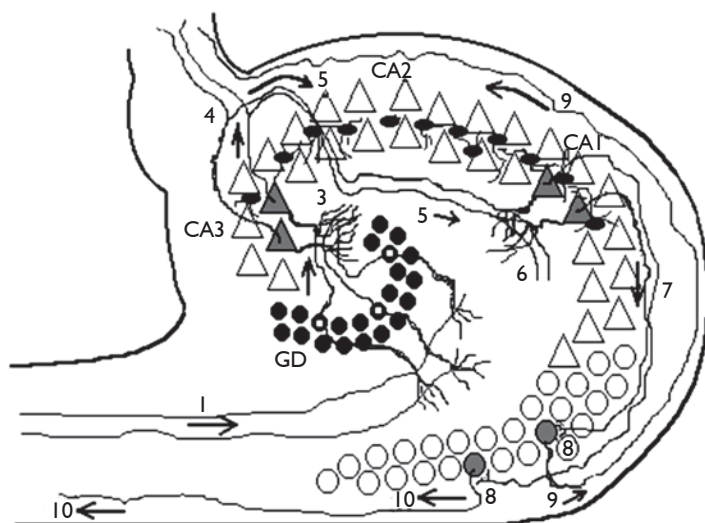
**FIGURA 20.3**

Figura esquemática de um hipocampo humano. Projeções vindas do córtex entorrinal pela via perfurante (1), fazendo sinapse nos dendritos de neurônios (2) do giro denteado (GD, círculos pretos e perfurados), os quais, por sua vez, se projetam pelas fibras musgosas (do inglês *mossy fibers*) para a região CA3 (3) (triângulos cinza e brancos). As células de CA3 podem emitir axônios (4) que se comunicam via fórnice com o hipocampo contralateral, ou, por meio das colaterais de Schafer (5), fazer sinapses com neurônios de CA1 (6) (triângulos brancos e cinza). Os neurônios de CA1 projetam-se (7) para neurônios do subículo (8) (círculos brancos e cinza). Estes, por sua vez, também podem comunicar-se com o hipocampo contralateral (9) ou retornar para o córtex entorrinal (10) e, daí, para outras áreas do cérebro. Desde a região CA3 até CA1, entre os neurônios piramidais (cinza e brancos), podem ser observados os interneurônios GABAérgicos (*basquet cells*), formas ovais (preto).

convulsivas precoces seriam “a causa” da esclerose mesial temporal.

O grupo da University of California, Los Angeles (UCLA), aplicando técnicas de quantificação patológica nas ressecções de lobo temporal realizadas para tratamento de epilepsia refratária, expandiu essas associações clinicopatológicas. Criou-se o conceito de “insulto precipitante inicial” (IPI, do inglês *initial precipitating injury*). Por definição, é um evento que tenha acarretado perda de consciência por mais de 30 minutos ou alteração cognitiva por mais de quatro horas. Além disso, o IPI pode ou não ser uma convulsão propriamente dita. A perda neuronal grave (mais de 40% de neurônios no hipocampo) ocorre com mais frequência em pacientes com história de IPI (88,2%) em comparação com sua ausência

(15,8%). Além disso, a gravidade da perda neuronal nas diferentes regiões do hipocampo varia de acordo com a presença ou não de IPI no passado. Pacientes com história de IPI tinham densidade neuronal diminuída (quando comparados a amostras de autópsias de mesma idade) em todas as regiões do hipocampo, sobretudo nas regiões CA4, CA1 e pró-subículo. Pacientes sem IPI não apresentavam densidade neuronal diminuída nas regiões CA4, CA2 e pró-subículo, sendo a perda neuronal mais uniforme. Além disso, a idade em que ocorre o dano não está, necessariamente, associada a perda neuronal. Esses dados sugerem a necessidade de mais estudos clínicos. Aceita-se, portanto, que o IPI ocorra anos antes do início da epilepsia. E, embora crises subsequentes possam contribuir para uma perda neuronal

progressiva, acredita-se que essa perda adicional, caso ocorra, seja pequena e restrita às regiões CA1 e pró-subículo.

Já os estudos epidemiológicos não apontam para uma incidência elevada de epilepsia de lobo temporal após os insultos. Em um estudo com 137 crianças com crise convulsiva prolongada (mais de 30 minutos de duração), quando uma causa aguda (p. ex., traumatismo) ou progressiva foi excluída, apenas duas crianças apresentaram alguma sequela neurológica reconhecível. Outro estudo recente não demonstrou prejuízo intelectual ou alterações de comportamento em crianças com crise febril na infância. De fato, a controvérsia nesse campo ainda é grande. A discordância entre dados de estudos epidemiológicos e retrospectivos de séries cirúrgicas pode dever-se ao fato de que, além do IPI, outros fatores clínicos, ambientais ou mesmo individuais sejam necessários para que a síndrome epiléptica se instale. Esse tipo de interação entre predisposição genética e fatores ambientais é a marca das doenças multifatoriais, em que a herança é do tipo não mendeliana (ver, adiante, aspectos genéticos).

À luz dos conhecimentos atuais, talvez seja mais prudente considerar que é raro o IPI ou outro evento clínico/cirúrgico “causar” EH e, posteriormente, epilepsia de lobo temporal. Assim, a chance de uma pessoa desenvolver EH e epilepsia a partir de um IPI é pequena. No entanto, entre os pacientes que apresentam EH, a história de IPI é bem frequente, se comparados à população-controle (sem epilepsia de lobo temporal).

Esclerose hipocampal: circuitos e neurônios epilépticos

Contraditoriamente, uma região em que ocorre ampla perda neuronal está envolvida no processo de sincronização das crises epilépticas de lobo temporal. Estudos recentes mostram que, além da perda neuronal observada na esclerose hipocampal, os axônios dos neurônios remanescentes reorganizam-se emitindo “brotamentos” (do inglês *sprouting*), os quais, em última análise, levam à formação de circuitos funcionais anômalos que contribuem para a gênese da epilepsia. Esses brotamentos ocorrem não apenas em neurônios excitatórios, mas também nos inibitórios (Fig. 20.4). Dentre os achados histopatológicos, pode-se salientar:

1. Células musgosas do giro denteado, cujos dendritos recebem aferência do córtex entorrinal, em vez de projetarem axônios apenas para a região CA3, emitem prolongamentos para o próprio giro denteado (camada molecular interna), provavelmente reinervando células musgosas que permaneceram viáveis.
2. Acredita-se que as fibras musgosas também brotem para a região CA1 e o subículo, possivelmente com o intuito de compensar a perda sináptica das colaterais de Schaffer de CA3 destruídas.
3. Além das fibras musgosas, também ocorre brotamento anormal de axônios contendo neuropeptídeo Y, GABA e outros compostos imunorreativos para as camadas moleculares do giro denteado, consistentes com a sinaptogênese de sinapses inibitórias.
4. A neurogênese que normalmente ocorre no giro denteado em mamíferos adultos de diferentes espécies, incluindo humanos, parece estar aumentada em ratos com epilepsia de lobo temporal induzida por pilocarpina. Essas células em desenvolvimento, do mesmo modo que as remanescentes, podem projetar axônios de forma anormal para a região CA3 e a camada molecular interna do giro denteado.
5. Pacientes com epilepsia de lobo temporal típica em geral apresentam dano hipocampal bilateral. Entretanto, a perda neuronal costuma ser assimétrica, com o lado responsável pelo início da crise sendo mais comprometido. Em alguns casos, ambos os lobos temporais são capazes de gerar crises de forma independente. Não está claro, no entanto, se esse processo ocorreria como regra

ao longo do tempo, o que caracterizaria o fenômeno de epileptogênese secundária.

Os modelos da pilocarpina e do ácido caínico são extremamente úteis para investigar o surgimento, a neuroplasticidade e achados neuropatológicos relacionados com a epilepsia mesial temporal, por meio da investigação experimental de crises prolongadas em roedores (estado de mal epiléptico). Esses agentes, injetados por via sistêmica ou intra-hipocampal, induzem um estado de mal epiléptico relacionado à excitotoxicidade glutamatérgica, dano por espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo) e apoptose. Esse insulto precipitante inicial leva a seletiva perda neuronal, gliose e reorganização sináptica (brotamento sináptico) no hipocampo, bastante similar aos achados observados na esclerose mesial temporal em humanos. Também são observadas lesões em outras

áreas além do hipocampo (p. ex., amígdala, córtex entorrinal, tálamo, córtex piriforme). Em um período variável após a recuperação da crise induzida pela pilocarpina ou ácido caínico (período latente, em média 15 dias), os animais passam a apresentar crises límbicas espontâneas originadas no hipocampo e propagadas para o córtex (período crônico). Todos os animais injetados com pilocarpina tornam-se cronicamente epilépticos, ao passo que, no modelo do ácido caínico, esse número não chega a 50%.

No caso dos animais tratados com pilocarpina, observou-se um aumento no número de neurônios *intrinsically bursting* na região CA1 (47% dos neurônios CA1) em comparação aos controles (apenas 3%). Cerca de 10% desses neurônios do grupo epiléptico comportam-se como *spontaneous bursts*, o que não foi observado nos controles.

Os achados discutidos anteriormente indicam que lesões neocorticais e hipocam-

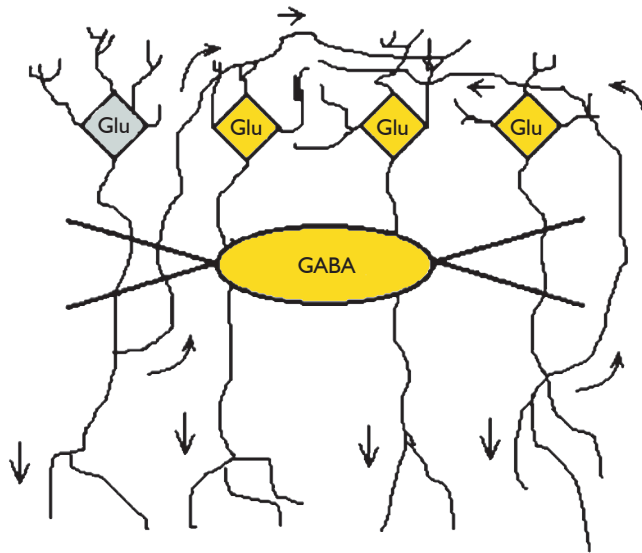


FIGURA 20.4

Figura esquemática demonstrando uma associação entre as hipóteses de “rede neuronal epiléptica” (brotamento e projeção de axônios entre os neurônios excitatórios) e neurônio epiléptico. O “neurônio epiléptico”, representado em cinza, é uma *spontaneous bursting cell*; conectado aos demais, pode acarretar uma despolarização espontânea. Os neurônios inibitórios estão representados na figura por um único neurônio GABAérgico, que é responsável pela sincronização das demais células. Não estão representados na figura os brotamentos de neurônios inibitórios.

pais, além de modificar as características da rede neural na região lesada, são capazes de induzir alterações na fisiologia intrínseca neuronal, levando ao surgimento de neurônios epiléticos.

AS EPILEPSIAS GENERALIZADAS

As epilepsias generalizadas não formam um grupo homogêneo. A princípio, é possível separar as crises epiléticas generalizadas em dois grandes grupos, historicamente conhecidos como: “pequeno mal” e “grande mal”. A crise generalizada do tipo grande mal corresponde à crise epilética

A crise generalizada do tipo grande mal corresponde à crise epilética mais conhecida pela população leiga, a do tipo tônico-clônica generalizada.

ca mais conhecida pela população leiga, a do tipo tônico-clônica generalizada. O eletroencefalograma apresenta, em geral, descargas rítmicas, bilaterais (ambos os hemisférios) e sincrônicas (ao mesmo tempo)

de cerca de 10 Hz (= 10 espículas em um intervalo de 1 segundo). Em alguns casos, são precedidas por polipontas seguidas de onda lenta, associadas clinicamente a abalos mioclônicos. Por vezes, as crises generalizadas se iniciam em uma região (= focal) e, mais tarde, propagam-se para todo o cérebro. Esse tipo de epilepsia, embora tenha um desfecho clínico semelhante, apresenta particularidades em relação à primariamente generalizada. O uso de modelos animais de crise convulsiva induzida por substâncias (bicuculina, pentilenotetrazol), abrasamento (*kindling*) e animais geneticamente propensos a epilepsia generalizada tem implicado estruturas do tronco cerebral na gênese e na modulação das crises convulsivas, incluindo: corpo geniculado lateral, vias ascendentes dos corpos mamilares e tálamo anterior, substância negra e inervação noradrenérgica do córtex cerebral (*locus ceruleus*). Assim, postulam-se três mecanismos principais envolvidos

na epilepsia primariamente generalizada do tipo tônico-clônica:

1. resposta hiperexcitável anormal do córtex a uma projeção talâmica normal;
2. gatilho subcortical primário;
3. inervação cortical anormal por parte de estruturas subcorticais.

Tais mecanismos podem operar de forma combinada em diferentes síndromes epiléticas, caracterizadas primariamente por crises generalizadas tônico-clônicas em humanos.

O protótipo da crise epilética generalizada do tipo pequeno mal é a chamada crise de ausência. Hoje, sabe-se muito mais sobre os mecanismos básicos envolvidos nas crises do tipo ausência, do que sobre os relacionados às primariamente generalizadas do tipo tônico-clônicas.

Circuito talamocortical e epilepsia

A sincronização talamocortical está intimamente relacionada com processos fisiológicos (p. ex., sono) e patológicos (p. ex., epilepsia generalizada do tipo ponta-onda). Para entender as hipóteses envolvidas na patogênese da epilepsia do tipo ausência, é necessário revisar:

1. os circuitos sinápticos do tálamo e do córtex;
2. o ritmo oscilatório talamocortical gerado por esse circuito;
3. os mecanismos celulares responsáveis por essas oscilações;
4. os neurotransmissores envolvidos no tálamo (intrinsecamente), nas vias talamocorticais, corticotálamicas e ascendentes extrínsecas (ao tálamo e ao córtex) que modulam tais estruturas.

O tálamo é dividido em três núcleos: anterior, medial e lateral, separados por substância branca denominada lâmina medular interna. Esta última contém vários pequenos núcleos, denominados,

O tálamo é dividido em três núcleos: anterior, medial e lateral, separados por substância branca denominada lâmina medular interna. Esta última contém vários pequenos núcleos, denominados, conjuntamente, de núcleo intralaminar.

conjuntamente, de núcleo intralaminar. Envolvendo o tálamo em sua extensão lateral e rostral, há uma fina camada de células denominada núcleo reticular do tálamo (NRT), que, diferentemente do tálamo propriamente dito, não emite axônios para o córtex.

Para melhor compreensão, sugere-se visualizar a Figura 20.5. O neurônio talâmico (NT) recebe aferência sensorial e projeta para as camadas III/IV e V/VI do córtex, recebendo *feedback* da camada IV da mesma área cortical. Tanto o neurônio talâmico quanto o cortical proje-

tam axônios para os neurônios do NRT, que, por sua vez, promove um *feedback* no neurônio talâmico. As projeções talamocorticais e corticotálamicas são excitatórias (têm como neurotransmissor aspartato ou glutamato). Os neurônios do NRT são inibitórios do tipo GABAérgico. Os dendritos de interneurônios talâmicos (inibitórios) recebem projeção excitatória da aferência sensorial (2), que também inerva dendritos de neurônio talâmico (1). O interneurônio inibitório (IT), por sua vez, promove a inibição do neurônio talâmico (i1). Essa especialização sináptica tem como objetivo promover uma redução dramática da aferência excitatória do neurônio talâmico por meio de um bloqueio do potencial excitatório pós-sináptico no dendrito, antes que este atinja o corpo do neurônio talâmico, evitando, assim, que o sinal seja traduzido em um potencial de ação que atinja o córtex (5).

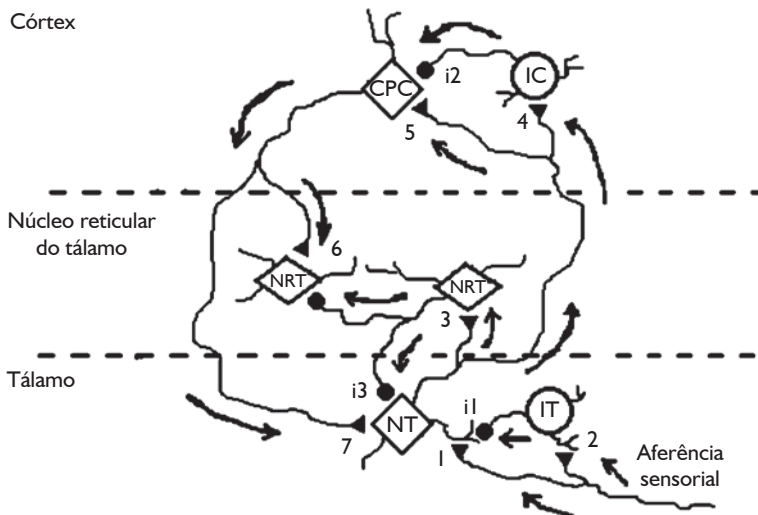


FIGURA 20.5

Circuito talamocortical. Os números de 1 a 7 (terminais triangulares) representam sinapses excitatórias. As letras "i" seguidas de números 1 a 3 representam sinapses inibitórias (terminais arredondados). Aferência sensorial para: (1) o neurônio talâmico (NT) e (2) o interneurônio inibitório talâmico (IT). O NT projeta para: (3) o neurônio do núcleo reticular do tálamo (NRT); (4) o interneurônio inibitório cortical (IC); e (5) a célula piramidal do córtex (CPC), camadas III/IV e V/VI. A CPC da camada IV projeta para: (6) o NRT e (7) a mesma área do tálamo, NT, da qual recebeu a projeção ascendente (5). Os interneurônios inibitórios IT e IC inibem, respectivamente: (i1) o neurônio talâmico (NT) e (i2) a célula piramidal do córtex (CPC). Além disso, os neurônios do núcleo reticular do tálamo promovem uma inibição dos NTs (i3).

Além disso, inúmeras projeções colinérgicas, noradrenérgicas, serotonérgicas vindas de estruturas do tronco cerebral e histaminérgicas vindas do hipotálamo inervam o tálamo e o córtex cerebral. A ativação dessas aferências modulatórias serve para manter o tálamo “ligado”, permitindo a passagem de informação ao córtex. A redução na atividade dessas aferências, de modo geral, acarreta aumento na atividade oscilatória talamocortical de baixa frequência (ver adiante).

Ritmos talamocorticais normais

Caracteristicamente, os neurônios de quase todas as regiões do tálamo apresentam propriedades fisiológicas intrínsecas na membrana celular responsáveis pelo surgimento

de pontas de despolarização (do inglês *spikes*) de grande amplitude. Esses neurônios apresentam correntes de cálcio de baixo limiar, denominadas correntes de cálcio do tipo “T”. Tais correntes são ativadas quando a membrana é mantida abaixo de -60 mV (o que, em um neurônio convencional, não acarreta despolarização). Entretanto, para que ocorra ativação de correntes “T” de cálcio, é necessário que a membrana permaneça em -60 mV por intervalo de tempo suficiente, caso contrário não ocorrerá (Fig. 20.6). Essa sequência de eventos de *remoção da inativação-ativação-inativação* de estados funcionais dos canais “T” de cálcio de forma repetitiva ocorre durante a aparição dos ritmos de baixa frequência do tálamo e no circuito talamocortical. Além disso, os neurônios talâmicos apresentam correntes de Na^+/K^+ que se ativam quando o potencial

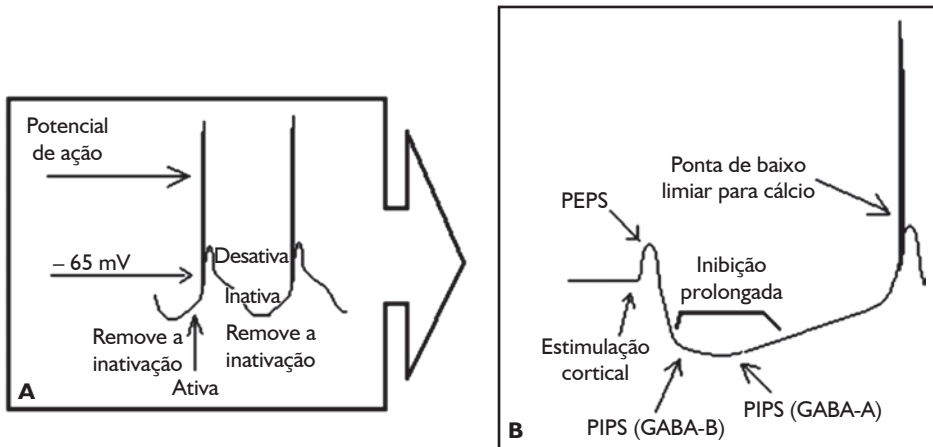


FIGURA 20.6

(A) Propriedades intrínsecas da membrana de neurônios talâmicos os tornam propensos a gerar ritmos de baixa frequência. Ao ocorrer uma inibição para níveis mais negativos que -60 mV, correntes de Na^+ e K^+ (chamadas lh) são lentamente ativadas (remove a inativação), funcionando como marcapasso. Quando o potencial atinge -60 mV, ativam-se as correntes “T” de cálcio que promovem uma despolarização, e esta, por sua vez, inativa as correntes lh de Na^+ e K^+ , levando de novo o neurônio a uma hiperpolarização, que, mais uma vez, acarreta ativação das correntes lh e “T”, e assim sucessivamente. **(B)** Resposta de um neurônio talâmico à estimulação de vias corticotalâmicas. Após o potencial de ação, segue-se um PIPS por ação GABA-A (decorrente de *feed-forward* e *feedback*), seguido de um PIPS por ação GABA-B. Com isso, a hiperpolarização se mantém por um maior espaço de tempo, levando a ativação das correntes “lh” de Na^+/K^+ e “T” de cálcio. A inibição prolongada do neurônio talâmico por meio de receptores GABA-A e GABA-B é decorrente da estimulação dos neurônios inibitórios (GABAérgicos) do NRT pelo córtex.

de membrana atinge níveis de -70 a -85 mV (Fig. 20.6A). A prolongada manutenção dos neurônios talâmicos hiperpolarizados em níveis inferiores a -60 mV é fundamentalmente decorrente da inibição GABAérgica, do tipo GABA-B, sendo essa modulação responsável pela ativação das correntes “T” de cálcio.

Em animais acordados, os neurônios talâmicos são mantidos em potencial de repouso de -50 a -60 mV por uma combinação de aferências sensoriais e sistemas ascendentes do tronco cerebral. Com isso, as correntes “T” estão inativas, e o tálamo funciona como estação para a informação sensorial enviada ao córtex. Quando se inicia o sono (sonolência), a aferência ascendente do tronco cerebral diminui, acarretando a remoção da inativação das correntes “T” de cálcio, e, com isso, iniciam-se as oscilações de baixa frequência, o que torna o tálamo um filtro das informações sensoriais. Nos estágios iniciais do sono, surgem os fusos de sono, que são ondas “fusiformes” de 7 a 14 Hz, com 2 a 4 segundos de duração, a cada 3 a 10 segundos. Essas oscilações são desencadeadas no tálamo e no NRT, podendo ocorrer mesmo em preparações teciduais isoladas do córtex. As Figuras 20.6 e 20.7 mostram de forma esquemática essa inter-relação córtex-tálamo/NRT. Os fatores que medeiam o término das oscilações são desconhecidos.

Circuito talamocortical e descargas epilépticas do tipo “ponta-onda”

Uma característica da epilepsia do tipo ausência (típica) é a ocorrência de descargas generalizadas (em ambos os hemisférios), sincrônicas (ao mesmo tempo), em frequência de 3 a 4 Hz.

Uma característica da epilepsia do tipo ausência (típica) é a ocorrência de descargas generalizadas (em ambos os hemisférios), sincrônicas (ao mesmo tempo), em frequência de 3 a 4 Hz. As descargas são caracteristicamente pontas

agudas no tálamo e no córtex, seguidas de uma inibição prolongada. A eficácia da maioria dos fármacos usados no tratamento de epilepsia do tipo ausência tem relação com os conhecimentos atuais sobre os circuitos e mecanismos celulares envolvidos nas oscilações talamocorticais. Os anticonvulsivantes

etossuximida e trimetadiona, que bloqueiam as correntes “T” de cálcio, mostram-se eficazes no bloqueio de pontas-ondas induzidas por penicilina intramuscular em felinos, bem como em preparações *in vitro*. De fato, tais fármacos são eficazes no tratamento da epilepsia do tipo ponta-onda. Mesmo sendo de se esperar que substâncias que aumentam o tônus GABAérgico, como valproato e benzodiazepínicos, fossem pró-convulsivantes (por inibição em nível talâmico), a maior seletividade para neurônios GABAérgicos corticais explica sua eficácia contra crises de ausência. Já o fenobarbital, que é igualmente efetivo no aumento da inibição cortical e talâmica, apresenta baixa eficácia no controle das crises de ausência.

A maioria dos conhecimentos a respeito da epilepsia do tipo ausência em humanos provém da correlação com a fisiologia do sono, modelos experimentais e estudos *in vitro*. Estudos em modelos animais, incluindo os geneticamente suscetíveis a epilepsia do tipo ausência, vêm permitindo esclarecer mais aspectos dessa intrigante síndrome epiléptica. Uma boa revisão sobre os aspectos básicos do assunto é apresentada por Snead (1995).

Os anticonvulsivantes etossuximida e trimetadiona, que bloqueiam as correntes “T” de cálcio, mostram-se eficazes no bloqueio de pontas-ondas induzidas por penicilina intramuscular em felinos, bem como em preparações *in vitro*.

ASPECTOS GENÉTICOS

Ainda que defeitos genéticos tenham sido identificados em epilepsias idiopáticas fo-

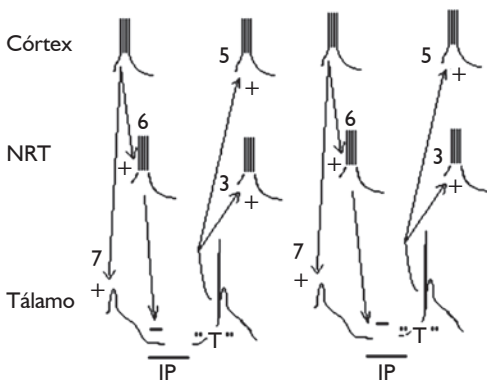


FIGURA 20.7

Desenho esquemático demonstrando a oscilação talamocortical. O estímulo cortical inicial promove a despolarização do neurônio talâmico (NT) e do neurônio do núcleo reticular do tálamo (NRT), representados pelos números 7 e 6, respectivamente (ver Fig. 20.5). Logo após a despolarização dos neurônios talâmicos, segue-se uma inibição prolongada (IP), a qual ativa as correntes “T” de cálcio (“T”), promovendo a despolarização (ver Fig. 20.6B). Com isso, o tálamo estimula o córtex e o NRT, representados pelos números 5 e 3, respectivamente (ver Fig. 20.5). Com a estimulação cortical, inicia-se um novo ciclo.

cais e generalizadas, o papel dos fatores genéticos em epilepsias sintomáticas ainda é obscuro.

A procura de genes relacionados a determinada doença não é tarefa simples. A escolha do gene a ser pesquisado requer conhecimento de aspectos moleculares da patologia, de modo que exista uma “lógica” para que determinada proteína esteja envolvida em seu processo fisiopatológico. Deve-se ter em mente que os sistemas biológicos, em especial o funcionamento cerebral e a rede bioquímica celular dos neurônios e células gliais, são bastante complexos. Portanto, é comum que a “lógica” apoie o envolvimento de determinada proteína (p. ex., subunidade de um canal de membrana ou receptor) no processo de epileptogênese, o que nem sempre acaba se confirmando na prática. Uma segunda estratégia é o desen-

volvimento de animais *knockout* e transgênicos para determinado gene. Os *knockout*, por se desenvolverem sem a expressão de determinado gene, permitem estudar o potencial envolvimento da perda de função de determinada proteína sobre o processo de epileptogênese (ver adiante). Já os transgênicos, que superexpressam determinado gene, permitiriam estabelecer conclusões sobre o ganho de função de determinada proteína sobre o processo de epileptogênese. Obviamente, mesmo que o ganho ou a perda da função de uma proteína ao longo do desenvolvimento contribua para o processo de epileptogênese, deve-se ter em mente que o fenótipo “epiléptico” observado não é produto direto do gene em questão, mas de mecanismos adaptativos decorrentes de sua manipulação. Uma forma de estudar o envolvimento de determinado gene sem que ocorram mecanismos de compensação é por meio de animais cujo *knockout* do gene em estudo seja realizado na vida adulta.

Com excessão de síndromes epiléticas específicas, relacionadas à transmissão de um único gene (herança mendeliana), as epilepsias, em sua grande maioria, se comportam como patologias multifatoriais, com padrão de herança do tipo não mendeliana. Nos casos de patologias multifatoriais, o conjunto dos genes do genoma contribui de forma parcial para o processo de epileptogênese. Assim, mutações (variantes alélicas raras) e diferentes polimorfismos (variantes alélicas mais comuns na população), quando combinados, contribuem para “facilitar” o desenvolvimento da condição epilética. Quando esse “conjunto de alelos” está presente em um indivíduo que se expõe a fatores de risco ambientais, cria-se um terreno fértil para a epileptogênese. No caso das heranças do tipo *threshold* (limiar), o processo só se instala quando a associação “genoma” e o meio predisponente atingem o limiar.

Modificações genéticas podem induzir a epileptogênese de forma direta, devido à transcrição de proteínas cuja função tenha sido suprimida (perda de função) ou modificada (ganho de função). A perda ou o ganho de função também pode levar a mecanismos

compensatórios, relacionados à expressão de outros genes “aparentemente não envolvidos”, o que, por fim, leva ao surgimento da epilepsia. Em outras palavras, a mutação acarreta modificação na expressão de outros genes (compensatórios) e, estes, então, são capazes de levar à formação de neurônios e redes epiléticas. Esses mecanismos compensatórios de lesões cerebrais ou *knockouts* genéticos estão sendo descritos reiteradamente em eventos fisiológicos nos quais a neuroplasticidade é fundamental, como, por exemplo, aprendizado e memória.

DESAFIOS PARA A PESQUISA TRANSLACIONAL APLICÁVEL ÀS EPILEPSIAS

A pesquisa translacional parte da premissa de que as descobertas experimentais tenham aplicabilidade no atendimento de pacientes, levando a melhora na qualidade de vida da população. É amplamente reconhecido que uma grande parcela do conhecimento gerado em pesquisas experimentais não se traduz em real avanço para a prática clínica diária. Há um forte apelo mundial para a busca de aplicabilidade clínica desse conhecimento. Modelos animais têm contribuído para o entendimento dos mecanismos de doenças, inclusive as epilepsias, mas sua utilização na predição de efetividade de estratégias terapêuticas em ensaios clínicos ainda é controversa. Como exemplo, mais de 500 potenciais tratamentos para isquemia cerebral já foram propostos em modelos experimentais, mas apenas dois (uso de ácido acetilsalicílico e trombólise com ativador de plasminogênio tecidual recombinante) foram de fato aprovados e são utilizados clinicamente. Ao revisar estudos de alto impacto realizados em animais (média de citações acima de 800) e publicados em sete revistas de grande reconhecimento, apenas um terço dos estudos traduziu-se, posteriormente, em um ensaio clínico randomizado, e um décimo das intervenções foi aprovado para uso em humanos. A aplicabilidade deve ser

ainda menor quando considerados estudos publicados em revistas cujo rigor editorial seja menor.

A disparidade dos resultados e dos ensaios clínicos pode dever-se à carência de validade interna ou externa. Além disso, há uma forte tendência em se publicar apenas os resultados positivos, deixando-se os negativos em um segundo plano. Assim, por inúmeros motivos, eventualmente, uma modalidade terapêutica publicada pode ter sido satisfatória em um laboratório e não em outros 10, mas a comunidade científica só tem acesso ao que foi publicado.

A validade interna

O comprometimento da validade interna acarreta conclusões excessivamente otimistas em estudos experimentais com falhas metodológicas. Pode-se minimizar esse tipo de problema por meio de randomização dos animais e análise cega dos resultados, evitando vieses (diferenças no cuidado dos animais), detecção (diferenças ou distorções na avaliação do desfecho) e diferenças na prevalência e nos tipos de desvios de protocolo entre os grupos investigados.

A validade externa

As causas mais comuns de redução na validade externa dos estudos experimentais são:

- a) a indução do modelo em animais jovens e saudáveis, enquanto a doença ocorre em pacientes com mais idade e com outras comorbidades;
- b) os animais formam um grupo mais homogêneo quando comparados à heterogeneidade dos pacientes;
- c) uso exclusivo de animais machos ou fêmeas, quando a doença em questão ocorre em ambos os sexos;
- d) carência de similaridade entre a doença ou a lesão induzida experimentalmente e a realidade clínica;

- e) doses ou janela de tempo do tratamento experimental pouco realistas em relação à condição humana; e
- f) dificuldades em aferir o desfecho e o tempo de seguimento dos modelos em relação à clínica.

Em relação às epilepsias, pode-se ressaltar a carência de modelos experimentais nos quais os animais apresentem crises espontâneas. Com exceção do modelo da pilocarpina, e, em parte, do ácido caínico (que apresentam grandes similaridades com a epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo), são raros os modelos de crises epilépticas espontâneas (p. ex., o modelo da toxina tetânica e animais geneticamente suscetíveis a crises do tipo ausência). No caso de modelos das epilepsias associadas a malformação do desenvolvimento cortical (que são mais de 30 tipos), assim como no de polimicrogiria induzida por criolesão neonatal, os animais não apresentam crises espontâneas. Entretanto, os modelos de *screening* utilizados na indústria farmacêutica (convulsão por pentilenotetrazol, eletrochoque e *kindling*) utilizam estimulação (farmacológica ou elétrica), gerando crises “artificiais” e não espontâneas.

Quando se trata de estudos em tecido humano ressecado de cirurgias, tem-se a vantagem de poder estudar um material humano, o que, em um primeiro momento parece ser ideal. Todavia, 80% dos pacientes com epilepsia têm suas crises epilépticas controladas farmacologicamente, não sendo candidatos a cirurgia. Assim, o tecido obtido é apenas de casos mais graves. Porém, nem todos os pacientes refratários são passíveis de cirurgia, devido às contraindicações e aos riscos do procedimento. O tecido humano obtido no procedimento cirúrgico carrega consigo toda a história do paciente, incluindo variações nos tratamentos prévios, tempo de doença, crises recorrentes e comorbidades. Essas variáveis nem sempre podem ser controladas de maneira adequada e podem, obviamente, ser causadoras de inúmeros vieses de confusão. Por fim, há inúmeras limitações no uso de cérebros-

-controles de autópsias, já que esse material é retirado de 8 a 10 horas após o óbito, e essa demora pode afetar parâmetros bioquímicos e estruturais importantes, além da dificuldade de se controlar os eventos prévios, ocorridos em vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epileptogênese é um fenômeno complexo dependente da excitabilidade e da sincronia de neurônios. A formação de “neurônios epilépticos” (com propriedades intrínsecas modificadas) inseridos em uma “rede neuronal epiléptica” (capaz de induzir a sincronização) depende da interação de fatores genéticos e adquiridos. O peso de cada um desses fatores no processo de epileptogênese varia de síndrome para síndrome. O uso adequado de modelos experimentais é uma ferramenta importante para o desenvolvimento de estratégias de tratamento das epilepsias. O conhecimento profundo das limitações experimentais, bem como o desenvolvimento de modelos mais realistas, são desafios não apenas para pesquisadores da área de epileptologia, mas para toda a medicina.

REFERÊNCIAS

- BARKOVICH, A. J. et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*, v. 57, n. 12, p. 2168- 2178, 2001.
- BLISS, T. V.; COLLINGRIDGE, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, v. 361, n. 6407, p. 31-39, 1993.
- BONAN, C. D. et al. Changes in synaptosomal ectonucleotidase activities in two rat models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, v. 39, n. 3, p. 229-238, 2000.
- CONNORS, B. W. Neocortical anatomy and physiology. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Ed.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 303-321.
- DAL-PIZZOL, F. et al. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus

- induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. *Neuroscience Letters*, v. 291, n. 3, p. 179-182, 2000.
- ENGEL JR, J. Surgery for seizures. *The New England Journal of Medicine*, v. 334, n. 10, p. 647-652, 1996.
- HUMPHREYS, P. et al. Freezing lesions of the developing rat brain: a model for cerebrocortical microgyria. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 50, p. 145-160, 1991.
- LEITE, J. P.; GARCIA-CAIRASCO, N.; CAVALHEIRO, E. A. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Research*, v. 50, n. 1-2, p. 93-103, 2002.
- LLINAS, R. R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, v. 242, n. 4886, p. 1654-1664, 1988.
- MATHERN, G. W. et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*, v. 118, p. 105-118, 1995. Parte 1.
- O'CONNOR, E. R. et al. Astrocytes from human hippocampal epileptogenic foci exhibit action potential-like responses. *Epilepsia*, v. 39, n. 4, p. 347-354, 1998.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *International classification of functioning, disability and health*. Geneva: OMS, 1999.
- PANAYOTOPOULOS, C. P. (Ed.). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. London: Springer-Verlag, 2007.
- PARENT, J. M. et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, v. 17, n. 10, p. 3727-3738, 1997.
- ROSENOW, F.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, v. 124, p. 1683-1700, 2001. Parte 9.
- SANABRIA, E. R.; SU, H.; YAARI Y. Initiation of network bursts by Ca²⁺-dependent intrinsic bursting in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *The Journal of Physiology*, v. 532, p. 205-216, 2001. Parte 1.
- SNEAD, O. C. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Annals of Neurology*, v. 37, n. 2, p. 146-157, 1995.
- VERITY, C. M.; GREENWOOD, R.; GOLDING, J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *The New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 24, p. 1723-1728, 1998.
- WALZ, R. et al. Cellular prion protein: implications in seizures and epilepsy. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 22, n. 3, p. 249-257, 2002.
- WALZ, R. et al. Increased sensitivity to seizures in mice lacking cellular prion protein. *Epilepsia*, v. 40, n. 12, p. 1679-1682, 1999.

Doença de Parkinson: manifestações neuropsiquiátricas

21

Artur F. Schumacher Schuh
Carolina L. M. Francisconi
Carlos R. M. Rieder

A doença de Parkinson (DP) é a segunda enfermidade neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. Apresenta distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, havendo uma discreta predominância no sexo masculino. Com uma preva-

A doença de Parkinson (DP) é a segunda enfermidade neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. Apresenta distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, havendo uma discreta predominância no sexo masculino.

lência de 0,3%, cerca de 5 milhões de pessoas no mundo convivem com essa doença. Acomete 1 a 2% da população acima de 60 anos, e sua incidência e prevalência aumentam com o avanço da idade. Mesmo predominando em indivíduos idosos, há casos de DP em pacientes mais jovens, principalmente nas formas com herança monogênica, que

perfazem cerca de 50% do total de casos de Parkinson de início precoce (antes dos 45 anos). Dos pacientes com início não precoce, 2 a 3% apresentam herança familiar com padrão monogênico.

A doença foi descrita pela primeira vez no início do século XIX, e ainda hoje restam inúmeras lacunas a serem preenchidas para o correto entendimento de sua fisiopatologia e suas manifestações clínicas. Sabe-se que há degeneração de neurônios produtores de dopamina da substância negra

pars compacta e acúmulo de material proteico nas células remanescentes (corpos de Lewy). Essas alterações levam a desregulação das alças de controle do movimento nos núcleos da base, determinando maior inibição dessas estruturas sobre o comportamento motor iniciado no córtex. No entanto, as alterações patológicas não são restritas à substância negra, estando presentes também em outros núcleos do tronco cerebral (p. ex., núcleo motor dorsal do vago), no córtex cerebral e até mesmo em neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico. Um diagrama esquemático ilustrando as alterações que ocorrem na organização funcional dos gânglios da base na DP está representado na Figura 21.1. Apesar do conhecimento dessas alterações patológicas, a etiologia da DP esporádica permanece desconhecida, e acredita-se que possa ser decorrente da interação entre fatores genéticos e ambientais.

Suas manifestações clínicas são variadas, com destaque para o quadro motor – composto por tremor de repouso, rigidez e bradicinesia – e, reconhecidas mais recentemente, manifestações não motoras – ansiedade, depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica, entre outras.

Suas manifestações clínicas são variadas, com destaque para o quadro motor – composto por tremor de repouso, rigidez e bradicinesia – e, reconhecidas mais recentemente, manifestações não motoras – ansiedade, depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica, entre outras.

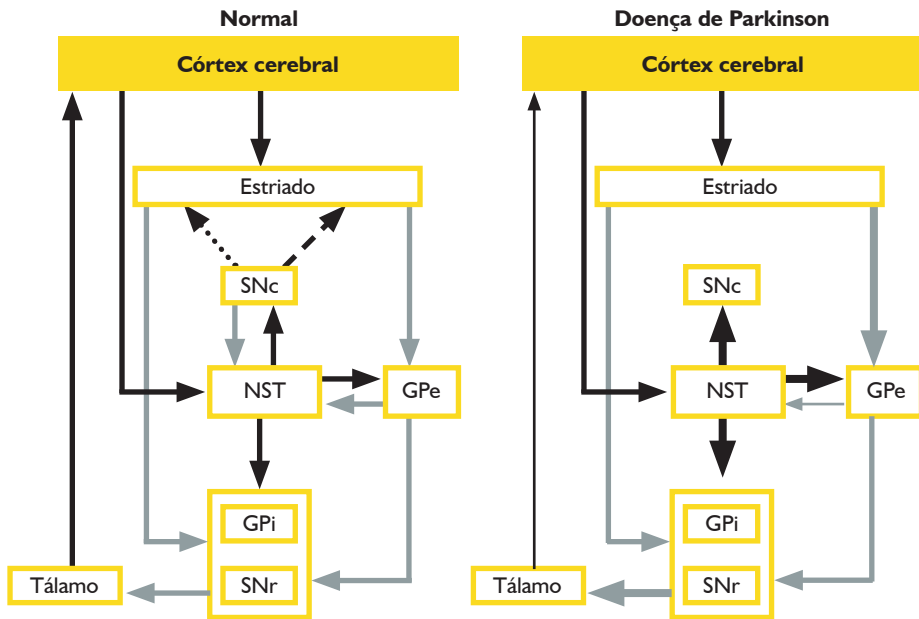


FIGURA 21.1

Diagrama esquemático ilustrando as alterações que ocorrem na organização funcional dos gânglios da base na DP. A espessura relativa das setas indica o grau de ativação/inibição das vias por elas representadas nessa doença. As setas pretas representam projeções glutamatérgicas excitatórias, e as de cor cinza representam projeções GABAérgicas inibitórias. A linha pontilhada representa a via nigroestriatal dopaminérgica. Na DP, a degeneração da via nigroestriatal resulta em alterações nas vias estriatopalidais que levam a hiperatividade das projeções subtalâmicas excitatórias aos núcleos de saída. Como resultado, a atividade GABAérgica dos núcleos de saída encontra-se potencializada, o que representa aumento da inibição exercida sobre o tálamo motor e, conseqüentemente, redução na sinalização talamocortical.

GPi, divisão interna do globo pálido; GPe, divisão externa do globo pálido; SNr, *pars reticular* da substância negra; NST, núcleo subtalâmico; SNc, substância negra *pars compacta*.

centemente, manifestações não motoras – anosmia, depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica, entre outras. Os sintomas não motores podem ser explicados pelo fato de as vias dopaminérgicas possuírem funções além do exclusivo controle do movimento e de o processo neurodegenerativo ocorrer em estruturas cerebrais variadas.

O tratamento da DP envolve medidas farmacológicas, não farmacológicas e cirúrgicas, o que torna necessária a presença de uma equipe multidisciplinar qualificada. O arsenal terapêutico farmacológico para o tratamento sintomático da DP é vasto e determina melhora significativa dos sintomas

motores, a ponto de tornar as manifestações não motoras o principal fator determinante para a piora da qualidade de vida dos pacientes.

As manifestações neuropsiquiátricas são muito frequentes ao longo da evolução da doença, embora algumas, como a depressão, possam anteceder o surgimento dos sintomas motores. De maneira geral, três mecanismos diferentes estão implicados na gênese dessas manifestações. Primeiro, o fato de as vias dopaminérgicas, que estão deficientes na DP, serem responsáveis não apenas pelo controle do movimento, mas também estarem intimamente relacionadas com a modulação de processos cognitivos e

comportamentais. Segundo, a degeneração não é exclusiva da substância negra, e várias outras áreas do cérebro também são acometidas, como o *locus ceruleus* e os núcleos da rafe. Terceiro, os medicamentos utilizados para o controle motor podem produzir diversas manifestações neuropsiquiátricas como efeitos adversos.

Entre as manifestações neuropsiquiátricas mais comuns, estão depressão, ansiedade, apatia, psicose, compulsões e demência (Quadro 21.1). Neste capítulo, será feita uma breve revisão da apresentação clínica, das bases biológicas e do manejo dessas complicações.

DEPRESSÃO

Quadro clínico

A depressão é o transtorno neuropsiquiátrico mais comum na DP, com prevalência de 40% ao longo de toda a evolução da doença (Quadro 21.2). Está associada com grau de incapacidade, sobrecarga ao cuidador, diminuição da qualidade de vida, nível elevado de ansiedade, pessimismo sobre o futuro, tristeza, irritabilidade, indecisão, ideação suicida (porém com baixa incidência de suicídio), ideação delirante, sentimento de culpa e autocrítica excessiva. Esses sintomas podem não ser crônicos e ocorrem em dois momentos na DP – no momento próximo ao diagnóstico e quando as perdas funcionais aumentam. Nesse contexto, sugere-se que o primeiro pico está relacionado ao

ajustamento emocional à DP, e o segundo, a elementos bioquímicos ou degenerativos intrínsecos da doença.

O quadro depressivo com frequência possui aspectos semelhantes à síndrome parkinsoniana, o que dificulta o diagnóstico. Assim, alteração de apetite e sono, mudança de peso, perda de libido, retardo psicomotor, diminuição da memória, diminuição de energia e expressão facial reduzida podem ser originários de ambas as síndromes. Particularmente nos pacientes com DP avançada, pode ser difícil distinguir os sintomas somáticos da DP com o quadro depressivo. Tendo em vista esses confundidores, novos estudos têm focado o aprimoramento de escalas para diagnosticar e graduar a gravidade dos sintomas depressivos na DP.

Ainda que a depressão possa ser superdiagnosticada nessa população – tendo em vista os sintomas motores que se assemelham a sintomas depressivos –, na prática, o que ocorre é o subdiagnóstico e o subtratamento. Estudos sugerem que a frequência de depressão na DP seja superior a 30%, porém, na maioria desses pacientes, a condição não é detectada nem adequadamente tratada. Entre os pacientes tratados, cerca de 50% não apresentam boa resposta ao tratamento, e as doses dos antidepressivos utilizados não são adequadas.

Apatia é outra condição comórbida à DP que pode confundir o diagnóstico de de-

QUADRO 21.1

ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

- Depressão
- Ansiedade
- Apatia
- Sintomas psicóticos
- Comportamento compulsivo
- Prejuízos cognitivos e demência

QUADRO 21.2

DEPRESSÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

- Atinge cerca de 30 a 90% dos pacientes com DP
- Difícil diferenciar de sintomas vegetativos
- Independe da idade, do tempo de duração da doença ou da gravidade da doença
- Pode ser uma manifestação pré-motora
- Costuma responder bem aos antidepressivos
- Eletroconvulsoterapia melhora os sintomas motores

pressão. A diferenciação entre depressão e apatia é fundamental, pois apresentam mecanismos fisiopatológicos distintos, e ambas podem simular quadros de declínio cognitivo. Na depressão, a falta de motivação está associada a tristeza e é percebida pelo paciente como algo negativo, enquanto a apatia associa-se a uma neutralidade afetiva. Em relação ao declínio cognitivo, deve-se estar atento ao diagnosticar quadros demenciais em pacientes parkinsonianos, uma vez que os sintomas depressivos podem, por si só, provocar quadros semelhantes à demência (pseudodemência).

Bases biológicas

A depressão na DP parece ter dois componentes distintos: um exógeno e outro endógeno. O primeiro estaria associado à percepção das limitações funcionais que a doença impõe e parece ser significativo, sobretudo nos pacientes com início precoce, que devem lidar com modificações significativas no estilo de vida pessoal e profissional. O segundo pode ser explicado pela deficiência de monoaminas que sabidamente ocorre nesses pacientes. Soma-se a isso o fato de que pacientes com DP apresentam maior prevalência de depressão quando comparados a indivíduos com outras doenças crônicas e que os quadros depressivos muitas vezes precedem o surgimento dos sintomas motores. Essas evidências sugerem que a depressão seja parte integral do processo neurodegenerativo que ocorre na DP.

Do ponto de vista bioquímico, a depressão na DP pode estar relacionada com um ou mais de três importantes sistemas neurotransmissores: dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico.

Do ponto de vista bioquímico, a depressão na DP pode estar relacionada com um ou mais de três importantes sistemas neurotransmissores: dopaminérgico (projeções mesocorticolímbicas), serotoninérgico (núcleos da rafe do tronco cerebral) e noradrenérgico (*lo-*

cus ceruleus). A diminuição da dopamina no sistema mesocorticolímbico e a redução da atividade do transportador de dopamina no estriado ventral também estão associadas a depressão e declínio da motivação. O papel da dopamina nas alterações de humor é reforçado pela observação de que há piora na sintomatologia depressiva durante o período *off* (período em que o paciente permanece sem os efeitos da medicação dopaminérgica). Estudos anatomopatológicos demonstraram que estruturas serotoninérgicas e noradrenérgicas, como os núcleos da rafe e o *locus ceruleus*, estão provavelmente envolvidas no desenvolvimento de depressão, estando acometidos de modo precoce na DP. Parece haver também uma predisposição genética, pois parentes de primeiro grau de pacientes com DP apresentam mais depressão ou ansiedade.

Tratamento

O tratamento dos sintomas depressivos envolve aconselhamento e educação tanto para o paciente como para o cuidador, por causa do grande impacto da depressão na qualidade de vida de ambos. Do ponto de vista farmacológico, a primeira conduta a ser tomada, tanto na depressão endógena quanto na exógena, é a otimização do tratamento antiparkinsoniano, para só depois considerar terapias mais específicas (com exceção dos quadros depressivos graves). É conhecida a associação de sintomas depressivos com o período *off*, e o ajuste medicamentoso para contornar esse problema poderia ser eficaz para o tratamento da depressão.

Poucos estudos avaliaram a eficácia dos antiparkinsonianos na depressão da DP.

Do ponto de vista farmacológico, a primeira conduta a ser tomada, tanto na depressão endógena quanto na exógena, é a otimização do tratamento antiparkinsoniano, para só depois considerar terapias mais específicas.

Alguns agentes dopaminérgicos usados para tratar elementos motores da DP parecem ter propriedades antidepressivas adicionais, como os inibidores da MAO-B e os agonistas dopaminérgicos. Em relação aos inibidores da MAO-B, nenhum estudo avaliou resposta antidepressiva com esses agentes na DP. O pramipexol mostrou melhora de sintomas depressivos em pacientes com DP. A levodopa parece não ter efeito direto sobre os sintomas depressivos.

Diferentes classes de antidepressivos têm sido empregadas com resultados satisfatórios no tratamento da depressão na DP, incluindo-se os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina: fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina. Entretanto, como são poucos os ensaios terapêuticos com antidepressivos em DP conduzidos sob metodologia rigorosa, não há evidências conclusivas que permitam selecionar os mais adequados, e a escolha do antidepressivo para tratar o paciente com DP acaba sendo baseada na experiência pessoal do médico e no perfil de efeitos colaterais de cada medicamento.

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) são os agentes terapêuticos mais utilizados para o tratamento da depressão na DP. São efetivos e apresentam perfil de efeitos colaterais mais favorável quando comparados aos tricíclicos. Há apenas relatos de caso isolados de efeitos extrapiramidais associados aos ISRSs; entretanto, isso não restringe de forma alguma o uso desses medicamentos em parkinsonianos. A associação de ISRSs com inibidores da MAO-B é segura, porém deve-se atentar para o risco, ainda que muito baixo, de síndrome serotoninérgica e crise hipertensiva.

Os antidepressivos tricíclicos são eficazes no controle dos sintomas depressivos de pacientes com DP, porém apresentam perfil de efeitos adversos que pode ser desfavorável para essa população, com destaque para a ação anticolinérgica, que provoca sedação, confusão e hipotensão postural. Seu efeito mais sedativo pode ser útil entre os pacientes com maior sin-

tomatologia ansiosa. Quando se optar por tratamento com algum agente dessa classe, deve-se dar preferência à nortriptilina, à desipramina e à trazodona, pois apresentam menor efeito anticolinérgico e são metabolizadas mais rapidamente.

Outra modalidade de tratamento a ser considerada em casos de depressão grave e resistência à terapêutica farmacológica é a eletroconvulsoterapia. A depressão da DP responde bem a esse tratamento, e observa-se também melhora transitória dos sintomas motores. Existe um interesse crescente nos estimuladores cerebrais profundos (DBS, do inglês *deep brain stimulation*), que reconhecidamente melhoram o quadro motor e a qualidade de vida dos pacientes. Parece haver melhora de sintomas de humor, porém há relatos de suicídios pós-operatórios, sobretudo com estimulação talâmica e palidal. O uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva ainda é considerado experimental, embora haja alguma evidência de seu benefício clínico.

ANSIEDADE

Quadro clínico

A ansiedade ocorre em 40% dos pacientes com DP e, muitas vezes, coexiste com quadros depressivos. Ataques de pânico foram relatados como mais frequentes em pacientes com DP quando comparados com a população geral, podendo manifestar-se de maneira crônica ou episódica, associados a situações específicas ou não. Os tipos mais comuns de transtornos de ansiedade na DP são: crises de pânico (em geral no período *off*), transtorno de ansiedade generalizada e fobias simples e social. A ansiedade pode es-

Os tipos mais comuns de transtornos de ansiedade na DP são: crises de pânico (em geral no período *off*), transtorno de ansiedade generalizada e fobias simples e social.

tar associada a flutuações motoras, frequentemente ocorrendo durante a transição do período *on* para o *off*. As crises de pânico do período *off* costumam ser mais incapacitantes do que os sintomas motores.

Bases biológicas

Por causa da frequente associação com a depressão, a base biológica para a compreensão da ansiedade sobrepõe-se aos mecanismos propostos para a depressão e está relacionada com os mesmos sistemas neuroquímicos (dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico).

A base biológica para a compreensão da ansiedade sobrepõe-se aos mecanismos propostos para a depressão e está relacionada com os mesmos sistemas neuroquímicos (dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico).

Soma-se a eles o neurotransmissor GABA, pois os agentes que potencializam sua ação apresentam efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade.

Tratamento

O tratamento atual inclui aconselhamento focado no esclarecimento da realidade da progressão da DP para pacientes e cuidadores. Em relação ao tratamento farmacológico, os ataques de pânico associados ao período *off* podem apresentar melhora sig-

nificativa com o ajuste dos medicamentos antiparkinsonianos. O próximo passo deve ser o emprego dos ansiolíticos usuais (benzodiazepínicos), com a ressalva de que esses fármacos podem piorar a instabilidade postural e a confusão mental. Aqueles de meia-vida mais curta, como o alprazolam e o lorazepam, são os mais indicados. Além dessas medicações, os tricíclicos e os ISRSs são eficazes no manejo desses sintomas, com a ressalva dos efeitos adversos provocados pelos últimos, já comentados. Os quadros de ansiedade associados a depressão podem melhorar com o tratamento dessa.

SINTOMAS PSICÓTICOS

Quadro clínico

Os sintomas psicóticos são as manifestações neuropsiquiátricas mais estudadas em pacientes com DP. São quadros que, por sua sintomatologia incomum, costumam ser identificados em fase precoce tanto por pacientes como por médicos e familiares. Apresentam uma prevalência de 30 a 45% entre os pacientes em uso de tratamento antiparkinsoniano. Os fatores de risco associados a essa condição são idade avançada, declínio cognitivo prévio, gravidade da doença, uso de antiparkinsonianos, déficit visual e presença de depressão e ansiedade (Quadro 21.3).

O espectro das alucinações é variado, mas a alucinação visual é a mais frequente.

QUADRO 21.3

SINTOMAS PSICÓTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

- Ocorrem em 15 a 20% dos pacientes
- Se consideradas ilusões e sintomas psicóticos menores, atinge 40%
- Se demência presente: 50%
- Tipicamente visual
- Delírios são geralmente de conteúdo paranoide
- Diferenciar de alucinações da demência de Lewy, que ocorrem precocemente no curso da doença

No início, os pacientes percebem vultos, interpretações inadequadas de objetos e imagens pouco complexas, que não provocam intimidação. Nessa fase, como há preservação do nível de consciência, o paciente dá-se conta da natureza não real dessas imagens e pode conviver de maneira adequada com elas. Entretanto, essas alucinações benignas iniciais podem ser um prenúncio de piora tanto cognitiva como do nível de consciência, quando, então, surgem alucinações visuais elaboradas, que podem ser ameaçadoras, e cuja origem irreal o paciente não percebe; podem surgir, ainda, delírios em relação a essas imagens. Essa condição provoca impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, limita o médico no uso de medicações para o controle motor e representa risco para institucionalização e demência.

Bases biológicas

Existem três teorias e linhas de pesquisa em relação à base anatômica e fisiopatológica da alucinação na DP, que não são mutuamente excludentes. Disfunções da retina e nas vias visuais primárias podem estar envolvidas na gênese dessa complicação, uma vez que pacientes com déficit visual e diminuição da capacidade de discriminação de cores e contrastes apresentam maior risco de desenvolver alucinações. O tronco cerebral é outro possível candidato, por ser responsável pelo controle do ciclo sono-vigília. Evidências apontam que alucinações podem estar associadas a intromissão de fragmentos de sono REM durante a vigília, e pacientes parkinsonianos que apresentam alucinação possuem padrões alterados em exames de polissonografia. Um terceiro candidato seria a desregulação cortical. Em diversos estudos de perfusão cerebral e ressonância magnética cerebral funcional, identificou-se hipofluxo/hipoativação de áreas do córtex occipital de pacientes com alucinação visual, bem como maior fluxo/ativação em áreas do córtex frontal. Ou seja, as regiões do cérebro responsáveis pelo processamento mais básico

da informação visual estariam diminuídas em relação às regiões de associação multimodal.

Tratamento

O manejo de quadros de psicose na DP segue, em linhas gerais, quatro passos:

1. Investigação de outras causas que possam estar provocando ou contribuindo para a gravidade dos sintomas: infecções, distúrbios hidreletrolíticos, privação sensorial, lesão estrutural, etc.
2. Suspender o uso de medicações psicotrópicas não antiparkinsonianas e aquelas com efeito anticolinérgico (p. ex., tricíclicos e oxibutina).
3. Suspender o uso de agentes antiparkinsonianos com maior potencial de induzir psicose e menor efeito motor, seguindo a ordem: anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, agonistas dopaminérgicos, inibidores da COMT e levodopa. Esses medicamentos devem ser descontinuados de maneira gradual, até a obtenção da melhora da alucinação com o maior efeito motor, se possível. A redução da dose noturna pode ser eficaz para as alucinações que costumam ocorrer nesse período. A retirada dessas medicações deve ser feita com cautela e de maneira lenta, a fim de evitar a síndrome maligna. Após a suspensão de todos os antiparkinsonianos, o paciente deve ser mantido em uso de preparação regular de levodopa na menor dose possível e com um controle motor satisfatório. Muitas vezes, não se encontra um ponto de equilíbrio entre o controle motor e os sintomas psicóticos, sendo necessário utilizar uma dose que provoque o menor desconforto para o paciente e seus cuidadores.
4. Apenas neste momento, considerar o uso de antipsicóticos (neurolépticos).

Os antipsicóticos típicos, como haloperidol e clorpromazina, são contraindicados

na DP, pois promovem bloqueio de receptores estriatais D2 e podem piorar os sintomas motores. Já os atípicos são eficazes no controle da psicose e da alucinação e podem ser especialmente úteis naqueles pacientes que apresentam alucinação importante, pois o controle desse sintoma permite um tratamento mais efetivo para os sintomas motores. Esses antipsicóticos são chamados de atípicos porque têm maior afinidade por receptores dopaminérgicos límbicos e corticais, preservando, dentro do possível, os receptores estriatais do seu bloqueio. Apesar de sedativos, as doses utilizadas costumam ser bem mais baixas do que aquelas utilizadas no tratamento de pacientes com esquizofrenia. É importante ressaltar também que o uso dessas medicações, embora melhore a psicose induzida por agentes dopaminérgicos, não é eficaz em quadros demenciais. Nesses pacientes, observou-se aumento da mortalidade, e esse grupo de medicamentos pode provocar piora paradoxal da confusão.

A clozapina é o agente atípico mais bem estudado para o tratamento da psicose na DP, sendo o único com eficácia comprovada em metanálise. Deve ser iniciada em doses baixas (6,5-12,5 mg), com incremento gradual, chegando até 25 a 75 mg, doses muito menores que aquelas utilizadas no tratamento da esquizofrenia, as quais costumam oscilar entre 200 e 600 mg/dia. Apesar de ter eficácia comprovada em vários estudos, seu uso pode ser limitado, pois requer controle hematológico frequente em função do risco de agranulocitose.

A quetiapina é outro agente atípico que não apresenta evidência de piora dos sintomas motores, e alguns estudos apontam para benefício na psicose, porém inferior à clozapina. Por não apresentar risco de agranulocitose nem necessitar de controles hematológicos periódicos, costuma ser a primeira escolha em centros especializados em DP, sendo substituída por clozapina se não houver controle satisfatório das alucinações. Outros atípicos, como risperidona, olanzapina e aripiprazol, parecem ser efica-

zes no controle da psicose, mas provocam piora do quadro parkinsoniano.

COMPORTAMENTO COMPULSIVO

Quadro clínico

Os pacientes com DP podem apresentar diversas alterações comportamentais, as quais podem ser estudadas em conjunto, por sua característica compulsiva.

A mais comum dessas alterações é o descontrole de impulsos, tais como comprar, comer, colecionar objetos, jogo patológico e preocupação excessiva com sexo. Essas alterações são mais associadas ao uso de altas doses de agonistas dopaminérgicos, sendo observadas em todos os agentes dessa classe. Há também o *punding*, que consiste em uma série de comportamentos repetitivos e sem propósito, como desmontar e montar aparelhos eletrônicos ou arrumar e desarrumar armários. Esse comportamento está mais associado ao uso crônico de levodopa. Por último, há a síndrome de desregulação dopaminérgica, que consiste em um comportamento aditivo em relação à levodopa, em que o paciente faz uso abusivo da medicação, sem apresentar benefício no controle dos sintomas motores. Uma parcela desses pacientes pode apresentar, ainda, pensamentos obsessivos.

A ocorrência desses sintomas situa-se ao redor de 6% entre os pacientes tratados, sendo o jogo patológico e a hipersexualidade os mais comuns. São condições subdiagnosticadas, pois apresentam início lento e insidioso. Além disso, os pacientes não associam esse comportamento com a DP, e os médicos não costumam perguntar especificamente sobre esses sintomas. Os fatores de risco associados são idade precoce do início da doença, uso de agonistas dopaminérgicos (sobretudo em altas doses) e história

Os pacientes com DP podem apresentar diversas alterações comportamentais, a mais comum é o descontrole de impulsos.

pregressa ou familiar de transtornos compulsivos ou depressão.

Bases biológicas

A fisiopatologia desses distúrbios está relacionada à desregulação dopaminérgica do estriado ventral e do *nucleus acumbens* e ao desequilíbrio dos estímulos tônico e fásico da dopamina, que se associam aos mecanismos de recompensa, motivação e antecipação.

A fisiopatologia desses transtornos está relacionada à desregulação dopaminérgica do estriado ventral e do *nucleus acumbens* e ao desequilíbrio dos estímulos tônico e fásico da dopamina, que se associam aos mecanismos de recompensa, motivação e antecipação. Em indivíduos com jogo patológico, foi demonstrado hiper-

metabolismo das vias dopaminérgicas entre o estriado ventral e as áreas pré-frontais, o que reforça a hipótese de uma estimulação dopaminérgica anormal nessas vias. Em pacientes com DP, a restauração do tônus dopaminérgico está longe de ser fisiológica, o que pode justificar esses sintomas geralmente associados a uma hiperatividade dopaminérgica. Acredita-se que o receptor D3 tenha participação na fisiopatologia desses fenômenos, já que os agonistas dopaminérgicos apresentam significativa afinidade por esse tipo de receptor, e o D3 apresenta alta concentração no estriado ventral.

O uso de antiparkinsonianos – agonistas dopaminérgicos para descontrolar impulsos e levodopa para *punding* e síndrome da desregulação dopaminérgica – é necessário, mas não suficiente, para o surgimento dessa condição. Parece haver uma interação entre esses medicamentos e o processo neurodegenerativo da doença, como se o estímulo dopaminérgico provocado pelas medicações provocasse uma ativação aberrante em um sistema degenerado. Entretanto, esse comportamento também foi observado em pa-

cientes usuários de agonistas dopaminérgicos que não apresentavam DP, como na síndrome das pernas inquietas, sugerindo que essa complicação deva-se mais à medicação em si do que ao processo neurodegenerativo.

Tratamento

O médico deve estar atento a esses sintomas, uma vez que podem ter consequências psicossociais prejudiciais para o paciente e seus familiares. Aconselhamento, educação e suporte ao cuidador devem fazer parte do manejo inicial dessas condições, visando à diminuição dos danos potenciais. Além disso, deve ser feita uma revisão cuidadosa das medicações utilizadas, atentando para associação temporal entre o início ou o aumento de determinada medicação e o surgimento dos sintomas. Em relação ao descontrole de impulsos, deve-se diminuir ou suspender o uso de agonistas e aumentar a dose de levodopa para melhorar o controle motor. Nos pacientes com síndrome de desregulação dopaminérgica, deve-se tentar diminuir a dose da levodopa e introduzir agonistas dopaminérgicos.

Outras opções de manejo incluem a tentativa de fármacos psicoativos, como clozapina e quetiapina, e mesmo o uso de antidepressivos, especialmente para aqueles pacientes com pensamentos obsessivos. Medicamentos antiandrogênicos podem ser considerados em casos de hipersexualidade. A cirurgia para implante de estimulador cerebral profundo pode promover benefício motor suficiente para permitir a diminuição dos fármacos dopaminérgicos e promover melhora dos sintomas compulsivos.

DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA

Quadro clínico

O déficit cognitivo costuma acompanhar a DP em toda a sua evolução. Por meio da avaliação neuropsicológica formal, um estudo

demonstrou frequência de 24% de disfunção executiva e déficit de memórias em pacientes com DP recém-diagnosticados (Quadro 21.4). Demência, segundo a definição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994), também é uma condição frequente entre esses pacientes, e sua prevalência situa-se ao redor de 30 a 60%, conforme a população estudada, a idade dos indivíduos e a gravidade da doença. Em um seguimento de 15 anos, apenas cerca de 15% dos pacientes estavam livres de declínio cognitivo, e 50% apresentavam quadro demencial. Na coorte de Sidnei, que acompanhou pacientes ao longo de 20 anos desde o diagnóstico, a prevalência de demência foi de 83% entre os sobreviventes, ressaltando a possível inevitabilidade desse quadro com a evolução da doença. Os fatores de risco para demência na DP são idade avançada, disfunção executiva precoce, alucinações visuais e gravidade dos sintomas motores.

A apresentação clínica nos pacientes com DP é típica de uma demência subcortical, em que há comprometimento preferencial e precoce do processamento do pensamento, da tomada de decisão, da atenção, da memória e da fluência verbal, bem como preservação relativa da linguagem e do comportamento social e alterações visuoespaciais e construcionais. A característica mais marcante da demência da DP é a disfunção executiva, que afeta habilidades de planejamento, organização de sequências e inovação. A memória também é afetada de maneira precoce, porém

de maneira menos intensa do que na doença de Alzheimer. Nesta, predomina um prejuízo no armazenamento da memória, enquanto, na DP, há prejuízo na evocação da memória. Outra característica é a presença frequente de alucinações visuais. Além da sintomatologia típica de quadros cognitivos, a demência na DP está associada a uma maior frequência de outros transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, apatia, psicose e agitação.

Bases biológicas

O mecanismo fisiopatológico da demência na DP confunde-se com o mecanismo geral de neurodegeneração (o mesmo que provoca a DP sem demência e a doença de Alzheimer), e alguns autores consideram que possa haver sobreposição entre os diagnósticos, sendo as apresentações clínicas das principais doenças neurodegenerativas expressões fenotípicas extremas de um espectro fisiopatológico comum. Sustentando esse ponto de vista, foi demonstra-

O mecanismo fisiopatológico da demência na DP confunde-se com o mecanismo geral de neurodegeneração (o mesmo que provoca a DP sem demência e a doença de Alzheimer), e alguns autores consideram que possa haver sobreposição entre os diagnósticos.

QUADRO 21.4

SINTOMAS COGNITIVOS E DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

- 10 a 20% dos pacientes desenvolvem demência
- A prevalência de demência é 6 a 12 vezes maior do que na população controlada pela idade
- Demência depende da idade e da duração da doença
- Predominam as disfunções do lobo frontal: prejuízo de planejamento, iniciação e monitoramento de tarefas, reconhecimento visuoespacial
- Quando considerados pacientes com mais de 10 anos de doença, quase 80%
- Antecedente de alucinação é um importante fator de risco para o desenvolvimento de demência

do que patologia amiloide, típica da doença de Alzheimer, é mais frequente entre pacientes com DP, e que aqueles com Alzheimer têm risco aumentado de desenvolver sinais parkinsonianos. A diferenciação entre demência da DP e demência com corpos de Lewy é baseada em critérios arbitrários determinados por consenso de especialistas. Na demência por corpos de Lewy, o surgimento de declínio cognitivo não deve ocorrer além de 12 meses após os sintomas parkinsonianos; do contrário, o paciente seria classificado como DP. A análise patológica do cérebro desses indivíduos mostra alterações essencialmente semelhantes entre essas duas últimas condições, com a diferença de que, na demência com corpos de Lewy, a neurodegeneração é mais grave, e a deposição desses corpos é disseminada no encéfalo desde a apresentação.

Estudos clinicopatológicos em pacientes com DP associam o grau de degeneração (da substância negra, do *locus ceruleus*, do núcleo basal de Meynert e do córtex em geral) e a presença de corpos de Lewy com disfunção cognitiva, evidenciando que o processo neurodegenerativo é o responsável pelo quadro demencial. Estudos que utilizaram marcadores de imuno-histoquímica para α -sinucleína demonstraram que a quantidade de corpos de Lewy no córtex e em regiões límbicas é o substrato patológico com melhor correlação com o diagnóstico de demência.

Tratamento

A identificação e o manejo dos quadros demenciais são importantes, pois esses quadros determinam maiores custos à família e ao sistema de saúde, maiores índices de mortalidade e de institucionalização, sobrecarga ao cuidador e piora significativa da qualidade de vida de pacientes e familiares. O manejo dos pacientes com essa condição inclui educação e aconselhamento à família, suporte ao cuidador e atenção multidisciplinar.

Inicialmente, deve-se prosseguir uma investigação para outras causas de de-

mência, como outras condições médicas, e assegurar-se de que não haja transtorno do humor sobreposto. Deve-se revisar os medicamentos em uso e eliminar os desnecessários, com a suspensão de benzodiazepínicos e outros sedativos, se possível; diminuir ou suspender os antiparkinsonianos na mesma ordem indicada para o manejo da psicose e da alucinação: anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, inibidores da COMT e agonistas dopaminérgicos; e dar preferência por manter monoterapia com as menores doses necessárias de levodopa.

Os estudos com o uso de anticolíneros no declínio cognitivo da DP devem ser interpretados com cautela, tendo em vista que os instrumentos utilizados foram primariamente desenvolvidos para aferir déficits cognitivos em pacientes com doença de Alzheimer. Tanto a rivastigmina quanto o donepezil foram testados em grandes estudos duplos-cegos, controlados por placebo, e demonstraram efeito positivo, embora pequeno, em comparação com controles. Essas medicações não foram associadas à piora dos sintomas parkinsonianos. O seguimento dos pacientes do estudo com a rivastigmina sugere que esse efeito positivo seja mantido. Até o momento, não há evidências que sustentem o uso dessas medicações no declínio cognitivo da DP, embora alguns especialistas acreditem haver benefício com base no fato de existir, nesses pacientes, um processo degenerativo em andamento que afete gravemente as vias colinérgicas.

Em resumo, uma vez diagnosticada demência em um paciente parkinsoniano, deve-se excluir e tratar depressão comórbida, bem como buscar condições que possam vir a provocar ou piorar disfunção cognitiva. Após o manejo não farmacológico, que inclui apoio ao cuidador e orientação à família, deve-se proceder à retirada de medicações que contribuam para o quadro e à eliminação gradual dos

Uma vez diagnosticada demência em um paciente parkinsoniano, deve-se excluir e tratar depressão comórbida.

agentes antiparkinsonianos, buscando o manejo com monoterapia com levodopa nas menores doses necessárias. Então, após discussão de custos, benefícios e efeitos adversos, deve ser considerada a introdução de anticolinesterásicos. Além disso, deve-se observar se as necessidades básicas de cuidados dos pacientes estão sendo satisfeitas e, em caso negativo, considerar a institucionalização.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; MARSH, L.; SCHRAG, A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 15, p. 2175-2186, 2009.
- ADLER, C. H. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 20, n. 11, p. S23-S29, 2005. Suplemento
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- BARONE, P. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 11, p. 1641-1649, 2009.
- CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurology*, v. 8, n. 5, p. 464-474, 2009.
- EVANS, A. H. et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 11, p. 1561-1570, 2009.
- FRANK, M. J. et al. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, v. 318, n. 5854, p. 1309-1312, 2007.
- GOETZ, C. G. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 25, n. 1, p. S104-S109, 2010. Suplemento.
- OLANOW, C. W.; STERN, M. B.; SETHI, K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, v. 72, n. 21, p. S1-S136, 2009. Suplemento.
- ZESIEWICZ, T. A. et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, v. 74, n. 11, p. 924-931, 2010.

Instruções – os números de páginas seguidos pelas letras:

- * **f**, indicam que o termo se refere a uma figura;
- * **q**, indicam que o termo se refere a um quadro;
- * **t**, indicam que o termo se refere a uma tabela.

A

Abordagem translacional (TDAH), 265-273
Acetilcolina, 46, 47
 síntese e degradação, 46f
Adeno-hipófise, 59-64
 eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal,
 59
 avaliação, 60
 teste de supressão da
 dexametasona, 60
 teste de estimulação do ACTH, 61
 teste de estimulação do CRH, 61
 medida da atividade basal do eixo
 HHA, 61
 eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóide
 (HHT), 61
 gonadotrofinas, 63
 hormônio do crescimento, 62
 hormônio luteinizante, 63
 prolactina (PRL), 62
Alteração (ões)
 de neurotransmissores (transtorno da
 alimentação), 250-254
 neuroendócrinas, 73-75
 alterações do córtex da adrenal, 74
 feocromocitoma, 75
 hipertireoidismo, 74
 hipotireoidismo, 74
 lesões no sistema nervoso central, 73
 paratireoides, 74
Aminoácidos neurotransmissores, 37-40
 GABA (ácido γ -aminobutírico), 39

 glicina, 39
 glutamato, 37
Amnésia, 113
 hipermnésia, 113
AN *ver* Anorexia Nervosa
Anorexia nervosa
 bases genéticas, 243-246
 genes estudados, 244, 245t
 catecolaminas, 244t
 neuropeptídeos e regulação da
 satisfação, 244, 245t
 outros genes candidatos, 245t
 serotonina, 244t
Ansiedade, 71, 72
 transtorno de estresse pós-traumático,
 71
Ansiolíticos, 151
Antidepressivos, 148-150
 bloqueio de receptores, 148t
 efeitos colaterais, 148t
Antipsicóticos, 146-148
Aprendizado
 associativos, 117
 reflexos condicionados, 114, 115
 não associativo
 habituação, 113, 114

B

Bases biológicas da memória, 111-125
 extinção, 115, 116
Bulimia nervosa
 bases genéticas, 246

C

- Catecolaminas, 40-43
 - adrenalina, 40
 - dopamina (DA), 40
 - noradrenalina (NE), 40
- Circuito
 - córtex orbitofrontal lateral-gânglios da base, 236f
 - córtex orbitofrontal medial-gânglios da base, 236f
 - do medo, 168f
 - talamocortical, 322f
- Cleptomania, 231, 232
- Comportamento
 - circuitos envolvidos, 32, 33
 - circuito córtico-talâmico-estriado-cortical, 32
 - circuitos corticocorticais, 32
- Comportamento incendiário patológico (piromania), 230, 231
- Comprar compulsivo (oniomania), 233
- Compulsão, 226
- Conceitos neurobiológicos e comportamentais em impulsividade
 - laboratório e clínica, 234, 235
 - bioquímica e neuropsicologia, 235-238
 - dopamina (DA), 238
 - noradrenalina (NE), 238
 - serotonina, 236-238
 - eletrofisiologia, 235
- Controle do apetite
 - fisiologia, 246-250
 - processamento central dos sinais de balanço energético, 249
 - sinais aferentes anorexigênicos, 247q
 - sinais aferentes orexigênicos, 247q
 - sistema aferente, 246
 - sistema eferente, 249

D

- DA *ver* Doença de Alzheimer
- Demência, 275-287
 - bases da terapêutica atual, 282-284
 - Doença de Alzheimer, 276-279
 - frontotemporal, 281, 282
 - perspectivas terapêuticas, 284, 285
 - por corpos de Lewy, 280, 281
 - vascular, 279, 280
 - critérios diagnósticos, 280q
- Dependência
 - de internet, 234
 - de jogos eletrônicos, 234
- Depressão, 69, 70
 - etiologia, 69
 - pós-parto, 298
 - tratamento, 70
- DFT *ver* Demência frontotemporal
- Distúrbios de sono, 302-309
 - apneia obstrutiva do sono, 304
 - distúrbios de ritmo, 306
 - Jet lag*, 306
 - síndrome da fase de sono adiantada, 307
 - síndrome da fase de sono atrasada, 307
 - distúrbios do movimento, 305
 - bruxismo, 306
 - síndrome das pernas inquietas, 306
 - síndrome dos movimentos periódicos de pernas, 305
 - efeitos comportamentais, 302-309
 - efeitos psiquiátricos, 302-309
 - insônias, 304
 - narcolepsia, 305
 - parassônias, 307
 - alucinações noturnas, 308
 - distúrbio comportamental do sono REM, 307
 - distúrbios do despertar, 307
 - pesadelos, 308
- DLB *ver* Demência por corpos de Lewy
- DNA
 - representação unidimensional, 88f
- Doença de Alzheimer, 72, 73, 276-279
 - condições clínicas, 279t
 - diagnóstico pré-clínico, 277
 - comprometimento cognitivo leve, 277
 - critérios diagnósticos, 278
- Doença de Parkinson, 329-340
 - alterações neuropsiquiátricas, 331q
 - ansiedade, 333, 334
 - bases biológicas, 334
 - quadro clínico, 333
 - tratamento, 334
 - comportamento compulsivo, 336, 337

- declínio cognitivo e demência, 337-339
 bases biológicas, 338
 quadro clínico, 337
 tratamento, 339
- demência, 338q
- depressão, 331-333, 331q
 bases biológicas, 332
 quadro clínico, 331
 tratamento, 332
- manifestações neuropsiquiátricas,
 329-340
- sintomas cognitivos, 338q
- sintomas psicóticos, 334-336, 334q
 bases biológicas, 335, 336
 quadro clínico, 334, 336
 tratamento, 335, 337
- Doença psiquiátrica
 alterações imunes, 81-84, 84t
- Doente, comportamento do, 80, 81
- DP *ver* Doença de Parkinson
- DPP *ver* Depressão Pós-Parto
- Drogas de abuso
 teste da autoadministração, 109f
- DV *ver* Demência vascular
- E**
- ECT *ver* Eletroconvulsoterapia
- Eletroconvulsoterapia, 155-163
 indicações, 155, 156, 156t
 interação entre medicamentos e, 161
 legislação atual, 156, 157
 prováveis mecanismos de ação, 157-161
 neurotrofinas, 159
 sistema neuroendócrino, 160
 sistemas de neurotransmissores, 158
 técnicas de uso, 161
 segurança, 156, 157
- Endofenótipos, 90-96
 ansiedade, 94
 depressão maior, 92
 esquizofrenia, 94
 interação genético-ambiental, 91
 transtorno bipolar, 93
- Epilepsia (s), 311-328
 aspectos genéticos, 324-326
 definições, 312
 ataque epiléptico ou crise epiléptica,
 312
 convulsão, 312
 crises focais, 312
 crises parciais, 312
 epilepsias adquiridas, 312
 epilepsias criptogênicas, 312
 epilepsias essenciais, 312
 epilepsias idiopáticas, 312
 epilepsias ou distúrbios epilépticos,
 312
 epilepsias primárias, 312
 epilepsias secundárias, 312
 epilepsias sintomáticas, 312
 perda da consciência, 312
 período ictal, 312
 período interictal, 312
 período pós-ictal, 312
 síndrome epiléptica, 312
- excitabilidade, 313
 e sincronia, 313-316
- generalizadas, 321-324
 circuito talamocortical, 321
 circuito talamocortical e descargas
 epilépticas do tipo
 “ponta-onda”, 324
 ritmos talamocorticais normais, 323
 neocórtex e epilepsias focais, 316, 317
 neurônios epilépticos, 315
 pesquisa translacional, 326, 327
 validade externa, 326
 validade interna, 326
- rede neural epiléptica, 315
- sincronia, 314
- sistema límbico e epilepsias focais,
 316, 317
 esclerose hipocampal, 317, 319
- Equilíbrio energético
 regulação neuroendócrina, 247f
- ERM *ver* Espectroscopia por ressonância
 magnética
- Esclerose hipocampal,
 causa, 317
 circuitos, 319
 consequência, 317
 neurônios epilépticos, 319
- Escoriação neurótica da pele (*skin picking*),
 233, 234
- Espectroscopia por ressonância magnética,
 208f
- Esquizofrenia, 73, 195-210
 curso deteriorativo, 202

- espectroscopia por ressonância magnética, 208f
- fatores ambientais, 197-199
- fatores de risco ambientais, 199t
- genes candidatos para, 198t
- genética, 196, 197
- hipótese de neurotransmissores, 199-201
- hipótese dopaminérgica, 199
- hipótese glutamatérgica, 200
- hipótese da hiperfunção glutamatérgica, 200
- hipótese da hipofunção glutamatérgica, 200
- hipótese do neurodesenvolvimento, 201
- neuroimagem, 203-207
- achados de, 203
- aspectos históricos, 203
- pesquisa translacional, 207-209
- projeção
- coronal de SPECT cerebral, 207f
- sagital de SPECT cerebral, 207f
- transversal de SPECT cerebral, 207f
- ressonância magnética estrutural, 204f
- risco de desenvolvimento ao longo da vida, 196t
- sintomas negativos, 202f
- Estabilizadores do humor, 150, 151
- Estresse, 64-69
- alterações comportamentais, 64
- alterações físicas, 64
- alterações no sistema nervoso central, 67
- conceito, 64
- crônico, 65
- desenvolvimento dos efeitos do estresse crônico, 65f
- efeitos sobre a memória, 68
- resposta ao, 65f
- G**
- Gânglios da base na DP
- diagrama esquemático, 330f
- Genética
- conceito, 87-90
- DNA (estrutura), 87
- transtornos psiquiátricos, 87-97
- GH *ver* Hormônio do crescimento
- Glândula adrenal, 60f
- H**
- Habituação
- aprendizado não associativo, 113, 114
- Hiperatividade induzida por anfetamina em ratos, 104f
- Hipermnésia, 113
- Hipocampo humano, 318f
- Hipotálamo, 55-57
- conexões do hipotálamo, 56
- sistema endócrino, 56
- Hipóteses de “rede neuronal epiléptica” associada, 320f
- Hormônio do crescimento, 62, 255
- Hormônio luteinizante, 63
- I**
- Impulsividade, 226
- Indolaminas, 43-46
- histamina, 45
- serotonina, 43
- Interações neuroimunoendócrinas, 78-80
- J**
- Jogo patológico (ludomania), 227-230
- JP *ver* Jogo Patológico
- L**
- LH *ver* Hormônio Luteinizante
- M**
- Mapeamento perfusional de SPECT cerebral, 131f
- Maturação cortical
- trajetória, 24f
- Medo condicionado, 116, 117
- Memória (s)
- armazenamento, 122
- bases biológicas, 111-125
- “brancos”, 123
- classificação por sua duração, 117, 118
- componentes emocionais, 121, 122
- consolidação, 118-121
- celular, 118
- de sistemas, 120
- de curta e longa duração
- sistemas moleculares, 124f

de procedimentos, 112, 113
 declarativas, 112, 113
 evocação, 122
 reconsolidação, 122, 123
 função, 111, 112
 labilização
 reconsolidação, 122, 123
 mecanismos moleculares da
 consolidação, 119q
 modulação da evocação, 123
 persistência, 123
priming, 113
 regulação emocional, 121, 122
 tipos de, 111, 112
 Modelos animais de
 ansiedade, 105-108
 caixa claro-escuro, 106
 esquiva discriminativa no labirinto em
 cruz elevada, 106
 labirinto em cruz elevada, 106
 resposta defensiva de congelamento,
 108
 teste do odor de gato, 108
 dependência química, 108, 109
 autoadministração de drogas de
 abuso, 109
 discriminação de drogas, 109
 preferência condicionada por lugar,
 109
 sensibilização comportamental, 108
 depressão, 101-103
 estresse crônico variado, 101
 privação maternal, 102
 teste do nado forçado, 102
 esquizofrenia, 99-101
 efeito da administração crônica de
 clozapina, 101f
 modelo animal dopaminérgico, 99
 modelo animal glutamatérgico, 100
 mania, 103-105
 induzida por anfetamina, 104
 induzida por ouabaína, 105
 transtornos psiquiátricos, 99-110
 Moduladores do sono, 151, 152

N

Neuroanatomia, 21-142
 comportamental, 23-34
 funcional, 23-34

Neurodesenvolvimento, 23-25
 Neurofisiologia, 35-54
 Neuro-hipófise, 57-59
 Neuroimagem
 em psiquiatria, 127-141
 aplicações clínicas, 138
 neuroimagem funcional, 130-138
 ressonância magnética estrutural,
 128-130
 tomografia computadorizada,
 127, 128
 funcional, 130-138
 análise de imagens de ressonância
 magnética PET, 137
 análise de imagens de ressonância
 magnética SPECT, 137
 espectroscopia por ressonância
 magnética, 134
 imageamento neuroquímico por
 meio de técnicas de
 radioisótopos, 136
 ressonância magnética, 133
 técnicas de medicina nuclear, 130
 vista axial, 134f
 vista coronal, 134f
 vista sagital, 134f
 transtornos psiquiátricos, 33, 34
 Neurolépticos, 146-148
 Neurolépticos *ver também* antipsicóticos
 Neurônio
 epiléptico
 associação, 320f
 talâmico, 323f
 Neuropeptídeos, 49-53
 Neuropeptídeos *ver também* Peptídeos
 Neuroquímica, 35-54
 Neurotransmissores e vias, 28-32
 acetilcolina, 28
 circuitos da acetilcolina, 28
 circuitos histamínicos, 28
 dopamina (DA), 28
 GABA (ácido γ -aminobutírico), 32
 glutamato, 32
 histamina, 28
 noradrenalina (NE), 28
 serotonina, 28
 vias dopaminérgicas, 28
 vias noradrenérgicas, 28
 vias serotoninérgicas, 28

O

Oscilação talamocortical, 325f

P

Peptídeos, 49

PET cerebral, 132f

Plano

- axial do volume adquirido, 139f
- coronal do volume adquirido, 139f
- sagital do volume adquirido, 139f

Polissonografia

- variáveis mensuradas, 290q
- densidade do sono REM, 290q
- eficiência do sono, 290q
- latência do sono REM, 290q
- latência para o sono, 290q
- microdespertares, 290q
- tempo de registro, 290q
- tempo total do sono, 290q

Priming (memória), 113

Projeções

- colinérgicas, 30f, 31f
- dopaminérgicas, 29f
- histaminérgicas, 31f
- noradrenérgicas, 29f
- serotonérgicas, 30f

Psicofarmacologia, 145-153

- ansiolíticos, 151
- antipsicóticos, 146-148
- estabilizadores do humor, 150, 151
- moduladores do sono, 151, 152
- neurolépticos, 146-148
- perspectivas futuras, 152, 153

Psiconeuroendocrinologia, 55-76

Psiconeuroimunologia, 77-85

Psiquiatria, neuroimagem em,
127-141

R

Receptores Wnt

- via intracelular canônica, 190f

Reflexos condicionados

- aprendizados associativos,
114, 115

Regulação hipotalâmica do sistema
endócrino, 57q

Ressonância magnética, 129f
alinhamento, 132f

corte axial, 129f

corte coronal, 129f

estrutural, 128-130

RNA traduzido em proteína, 89f

S

SAOS *ver* Síndrome da Apneia Obstrutiva
do Sono, 304

Sinais aferentes

- anorexigênicos, 247q
- orexigênicos, 247q

Sinapse

- elétrica, 35
- química, 35, 36f

Síndrome da apneia obstrutiva do sono,
304

Síntese

- da serotonina, 44f
- das catecolaminas, 41f

Sistema (s)

- dopaminérgico, 238
- imune
 - fisiologia, 77, 78
- purinérgico, 48
- neurotransmissores
 - doenças neurológicas e psiquiátricas,
50-52q

Sistema nervoso

- critérios de classificação, 23
 - anatômicos, 23
 - comportamental, 23
 - embriológicos, 23
 - segmentação ou metameria, 23

Sistema nervoso central

- componentes, 25-28
 - lobo da ínsula, 27
 - lobos frontais, 25
 - lobos occipitais, 26
 - lobos parietais, 26
 - lobos temporais, 26
 - sistema límbico, 27
 - amígdala, 27
 - giro do cíngulo, 28
 - hipocampo, 27
 - hipotálamo, 28

SNC *ver* Sistema Nervoso Central

Sono, 289-310
aspectos gerais, 289, 290

bidirecionalidade entre distúrbios de sono e transtornos psiquiátricos, 296f

condições psiquiátricas, 289-310

consequências psicocomportamentais, 308, 309

dias atuais, 294, 295

distúrbios, 302-309

estrutura, 290-292

- estágio 1, 291
- estágio 2, 292
- estágio 3 e 4, 292
- sono REM, 292
- vigília ou estágio 0, 291

funções, 294q

neurotransmissores, 292

principais distúrbios, 303q

- distúrbios do movimento, 303q
- distúrbios do ritmo circadiano, 303q
- distúrbios respiratórios, 303q
- hipersonias de origem central, 303q
- insônias, 303q
- parassonias, 303q
- sintomas isolados, 303q

principais neurotransmissores e suas funções, 294q

privação, 308, 309

- e parâmetros
 - cognitivo-comportamentais, 308
- e restrição, 309
- e transtornos psiquiátricos, 309

restrição, 308, 309

sono-vigília

- hipnograma, 291f
- registro eletroencefalográfico, 293f

transtornos psiquiátricos, 295

- efeitos, 296
- esquizofrenia, 301
- transtorno da alimentação, 302
 - anorexia nervosa, 302
 - bulimia nervosa, 302
- transtorno da personalidade, 300
- transtorno da personalidade antissocial, 300
- transtorno da personalidade borderline, 301
- transtorno de ansiedade, 299
- fobia social, 300

- transtorno de ansiedade generalizada, 299
- transtorno de estresse pós-traumático, 299
- transtorno de pânico, 299
- transtorno
 - obsessivo-compulsivo, 300
- transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, 301
- transtornos do humor, 297
 - ciclotimia, 298
 - depressão pós-parto, 298
 - distímia, 297
 - transtorno afetivo sazonal, 298
 - transtorno bipolar, 297
 - transtorno depressivo maior, 297

T

TAG *ver* Transtorno de Ansiedade Generalizada

TAs *ver* Transtorno da Alimentação

TDAH *ver* Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade

TDM *ver* Transtorno Depressivo Maior

TEPT *ver* Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Terapias biológicas, 143-164

Teste do labirinto em cruz elevada, 107

Teste do nado forçado, 103f

- efeito da administração aguda e crônica dos antidepressivos, 103f

TOC *ver* Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Tomografia computadorizada, 127, 128

TP *ver* Transtorno do Pânico

TPAS *ver* Transtorno da Personalidade Antissocial

TPB *ver* Transtorno da Personalidade Borderline

Transtorno alimentar, 255

- alterações de neuroimagem, 255-257
- distorção de imagem corporal, 256
- estudos com tomografia por emissão de pósitrons, 256
- ínsula, 256
- neurocircuito nos transtornos da alimentação, 255
- alterações do sono, 257

- alterações endócrinas, 254-255
 - eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, 255
 - eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, 254
 - eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóide, 255
 - hormônio do crescimento, 255
 - insulina, 255
- Transtorno da alimentação, 70, 71, 241-260
- alteração neuroendocrinológicas fase sintomática, 250q
- alteração de neurotransmissores, 250-254
 - distúrbios de neuromoduladores, 252
 - colecistoquinina, 253
 - hormônio liberador de corticotrofina, 252
 - leptina, 254
 - neuropeptídeo Y, 253
 - peptídeo YY, 253
 - peptídeos opióides, 253
 - vasopressina, 254
 - distúrbios de neurotransmissores monoaminérgicos, 251
 - dopamina (DA), 252
 - noradrenalina (NE), 251
 - serotonina, 251
- anorexia nervosa, 70
- bases genéticas da anorexia nervosa, 243-246
- bases genéticas da bulimia nervosa, 246
- bulimia, 71
- epidemiologia, 242
- fase sintomática, 250q
- fisiologia do controle do apetite, 246-250
- histórico, 241, 242
- prognóstico, 243
- quadro clínico, 242, 243
- Transtorno da personalidade antissocial, 300
- Transtorno da personalidade borderline, 301
- Transtorno de ansiedade generalizada, 171-173
 - genética, 172
 - neuroimagem, 171
 - neurotransmissores, 171
 - e tratamento, 172
 - nos desafios farmacológicos, 172
 - sistemas neuroendócrinos, 171
- Transtorno de ansiedade social, 175-177
 - estudos neuroendócrinos, 176
 - genética, 177
 - neuroimagem, 175
 - neurotransmissores e tratamento, 176
- Transtorno de estresse pós-traumático, 173-175
 - genética, 175
 - modelo neuroanatômico, 173
 - neuroimagem, 173
 - neurotransmissores e tratamento, 174
 - sistemas neuroendócrinos, 174
- Transtorno depressivo maior, 297
- Transtorno do pânico, 167-171
 - genética, 170
 - modelo neuroanatômico, 167
 - neuroimagem, 168
 - neurotransmissores e tratamento, 170
 - nos desafios farmacológicos, 170
 - sistemas neuroendócrinos, 169
- Transtorno explosivo intermitente, 232, 233
- Transtorno obsessivo-compulsivo, 177
 - genética, 179
 - modelo neuroanatômico, 177
 - neuroimagem, 176
 - neurotransmissores, 178, 179
 - sistemas neuroendócrinos, 178
- Transtornos de ansiedade, 167-181
- Transtornos de controle dos impulsos
 - estudos de comorbidades, 228q
- Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, 261-274
 - abordagem translacional, 265-273
 - biomarcadores, 268
 - modelos animais, 266
 - modelos *in vivo*, 272
 - neurofarmacologia, 270
 - aspectos biológicos, 261-265, 265q
 - aspectos de neuroimagem estrutural e funcional, 265q
 - aspectos genéticos, 265q

- aspectos neurobiológicos, 265q
- evidências de neuroimagem, 263
- evidências de neuropsicologia, 262
- evidências genéticas, 264
- evidências neurobiológicas, 262
- Transtornos do controle dos impulsos, 225-240
 - classificação, 227q
 - cleptomania, 227q
 - jogo patológico, 227q
 - piromania, 227q
 - transtorno explosivo intermitente, 227q
 - transtorno do controle dos impulsos sem outra especificação, 227q
 - tricolomania, 227q
 - classificação diagnóstica, 226, 227
 - cleptomania, 231, 232
 - comportamento incendiário patológico (piromania), 230, 231
 - comprar compulsivo (oniomania), 233
 - compulsão, 226
 - crises catatímicas, 225
 - transtorno explosivo intermitente, 225
 - dependência de internet, 234
 - dependência de jogos eletrônicos, 234
 - escoriação neurótica da pele (*skin picking*), 233, 234
 - impulsividade, 226
 - jogo patológico (ludomania), 227-230
 - neuroses impulsivas 225
 - cleptomania, 225
 - comprar compulsivo, 225
 - escoriação neurótica, 225
 - piromania, 225
 - tricotilomania, 225
 - personalidade psicopática, 226
 - perversões ou desvio sexuais
 - impulsivos, 225
 - parafilias, 225
 - síndromes orgânicas, 225
 - transtorno explosivo intermitente, 232, 233
 - transtorno neurótico do caráter, 226
 - tricotilomania, 232
- Transtornos do humor, 183-193, 184f
 - aspectos clínicos, 183, 184
 - genética, 184-186
 - interações neuroimunoendócrinas, 79f
 - neurotransmissores, 186, 187
 - vias de sinalização intracelular, 187-191
 - via da adenilato ciclase, 188
 - via da Wnt, 189
 - via da tirosina quinase, 190
 - via de guanilato ciclase, 189
 - via de sinalização induzida por cálcio, 189
 - via do fosfoinositídeo, 189
- Transtornos psiquiátricos, 73, 165-340
 - demências, 275-287
 - doença de Parkinson, 329-340
 - epilepsias, 311-328
 - esquizofrenia, 195-210
 - genética, 87-97
 - transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, 261-274
 - transtornos da alimentação, 241-260
 - transtornos de ansiedade, 167-181
 - transtornos do controle dos impulsos, 225-240
 - transtornos do humor, 183-193
 - transtornos do sono, 289-310
 - transtornos relacionados ao uso de substâncias, 211-223
- Transtornos relacionados ao uso de substâncias, 211-223
 - álcool, 214-218
 - abstinência de álcool, 215
 - perspectivas terapêuticas para o tratamento da dependência de, 216
 - dissulfiram, 216
 - naltrexona, 216
 - acamprosato, 217
 - topiramato, 217
 - ondansetrona, 218
 - bacófleno, 218
 - cocaína, 220-222
 - dependência, 221
 - tratamento, 221
 - dissulfiram, 221
 - modafinila, 221
 - topiramato, 222
 - vacina, 222

- epidemiologia, 211, 212
 - maconha, 220
 - tratamento farmacológico para dependência de, 220
 - neurofisiologia, 212-214
 - desenvolvimento da dependência de substâncias, 212
 - manutenção da dependência, 213
 - tabaco, 218-220
 - bupropiona, 219
 - nortriptilina, 220
 - reposição de nicotina, 219
 - vareniclina, 219
 - Tricotilomania, 232
 - TrK (tipos), 191f
- ▼
- Vias serotoninérgicas, 237f
 - Visão sagital da SPECT cerebral, 131f

Flávio Kapczinski

João Quevedo

Iván Izquierdo

& colaboradores

bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos chega à sua terceira edição acompanhando os mais recentes avanços no entendimento da fisiopatologia dos transtornos mentais. Baseada na pesquisa translacional – daí o subtítulo *Uma abordagem translacional* –, esta edição busca identificar relações entre os achados das ciências básicas e a clínica psiquiátrica.

Mantendo, em parte, a estrutura original das edições anteriores, este livro reúne alguns dos mais proeminentes grupos de pesquisa brasileiros na área, a fim de contemplar os principais transtornos mentais e quadros neurológicos de interesse para a psiquiatria.

“Bons livros mantêm seu lugar no ensino e na educação médica continuada por permitirem uma visão longitudinal, coordenada, crítica e didática de um conjunto de assuntos inter-relacionados... Este livro faz isso por meio de textos bem elaborados, objetivos, precisos, relevantes, confiáveis e atualizados.”

—**Valentim Gentil**

*Professor Titular de Psiquiatria,
Faculdade de Medicina*

PSIQUIATRIA

ISBN 978-85-363-2670-2



9 788536 326702



www.grupoa.com.br

grupo 
Conhecimento que transforma.