

# Ciências neurais

## 1.1 Introdução

O cérebro humano é responsável por nossos processos cognitivos, emoções e comportamentos – ou seja, tudo o que pensamos, sentimos e fazemos. Embora o desenvolvimento inicial e o funcionamento do cérebro adulto sejam moldados por inúmeros fatores (p. ex., epigenéticos, ambientais e experiências psicossociais), ele é o integrador final dessas influências. Apesar dos muitos avanços nas ciências neurais ao longo das últimas décadas, incluindo a “década do cérebro”, nos anos de 1990, e da ampla aceitação do cérebro como substrato biológico para funções mentais normais e anormais, não houve um avanço transformacional verdadeiro no tratamento de transtornos mentais por mais de meio século. A razão mais óbvia para a ausência de mais progresso é a profunda complexidade do cérebro humano. Uma razão talvez menos óbvia é a prática atual do diagnóstico psiquiátrico, que, para a maioria dos médicos, é fundamentado em sistemas de classificação baseados em síndromes. O objetivo deste capítulo é introduzir as seções de ciências neurais, que descrevem a anatomia e o funcionamento do cérebro humano, e, então, discutir como uma evolução de pensamento na direção de um sistema diagnóstico para as doenças mentais baseado no cérebro e em fatores biológicos poderia facilitar nossos esforços para avançar a pesquisa sobre esse órgão, a fim de desenvolver melhores tratamentos e aprimorar o cuidado do paciente. Em outras áreas da medicina, o diagnóstico é baseado em sinais e sintomas físicos, em uma história médica e em resultados de exames laboratoriais e radiológicos. Na psiquiatria, um diagnóstico é apoiado primariamente na impressão do médico a respeito da interpretação do paciente de seus pensamentos e sentimentos. Os sintomas do paciente são, então, cruzados com as referências de um manual diagnóstico ou de classificação (p. ex., Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [DSM-5], Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde [CID]) contendo centenas de possíveis síndromes, e um ou mais diagnósticos são aplicados ao paciente em particular. Esses sistemas de classificação-padrão representam melhorias significativas na confiabilidade em relação aos sistemas diagnósticos anteriores, mas há pouca razão para acreditar que essas categorias diagnósticas sejam válidas, no sentido de que elas representam entidades separadas, biologicamente distintas. Embora um paciente sem sintomas ou queixas possa ser diagnosticado com diabetes, câncer ou hipertensão com base em exames de sangue, raios X ou sinais vitais, um paciente sem sintomas não pode ser diagnosticado com esquizofrenia, por exemplo, porque não há atualmente avaliações independentes, objetivas, reconhecidas. Os objetivos de médicos e de pesquisadores são reduzir o sofrimento humano aumentando nossa compreensão das doenças, desenvolver novos tratamentos para prevenir ou curar doenças e cuidar dos pacientes da melhor maneira possível. Se o cérebro é o órgão de foco para doenças mentais, então pode ser o momento de sermos mais ambiciosos e construirmos a classificação de pacientes com doenças mentais diretamente a partir de nosso entendimento de biologia, em vez de apenas pela avaliação dos sintomas de um paciente.

## O CÉREBRO HUMANO

Cada uma das próximas seções sobre ciências neurais trata de uma área da biologia cerebral. Cada uma dessas áreas poderia ser relevante para a fisiopatologia e o tratamento de doenças mentais. Embora a complexidade do cérebro humano seja assustadora comparada com outros órgãos do corpo, o progresso só é possível se abordarmos essa complexidade de forma consistente, metódica e corajosa. As células neuronais e gliais do cérebro humano são organizadas de uma maneira característica, que tem sido esclarecida cada vez mais por meio de técnicas neuroanatômicas modernas. Além disso, nosso conhecimento do desenvolvimento cerebral humano normal tornou-se mais robusto na última década. O cérebro humano claramente evoluiu do cérebro de espécies animais inferiores, permitindo que inferências sejam

feitas sobre o cérebro humano a partir de estudos com animais. Os neurônios se comunicam entre si por intermédio de substâncias químicas e neurotransmissão elétrica. Os principais neurotransmissores são as monoaminas, os aminoácidos e os neuropeptídeos. Outros mensageiros químicos incluem fatores neurotróficos e uma série de outras moléculas, como o óxido nítrico. A neurotransmissão elétrica ocorre por uma ampla variedade de canais iônicos. Sinais químicos e elétricos recebidos por um neurônio subsequentemente iniciam vários caminhos moleculares dentro de outros neurônios que regulam a biologia e a função de neurônios individuais, incluindo a expressão de genes individuais e a produção de proteínas. Além do sistema nervoso central (SNC), o corpo humano contém dois outros sistemas que têm redes de comunicação internas complexas: o sistema endócrino e o sistema imune. O reconhecimento de que esses três sistemas se comunicam entre si deu origem ao campo da psiconeuroendocrinologia e da psiconeuroimunologia. Outra propriedade compartilhada pelo SNC, pelo sistema endócrino e pelo sistema imune são as alterações regulares que eles sofrem com o passar do tempo (p. ex., diariamente, mensalmente), que é a base da área da cronobiologia.

## **A PSIQUIATRIA E O CÉREBRO HUMANO**

Na primeira metade do século XX, os avanços na psiquiatria psicodinâmica, bem como na psiquiatria social e epidemiológica, levaram a uma separação entre a pesquisa psiquiátrica e o estudo do cérebro humano. A partir da década de 1950, a apreciação da eficácia dos medicamentos no tratamento de transtornos mentais e 2 Compêndio de Psiquiatria os efeitos mentais de drogas ilícitas estabeleceram uma visão biológica da doença mental, que já havia sido semeada pela introdução da eletroconvulsoterapia (ECT) e pela descrição de James Papez do circuito límbico, na década de 1930. Essa visão biológica foi reforçada, ainda, pelo desenvolvimento de técnicas de imagem cerebral que ajudaram a revelar como o cérebro se comporta em condições normais e anormais. Durante esse período, incontáveis descobertas foram feitas na pesquisa da ciência neural básica usando técnicas experimentais para avaliar o desenvolvimento, a estrutura, a biologia e o funcionamento do SNC dos seres humanos e dos animais.

## **Psicofarmacologia**

A eficácia dos medicamentos no tratamento de doenças mentais tem sido um aspecto importante do último meio século de prática psiquiátrica. As primeiras cinco edições deste Compêndio dividiam o tratamento psicofarmacológico em quatro capítulos sobre medicamentos antipsicóticos, antidepressivos, anti ansiedade e estabilizadores do humor. Essa divisão de medicamentos psiquiátricos em quatro classes é menos válida agora do que era no passado pelas seguintes razões: (1) muitos medicamentos de uma classe são usados para tratar transtornos antes atribuídos a outra classe; (2) medicamentos de todas as quatro categorias são usados para tratar transtornos não tratáveis anteriormente por medicamentos (p. ex., transtornos alimentares, transtorno de pânico e transtornos do controle de impulsos); e (3) medicamentos como clonidina, propranolol e verapamil podem tratar de maneira eficaz uma variedade de transtornos psiquiátricos e não se enquadrar na classificação de medicamentos mencionada. A motivação principal para essa mudança foi que a variedade e a aplicação dos tratamentos medicamentosos não se ajustam mais com clareza a uma divisão dos transtornos em psicose, depressão, ansiedade e mania. Em outras palavras, as aplicações clínicas dos tratamentos de base biológica não se alinhavam perfeitamente com nosso sistema diagnóstico baseado em síndromes. Uma implicação possível dessa observação seria que a resposta medicamentosa poderia ser um melhor indicador de disfunção cerebral biológica subjacente do que qualquer grupo particular de sintomas. Por exemplo, embora o DSM-5 diferencie transtorno depressivo maior de transtorno de ansiedade generalizada, a maioria dos médicos está ciente de que, na prática clínica, estes são, com frequência, sintomas e condições sobrepostas. Além disso, os mesmos medicamentos são usados para tratar ambas as condições. Os

modelos animais que são usados para identificar novos tratamentos medicamentosos também podem ter afetado nossa capacidade de avançar a pesquisa e o tratamento. Muitas classes maiores de medicamentos psiquiátricos foram descobertas de modo acidental. De forma específica, os medicamentos foram desenvolvidos originalmente para indicações não psiquiátricas, mas médicos e pesquisadores observadores perceberam que os sintomas psiquiátricos melhoraram em alguns pacientes, o que levou a um estudo mais focalizado desses fármacos em pacientes psiquiátricos. A disponibilidade dessas substâncias eficazes, incluindo antidepressivos e antipsicóticos monoaminérgicos, levou ao desenvolvimento de modelos animais que podiam detectar os efeitos desses medicamentos (p. ex., os antidepressivos tricíclicos aumentam o tempo que os camundongos levam tentando encontrar uma plataforma submersa em um teste de “natação forçada”). Esses modelos animais foram, então, usados para avaliar novos compostos na tentativa de identificar medicamentos que fossem ativos nesses mesmos modelos. O risco potencial dessa estratégia global é que esses modelos animais são meramente um método para detectar um determinado mecanismo de ação molecular (p. ex., aumentar a concentração de serotonina), em vez de um modelo para um análogo comportamental verdadeiro de uma doença mental humana (p. ex., comportamento de desespero em um paciente deprimido).

### **Endofenótipos**

Um possível paralelo relacionado ao diagnóstico com a forma como este compêndio separou as quatro classes de medicamentos psicotrópicos em aproximadamente 30 categorias diferentes é o tópico de endofenótipos em pacientes psiquiátricos. Um endofenótipo é um fenótipo interno, que é um conjunto de características objetivas de um indivíduo que não são visíveis a olho nu. Visto que existem tantos passos e variáveis que separam um determinado conjunto de genes do funcionamento final de um cérebro humano inteiro, pode ser mais fácil considerar avaliações intermediárias como os endofenótipos. Essa hipótese é baseada no pressuposto de que o número de genes envolvidos em um endofenótipo poderia ser menor do que o número de genes envolvidos na causação do que conceituamos como uma doença. A natureza de um endofenótipo, como é considerado na psiquiatria, é biologicamente definida com base em dados neuropsicológicos, cognitivos, neurofisiológicos, neuroanatômicos, bioquímicos e de imagem cerebral. Tal endofenótipo, por exemplo, poderia incluir comprometimentos cognitivos específicos como apenas um de seus aspectos medidos de forma objetiva. Esse endofenótipo não se limitaria a pacientes com um diagnóstico de esquizofrenia porque também poderia ser encontrado em alguns pacientes com depressão ou transtorno bipolar. O papel potencial de um endofenótipo pode ser ainda mais esclarecido afirmando-se que ele não é. Um endofenótipo não é um sintoma e não é um marcador diagnóstico. Uma classificação com base na presença ou ausência de um ou mais endofenótipos seria com base em medidas biológicas e neuropsicológicas objetivas com relações específicas com os genes e a função cerebral. Uma classificação fundamentada em endofenótipos também poderia ser uma abordagem produtiva ao desenvolvimento de modelos animais mais relevantes de doenças mentais e, portanto, ao desenvolvimento de novos tratamentos.

### **A PSIQUIATRIA E O GENOMA HUMANO**

Talvez 70 a 80% dos 25 mil genes humanos sejam expressos no cérebro, e uma vez que a maioria dos genes codifica para mais de uma proteína, pode haver 100 mil proteínas diferentes no cérebro. Talvez 10 mil destas sejam proteínas conhecidas com funções mais ou menos identificadas, e não mais de 100 destas são os alvos para os medicamentos psicoterapêuticos existentes. O estudo de famílias com o uso de métodos genéticos da população ao longo dos últimos 50 anos apoiou de maneira consistente um componente genético hereditário para os transtornos mentais. Técnicas mais recentes na biologia molecular revelaram que regiões cromossômicas e genes específicos estão associados com determinados diagnósticos. Uma aplicação potencialmente poderosa dessas técnicas tem sido no estudo de modelos

transgênicos de comportamento em animais. Esses modelos transgênicos podem nos ajudar a entender os efeitos de genes individuais e descobrir alvos moleculares completamente novos para o desenvolvimento de medicamentos. Pode ser uma resposta natural resistir a explicações genéticas “simples” para as características humanas. Contudo, a pesquisa sobre os seres humanos em geral tem revelado que cerca de 40 a 70% dos aspectos de cognição, temperamento e personalidade são atribuíveis a fatores genéticos. Visto serem essas as próprias esferas afetadas em pacientes mentalmente doentes, não seria surpreendente descobrir um nível de influência genética semelhante sobre a doença mental, em especial se fôssemos capazes de avaliar esse impacto em um nível mais distinto, tal como com os endofenótipos.

**Genes individuais e transtornos mentais** Vários tipos de dados e observações sugerem a probabilidade de que qualquer gene individual tenha apenas um efeito modesto sobre o desenvolvimento de um transtorno mental e que, quando está presente em um indivíduo, um transtorno mental representa os efeitos de múltiplos genes, teoricamente na ordem de 5 a 10 genes. Essa hipótese também é apoiada por nosso fracasso em encontrar genes individuais com efeitos maiores nas doenças mentais. Entretanto, alguns pesquisadores ainda consideram possível que esses genes sejam identificados. “Natureza” e “criação” dentro do SNC Em 1977, George Engel, na Universidade de Rochester, publicou um ensaio que articulava o modelo biopsicossocial de doença, que enfatizava uma abordagem integrada a comportamento e doença humanos. O sistema biológico se refere aos substratos anatômicos, estruturais e moleculares de doença; o sistema psicológico se refere aos efeitos de fatores psicodinâmicos; e o sistema social examina as influências culturais, ambientais e familiares. Engel postulava que cada sistema afeta e é afetado pelos outros. A observação de que uma porcentagem significativa de gêmeos idênticos é discordante para esquizofrenia é um exemplo do tipo de dados que apoiam o entendimento de que há muitas interações significativas entre o genoma e o ambiente (i.e., a base biológica do conceito biopsicossocial). Estudos com animais também demonstraram que muitos fatores – incluindo atividade, estresse, exposição a drogas e toxinas ambientais – podem regular a expressão de genes e o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Transtornos mentais refletem anormalidades nos circuitos neurais e na regulação sináptica Embora os genes levem à produção de proteínas, o funcionamento real do cérebro precisa ser entendido no nível da regulação de caminhos complexos de neurotransmissão e de redes neuronais dentro de e entre regiões cerebrais. Em outras palavras, o efeito cascata de genes anormais são modificações entre atributos distintos, como projeções axonais, integridade sináptica e etapas específicas da comunicação molecular intraneuronal. Por que não um sistema diagnóstico de base genética? Alguns pesquisadores propuseram mudar a psiquiatria para um sistema diagnóstico todo baseado na genética. Essa sugestão, entretanto, parece prematura com base na complexidade dos fatores genéticos provavelmente envolvidos nos transtornos psiquiátricos, na ausência atual de dados suficientes para fazer essas associações genéticas e na importância de influências epigenéticas e ambientais sobre os desfechos comportamentais finais resultantes da informação genética de um indivíduo.

**LIÇÕES DA NEUROLOGIA** Neurologistas clínicos e pesquisadores parecem ter sido capazes de pensar mais claramente do que os psiquiatras sobre suas doenças de interesse e suas causas, talvez porque os sintomas sejam, em geral, não comportamentais. Os neurologistas têm diagnósticos diferenciais e escolhas de tratamento com base biológica. Essa clareza da abordagem ajudou a alcançar avanços significativos na neurologia nas duas últimas décadas, como, por exemplo, o esclarecimento das anormalidades da proteína precursora de amiloide em alguns pacientes com doença de Alzheimer, a presença de mutações da repetição trinucleotídica na doença de Huntington e na ataxia espinocerebelar e a apreciação de alfa-sinucleinopatias, como doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy. A separação continuada entre a psiquiatria e a neurologia é, em si, um potencial

impedimento ao bom tratamento do paciente e à pesquisa. Muitos transtornos neurológicos têm sintomas psiquiátricos (p. ex., depressão em pacientes após um AVC ou com esclerose múltipla ou doença de Parkinson), e vários dos transtornos psiquiátricos mais graves foram associados com sintomas neurológicos (p. ex., transtorno dos movimentos na esquizofrenia). Isso não é surpresa, dado que o cérebro é o órgão compartilhado por doenças psiquiátricas e neurológicas, e a divisão entre essas duas áreas de doença é arbitrária. Por exemplo, pacientes com doença de Huntington têm um risco muito maior para uma ampla variedade de sintomas e síndromes psiquiátricas e, portanto, para muitos diagnósticos diferentes do DSM-5. Visto saber que a doença de Huntington é um transtorno genético dominante autossômico, a observação de que ela pode se manifestar com tantos diagnósticos do DSM-5 diferentes não indica uma distinção biológica muito forte entre as categorias existentes no DSM-5.

**EXEMPLOS DE COMPORTAMENTOS HUMANOS COMPLEXOS** O objetivo de entender o cérebro humano e seu funcionamento normal e anormal é realmente uma das últimas fronteiras para os seres humanos explorarem. Tentar explicar por que um determinado indivíduo é do jeito que é, ou o que causa esquizofrenia, por exemplo, continuará sendo um desafio muito grande por algumas décadas. É mais acessível considerar aspectos mais distintos do comportamento humano. O papel dos compêndios não é estabelecer políticas ou escrever manuais diagnósticos, mas compartilhar conhecimento, gerar ideias e encorajar inovação. Os autores acreditam, entretanto, que é hora de colher os insights de décadas de pesquisas do cérebro, clínicas e da ciência neural e construir a classificação de doenças mentais sobre os princípios fundamentais da biologia e da medicina. Independentemente dos sistemas diagnósticos oficiais, porém, os médicos e os pesquisadores devem ter pleno entendimento do componente biológico do modelo biopsicossocial e não deixar que a pesquisa e o cuidado do paciente sofram devido a um sistema diagnóstico que não é fundamentado em princípios biológicos.

**REFERÊNCIAS** Agit Y, Buzsaki G, Diamond DM, Frackowiak R, Giedd J. How can drug discovery for psychiatric disorders be improved? *Nat Rev.* 2007;6:189. Cacioppo JT, Decety J. Social neuroscience: Challenges and opportunities in the study of complex behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1224:162. Gould TD, Gottesman II. Commentary: Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav.* 2006;5:113. Grebb JA, Carlsson A. Introduction and considerations for a brain-based diagnostic system in psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Hoef F, McCandliss BD, Black JM, Gantman A, Zakerani N, Hulme C, Lyytinen H, Whitfield-Gabrieli S, Glover GH, Reiss AL, Gabrieli JDE. Neural systems predicting long-term outcome in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:361. Krummenacher P, Mohr C, Haker H, Brugger P. Dopamine, paranormal belief, and the detection of meaningful stimuli. *J Cogn Neurosci.* 2010;22:1670. Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T, Kaufmann J, Bodammer N, Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci.* 2014;15:6. Niv Y, Edlund JA, Dayan P, O'Doherty JP. Neural prediction errors reveal a risk sensitive reinforcement-learning process in the human brain. *J Neurosci.* 2012;32:551. Peltzer-Karpf A. The dynamic matching of neural and cognitive growth cycles. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci.* 2012;16:61

## 1.2 Neuroanatomia funcional

Os fenômenos e os atributos sensoriais, comportamentais, afetivos e cognitivos vivenciados pelos seres humanos são mediados pelo cérebro. Ele é o órgão que percebe e afeta o ambiente e integra passado e presente. O cérebro é o órgão da mente que permite às pessoas perceber, fazer, sentir e pensar. Os sistemas sensoriais criam uma representação interna do mundo externo transformando

estímulos externos em impulsos neuronais. Um mapa separado é formado para cada modalidade sensorial. Os sistemas motores possibilitam que as pessoas manipulem seu ambiente e influenciem o comportamento de outras pessoas por meio da comunicação. No cérebro, as informações sensoriais, representando o mundo externo, são integradas a impulsos internos, a memórias e a estímulos emocionais em unidades de associação, que, por sua vez, dirigem as ações das unidades motoras. Embora a psiquiatria esteja principalmente relacionada às funções de associação do cérebro, uma apreciação do processamento das informações dos sistemas sensoriais e motores é essencial para se distinguir o pensamento lógico das distorções introduzidas pela psicopatologia.

### ORGANIZAÇÃO DO CÉREBRO

O cérebro humano contém em torno de 10<sup>11</sup> neurônios (células nervosas) e cerca de 10<sup>12</sup> células gliais. Os neurônios, mais classicamente, consistem em um soma, ou corpo celular, que contém o núcleo; em geral múltiplos dendritos, que são processos que se prolongam do corpo celular e recebem sinais de outros neurônios; e um único axônio, que se prolonga do corpo celular e transmite sinais para outros neurônios. As conexões entre os neurônios são feitas nos terminais do axônio; lá os axônios do neurônio geralmente fazem contato com o dendrito ou o corpo celular de outro neurônio. A liberação do neurotransmissor ocorre dentro dos terminais do axônio e é um dos principais mecanismos para comunicações intraneuronais e também para os efeitos de medicamentos psicotrópicos. Existem três tipos de células gliais, e, embora elas tenham sido muitas vezes consideradas tendo apenas um papel de apoio para o funcionamento neuronal, a glia tem sido cada vez mais pensada como potencialmente envolvida nas funções cerebrais que podem contribuir de maneira mais direta para condições normais e de doença mental. O tipo mais comum de célula glial são os astrócitos, que têm inúmeras funções, incluindo nutrição de neurônios, desativação de alguns neurotransmissores e integração com a barreira hematoencefálica. Os oligodendrócitos, no sistema nervoso central, e as células de Schwann, no sistema nervoso periférico, envolvem seus processos em torno de axônios neuronais, resultando em bainhas de mielina que facilitam a condução de sinais elétricos. O terceiro tipo de células gliais, as micróglia, que são derivadas dos macrófagos, estão envolvidas na remoção de detritos celulares após a morte neuronal. Os neurônios e as células gliais são organizados em padrões regionalmente distintos dentro do cérebro. Os neurônios e seus processos formam agrupamentos de muitas formas diferentes, e esses padrões de organização, ou arquitetura, podem ser avaliados por diversas abordagens. O padrão de distribuição de corpos celulares nervosos, chamado de citoarquitetura, é revelado por corantes de anilina denominados coloração de Nissl, que colorem os ribonucleotídeos nos núcleos e o citoplasma dos corpos celulares neuronais. As colorações de Nissl mostram o tamanho relativo e a densidade neuronal por área e, conseqüentemente, revelam a organização dos neurônios nas diferentes camadas do córtex cerebral.

### SISTEMAS SENSORIAIS

O mundo externo oferece uma quantidade infinita de informações potencialmente relevantes. Nessa massa confusa de informações sensoriais no ambiente, os sistemas sensoriais precisam detectar e discriminar os estímulos; eles separam as informações relevantes da massa de processos confusos aplicando filtros em todos os níveis. Primeiro, os sistemas sensoriais transformam estímulos externos em impulsos neurais e, então, excluem as informações irrelevantes para criar uma imagem interna do ambiente, que serve de base para o pensamento racional. A extração de características é a quintessência do papel dos sistemas sensoriais, que alcançam esse objetivo com suas organizações hierárquicas, primeiro transformando estímulos físicos em atividade neural nos órgãos sensoriais primários e, em tão, especializando e restringindo a atividade neural em uma série de áreas corticais de processamento superior. Esse processamento neural elimina dados irrelevantes nas representações mais elevadas e reforça os aspectos essenciais. Nos níveis mais especializados do processamento sensorial, as imagens neurais são transmitidas para as áreas de associação para serem processadas à luz das emoções, das memórias e dos impulsos.

### Sistema somatossensorial

O sistema

somatossensorial, um conjunto intrincado de conexões paralelas ponto a ponto da superfície do corpo com o cérebro, foi o primeiro sistema sensorial a ser compreendido com pormenores anatómicos. As seis modalidades somatossensoriais são tato leve, pressão, dor, temperatura, vibração e propriocepção (sentido de posição). A organização dos feixes nervosos e as conexões sinápticas no sistema somatossensorial codificam as relações espaciais em todos os níveis, de modo que a organização é estritamente somatotópica (Fig. 1.2-1). Em certa porção da pele, vários terminais nervosos receptores atuam em harmonia para intermediar as diferentes modalidades. As propriedades mecânicas dos mecanorreceptores e dos termorreceptores da pele geram impulsos neurais em resposta a variações dinâmicas no ambiente, ao mesmo tempo que suprimem os estímulos estáticos. As terminações nervosas respondem de forma rápida ou lenta; sua profundidade na pele também determina a sensibilidade a estímulos agudos ou rombos. Dessa forma, a representação do mundo externo é significativamente refinada nos órgãos sensoriais primários. Os órgãos receptores geram impulsos neurais codificados que viajam no sentido proximal, ao longo dos axônios dos nervos sensoriais, até a medula espinal. Essas rotas de transmissão a distância são suscetíveis a várias condições médicas sistêmicas e a paralisias por compressão. Dor, formigamento, adormecimentos são os sintomas típicos de apresentação das neuropatias periféricas. Todas as fibras somatossensoriais se projetam para o tálamo, onde fazem sinapse. Os neurônios talâmicos preservam a representação somatotópica ao projetarem fibras para o córtex somatossensorial, localizado imediatamente posterior à fissura silviana, no lobo parietal. Apesar da considerável superposição, diversas faixas do córtex, mais ou menos paralelas à fissura silviana, estão segregadas pelas modalidades somatossensoriais. Dentro de cada faixa se situa o “homúnculo” sensorial, o ápice da cuidadosa segregação somatotópica das fibras sensoriais dos níveis inferiores. A síndrome clínica de agnosia tátil (astereognosia) é definida como a incapacidade de reconhecer objetos pelo tato, embora as modalidades somatossensoriais primárias – tato leve, pressão, dor, temperatura, vibração e propriocepção – estejam intactas. Essa síndrome, localizada nas bordas das áreas somatossensorial e de associação no lobo parietal posterior, parece representar uma falha isolada apenas da ordem mais superior da extração de configurações, com a preservação dos níveis mais básicos das vias somatossensoriais. Conexões recíprocas são a característica anatômica fundamental de importância crucial na percepção consciente – uma vez que muitas fibras se projetam tanto do córtex para o tálamo quanto do tálamo para o córtex. Essas fibras recíprocas têm um papel essencial em filtrar as informações sensoriais. Em estados normais, elas facilitam o aguçar das representações internas, mas, em estados patológicos, podem gerar sinais falsos ou suprimir as sensações de forma inadequada. Pensa-se que essa interferência cortical sobre a percepção sensorial esteja subjacente a várias síndromes psicossomáticas, como a perda hemissensorial que caracteriza o transtorno conversivo. O desenvolvimento pré-natal do estrito padrão ponto a ponto que constitui o sistema somatossensorial permanece uma área de pesquisa ativa. Os padrões de inervação sensorial são o resultado de uma combinação de direcionamento dos axônios por indícios moleculares particulares e poda da exuberante sinaptogênese, a partir da experiência do organismo. As hipóteses mais consistentes contrapõem as contribuições de um mapa molecular geneticamente

determinado, em que o arranjo de projeções de fibras é organizado por indícios químicos fixos e difusíveis, às contribuições da modelagem e remodelagem de projeções com base na atividade neural coordenada. Cálculos sugerem que 30 mil a 40 mil genes no ácido desoxirribonucleico (DNA) humano é muito pouco para codificar por completo a posição de todos os trilhões de sinapses no cérebro. É provável, no entanto, que os indícios posicionais geneticamente determinados dirijam as fibras em crescimento para o alvo geral e que o padrão de projeções faça a sintonia fina com mecanismos dependentes de atividade. Dados recentes sugerem que projeções sensoriais talamocorticais adultas bem estabelecidas possam ser remodeladas de forma gradativa como resultado de uma reorientação de informações sensoriais coordenadas ou em resposta à perda de parte do córtex somatossensorial, por exemplo, devido a um AVC. Desenvolvimento do sistema somatossensorial Em cada nível do sistema somatossensorial, existe uma representação somatotópica estrita. Durante o desenvolvimento, os neurônios projetam axônios para conectarem-se a regiões distantes do cérebro; após chegar a seu destino, um conjunto de axônios deve se ordenar para preservar a organização somatotópica. Um paradigma experimental clássico desse processo de desenvolvimento é a representação dos bigodes do camundongo no córtex somatossensorial. Em murinos, essa região contém um campo de colunas de barris corticais, cada uma correspondente a um fio do bigode. Quando os camundongos são seletivamente cruzados para ter menos fios de bigode, aparecem menos colunas no córtex. Cada barril tem a área ampliada, de modo que o campo de barris inteiro cobre a mesma área do córtex somatossensorial como o faz em animais normais. Esse experimento demonstra que certas estruturas corticais superiores podem se formar em resposta a informações periféricas que, em diferentes complexidades, determinam padrões diferentes de conectividade sináptica. Embora os mecanismos pelos quais as informações periféricas moldam a arquitetura cortical sejam, em grande parte, desconhecidos, os paradigmas de modelos animais estão começando a fornecer indicações. Por exemplo, no camundongo mutante ao qual falta a monoaminoxidase A e que, portanto, tem níveis corticais de serotonina elevados, barris não conseguem se formar no córtex somatossensorial. Esse resultado implica indiretamente a serotonina no mecanismo de desenvolvimento de campos de barris. Em adultos, os estudos clássicos de mapeamento de Wilder Penfield sugeriram a existência do homúnculo, uma representação cortical imutável da superfície corporal. Contudo, evidências experimentais mais recentes de estudos com primatas e com pacientes de AVC, promoveram uma concepção mais plástica do que a de Penfield. Existem pequenas variações no padrão cortical de indivíduos saudáveis; todavia, mudanças drásticas do mapa podem ocorrer em resposta à perda do córtex por AVC ou traumatismo. Quando um AVC causa ablação de uma fração significativa do homúnculo somatossensorial, a representação deste começa a se contrair e a se deslocar proporcionalmente, para preencher o córtex intacto remanescente. Além disso, o mapa cortical só pode ser rearranjado em resposta a uma mudança no padrão de estimulação tátil dos dedos. A representação somatotópica dos segmentos proximal e distal de cada dedo costuma formar um mapa contíguo, possivelmente porque ambos os segmentos fazem contato simultâneo com as superfícies. Entretanto, sob condições experimentais nas quais os segmentos distais de todos os dedos são estimulados de forma concomitante enquanto o contato das partes distal e proximal de cada dedo se dá de forma separada, o mapa cortical pouco a pouco se converte em 90° para refletir a nova experiência sensorial. No mapa revisado, a representação cortical do segmento proximal de cada dedo não é mais contígua à do segmento distal. Esses dados apoiam a noção de que a representação interna do mundo externo, embora, grosso modo, estática em sua estrutura, pode ser continuamente modificada no nível de conectividade sináptica para refletir experiências sensoriais relevantes. A representação cortical também tende a mudar para se ajustar por inteiro à quantidade de córtex disponível. Esses resultados também dão suporte à concepção de que as representações corticais das informações



sensoriais, ou de memórias, podem ser mais holográficas do que fixas no espaço. O padrão de atividade, mais do que a estrutura física, pode codificar a informação. Em sistemas sensoriais, essa plasticidade da representação cortical permite a recuperação de lesões cerebrais; o fenômeno também pode ser subjacente à aprendizagem.

**Sistema visual** As imagens visuais são convertidas em atividade neural dentro da retina e são processadas por uma série de células cerebrais, que respondem a configurações cada vez mais complexas, do olho até o córtex visual superior. As bases neurobiológicas da extração de configurações são mais bem compreendidas, com detalhes mais sutis, no sistema visual. Partindo de um trabalho clássico da década de 1960, a pesquisa sobre o caminho visual gerou dois paradigmas principais para todos os sistemas sensoriais. O primeiro, já mencionado em relação ao sistema somatossensorial, considera as contribuições da genética e da experiência – ou da natureza e da criação – para a formação do arranjo sináptico final. Experimentos de transplante, resultando em um padrão acurado de conexões ponto a ponto, mesmo quando o olho foi cirurgicamente invertido, sugeriram um mecanismo inato, determinado pela genética, de formação de padrões de sinapses. No entanto, o papel crucial das experiências visuais precoces para estabelecer o padrão adulto de conexões visuais elucidou a hipótese da formação de conexões sinápticas dependente de atividade. O padrão adulto final é resultado de ambos os fatores. O segundo paradigma importante, revelado de forma mais clara no sistema visual, é o de células cerebrais com alta especialização que respondem apenas a estímulos extremamente específicos. Uma pesquisa recente, por exemplo, identificou células no córtex temporal inferior que respondem apenas a faces visualizadas por um ângulo específico. A resposta de um indivíduo a uma determinada face requer a atividade de redes neurais grandes e pode não ser limitada a um único neurônio. Apesar disso, a localização celular da extração de configurações específicas é de importância crítica na definição dos limites entre os sistemas sensoriais e os de associação, mas só no sistema visual essa questão significativa foi levantada de forma experimental. No córtex visual primário, colunas de células respondem especificamente a linhas com uma orientação determinada. As células do córtex visual primário projetam-se para o córtex visual secundário, onde respondem em particular a determinados movimentos de linhas e a ângulos. Por sua vez, essas células projetam-se para duas áreas de associação, onde configurações adicionais são extraídas, e forma-se a percepção consciente das imagens. O lobo temporal inferior detecta a forma e a cor do objeto – as questões o quê; o lobo parietal posterior assinala a localização, o movimento e a distância – as questões onde. O lobo parietal posterior contém conjuntos distintos de neurônios que sinalizam a intenção tanto de olhar para uma certa parte do espaço visual quanto de alcançar um determinado objeto. Nos córtices temporais inferiores (CTIs), colunas corticais adjacentes respondem a formas complexas. As respostas às configurações faciais tendem a ocorrer no CTI esquerdo, e as respostas a formas complexas, no CTI direito. O cérebro dedica células específicas ao reconhecimento de expressões faciais e ao aspecto e à posição das faces dos outros em relação ao indivíduo. As conexões cruciais entre as células específicas para as configurações e as áreas de associação envolvidas na memória e no pensamento consciente ainda estão para ser delineadas. Boa parte da elucidação do reconhecimento de faces fundamenta-se em estudos invasivos com animais. Em humanos, a síndrome clínica de prosopagnosia descreve a incapacidade de reconhecer faces, mas com reconhecimento preservado para outros objetos do ambiente. Com base no exame patológico e radiológico de pacientes individuais, pensa-se que a prosopagnosia seja o resultado da desconexão entre o CTI esquerdo e a área de associação visual no lobo parietal esquerdo. Esses estudos sobre lesões são úteis na identificação dos componentes necessários de uma via mental, mas podem ser inadequados para definir a via inteira. Uma técnica não invasiva que ainda está sendo aperfeiçoada e está começando a revelar a relação anatômica completa entre o sistema visual humano e o pensamento consciente e a memória é a neuroimagem funcional. Assim como para a

linguagem, parece haver uma assimetria hemisférica para certos componentes da orientação visuoespacial. Embora ambos os hemisférios cooperem para a percepção e o de senho de imagens complexas, o hemisfério direito, especialmente o lobo parietal, contribui para o contorno geral, a perspectiva e a orientação direita-esquerda, e o hemisfério esquerdo acrescenta de talhes internos, embelezamento e complexidade. O cérebro pode ser enganado em ilusões de óptica. Condições neurológicas como os AVCs e outras lesões focais permitiram a definição de diversos transtornos da percepção visual. Agnosia visual aperceptiva é a incapacidade de identificar e desenhar objetos usando indícios visuais, com a preservação de outras modalidades sensoriais. Ela representa uma falha de transmissão de informação em vias sensoriais visuais superiores para as áreas de associação e decorre de lesões bilaterais nas áreas de associação visual. Agnosia visual associativa é a incapacidade de nomear ou utilizar objetos apesar da capacidade de desenhá-los. É causada por lesões occipitotemporais mediais bilaterais e pode ocorrer em conjunto com outros comprometimentos visuais. A percepção de cores pode ser extinguida em lesões do lobo occipital dominante que incluam o esplênio do corpo caloso. Agnosia para cores é a incapacidade de reconhecê-las, apesar da capacidade de combiná-las. Anomia para cores é a incapacidade de nomear uma cor mesmo sendo capaz de indicá-la. Acromatopsia central é a completa incapacidade de perceber cores. A síndrome de Anton é uma falha de reconhecer cegueira, possivelmente devido a interrupção de fibras envolvidas na autoavaliação. É observada em lesões bilaterais do lobo occipital. As causas mais comuns são lesões hipóxicas, AVC, encefalopatia metabólica, enxaqueca, herniação resultante de grandes lesões, traumatismo e leucodistrofia. A síndrome de Balint consiste na tríade de ataxia óptica (a incapacidade de acompanhar movimentos com os olhos), apraxia ocular motora (incapacidade de direcionar o olhar rapidamente) e simultagnosia (incapacidade de integrar uma cena visual para percebê-la como um todo). Essa condição é observada em lesões parietoccipitais bilaterais. A síndrome de Gerstmann inclui agrafia, dificuldades com cálculo (acalculia), desorientação direita-esquerda e agnosia digital. Tem sido atribuída a lesões no lobo parietal dominante. Desenvolvimento do sistema visual Em humanos, as projeções iniciais de ambos os olhos se imbricam no córtex. Durante o desenvolvimento das conexões visuais no período pós-natal inicial, há uma janela de tempo durante a qual é necessário que ocorram estímulos visuais binoculares para o desenvolvimento das colunas de dominância ocular no córtex visual primário. Estas são faixas do córtex que recebem informações apenas de um olho, separadas por faixas inervadas apenas por fibras do outro olho. A oclusão de um olho durante esse período crítico elimina completamente a persistência dessas fibras no córtex e permite que as fibras do olho ativo inervem todo o córtex visual. No entanto, quando a visão binocular normal é possível durante a janela crítica do desenvolvimento, formam-se as colunas habituais de dominância; a oclusão de um olho após a inervação do córtex não produz alteração subsequente nas colunas de dominância ocular. Esse paradigma esclarece a importância das primeiras experiências da infância na formação dos circuitos cerebrais adultos.

**Sistema auditivo** Os sons são modificações instantâneas e incrementais na pressão do ar ambiente. As mudanças de pressão levam a membrana timpânica do ouvido a vibrar; a vibração é, então, transmitida para os ossículos (martelo, bigorna e estribo) e, daí, para a endolinfa ou para o fluido de espiral coclear. As vibrações da endolinfa movimentam os cílios nas células ciliadas, que geram impulsos neurais. As células ciliadas respondem a sons de diferentes frequências de modo tonotópico dentro da cóclea, como um longo teclado de piano em forma de espiral. Os impulsos neurais das células ciliadas viajam em um arranjo tonotópico até o cérebro nas fibras do nervo coclear. Eles penetram nos núcleos cocleares do tronco cerebral e são retransmitidos através do lemnisco lateral para os colículos inferiores e, então, para o núcleo geniculado medial (NGM) do tálamo. Os neurônios do NGM projetam-se para o córtex auditivo primário no lobo temporal posterior. Testes de audição dicótica, em que estímulos diferentes são apresentados

de forma simultânea a cada ouvido, demonstram que a maioria dos estímulos de cada ouvido ativa o córtex auditivo contralateral e que o hemisfério esquerdo tende a ser o dominante para o processamento auditivo. As características dos sons são extraídas de uma combinação de filtros mecânicos e neurais. Sua representação se dá, em geral, de modo tonotópico no córtex auditivo primário, enquanto o processamento léxico (i.e., a extração de vogais, consoantes e palavras dos estímulos auditivos) ocorre em áreas superiores de associação da linguagem, especialmente no lobo temporal esquerdo. A síndrome de surdez para palavras, caracterizada por audição intacta para vozes, mas com uma incapacidade de reconhecer a fala, pode refletir dano ao córtex parietal esquerdo. Pensa-se que essa síndrome seja resultado da desconexão entre o córtex auditivo e a área de Wernicke. Uma síndrome rara, complementar, a agnosia auditiva para sons, é definida como a incapacidade de reconhecer sons não verbais, como o de uma buzina ou o miado de um gato, na presença de audição e reconhecimento da fala intactos. Os pesquisadores consideram essa síndrome o correlato do hemisfério direito da surdez pura para palavras. Desenvolvimento do sistema auditivo Certas crianças são incapazes de processar os estímulos auditivos de forma clara e, portanto, têm comprometimento da fala e da compreensão de linguagem falada. Estudos sobre algumas dessas crianças determinaram que, na verdade, elas podem discriminar a fala se a vocalização das consoantes e das vogais – os fonemas – for lentificada em 2 a 5 vezes por um computador. Com base nessa observação, foi desenvolvido um programa auxiliar de computador que começa a fazer perguntas com fala lentificada e, à medida que os indivíduos as respondem corretamente, aumenta de forma gradativa o ritmo de apresentação dos fonemas até o grau aproximado da fala normal. Os indivíduos adquiriram alguma habilidade em discriminar a fala cotidiana em um período de 2 a 6 semanas e pareciam conservar essa capacidade após completar o período de mediação do computador. É provável que esse achado tenha aplicabilidade terapêutica para 5 a 8% das crianças com atraso de fala, mas os estudos em andamento podem ampliar o grupo elegível de estudantes. Além disso, esse achado sugere que os circuitos neuronais requeridos para o processamento auditivo podem ser recrutados e tornados mais eficientes bem depois de a linguagem ser normalmente aprendida, desde que se possibilite aos circuitos completarem sua tarefa de maneira adequada, mesmo que isso exija a lentificação do ritmo de aferência. Dessa forma, os circuitos funcionando com alta fidelidade podem, então, ser treinados para acelerar seu processamento. Um relato recente prolongou a idade em que a aquisição da linguagem pode ocorrer. Um menino que sofria de epilepsia intratável de um hemisfério estava mudo porque a atividade convulsiva incontrolável impedia as funções organizadas da linguagem. Aos 9 anos, teve o hemisfério anormal removido para curar a epilepsia. Embora não tivesse fala do até aquele momento em sua vida, ele iniciou e logo acelerou a aquisição da linguagem, adquirindo essa capacidade com apenas alguns anos de atraso em relação a sua idade cronológica. Os pesquisadores não podem colocar um limite superior absoluto na idade em que as capacidades de linguagem podem ser adquiridas, embora em idades além do período habitual da infância ela geralmente seja incompleta. Relatos anedóticos documentam a aquisição da capacidade de leitura após os 80 anos de idade. Olfato Os odorantes, ou sinais químicos voláteis, penetram no nariz, dissolvem-se no muco nasal e ligam-se a receptores de odorantes dispersos na superfície dos neurônios sensoriais do epitélio olfativo. Cada neurônio no epitélio dispõe de um receptor para um único odorante, e as células que dispõem de um determinado receptor estão distribuídas aleatoriamente no epitélio olfativo. Os humanos têm várias centenas de moléculas receptoras distintas que se ligam a uma grande variedade de odorantes ambientais; pesquisadores estimam que os humanos podem discriminar 10 mil odores diferentes. A ligação do odorante gera impulsos neurais, que correm ao longo dos axônios dos nervos sensoriais que atravessam a lâmina cribiforme até o bulbo olfativo. Dentro do bulbo, todos os axônios correspondentes a um determinado receptor convergem para apenas 1 ou 2 das 3 mil

unidades de processamento denominadas glomérulos. Visto que cada odorante ativa diversos receptores que implicam um padrão característico de glomérulos, a identidade de moléculas químicas externas é representada internamente por um padrão espacial de atividade neural no bulbo olfativo. Cada glomérulo se projeta para um único conjunto de 20 a 50 colunas separadas no córtex olfativo. Por sua vez, cada coluna cortical olfativa recebe projeções de uma única combinação de glomérulos. A conectividade do sistema olfativo é geneticamente determinada. Uma vez que cada odorante ativa um conjunto único com vários receptores e, portanto, um conjunto único de glomérulos do bulbo olfativo, cada coluna cortical olfativa está ajustada para detectar um odorante diferente com algum significado evolutivo para a espécie. Diferentemente dos sistemas somatossensorial, visual e auditivo, os sinais olfativos não passam pelo tálamo; eles se projetam diretamente para o lobo frontal e o sistema límbico, sobretudo para o córtex piriforme. As conexões com o sistema límbico (amígdala, hipocampo e córtex piriforme) são significativas. Os indícios olfativos estimulam respostas emocionais fortes e podem evocar memórias marcantes. A olfação, o sentido mais antigo em termos evolutivos, está estreitamente associada com respostas sexuais e reprodutivas. Pensa-se que uma estrutura quimiossensorial relacionada, o órgão vomeronasal, detecte feromônios, sinais químicos que desencadeiam respostas inconscientes, estereotipadas. Em alguns animais, a ablação precoce do órgão vomeronasal pode impedir o início da puberdade. Estudos recentes sugeriram que humanos também respondam a feromônios de uma forma que varia de acordo com o ciclo menstrual. As estruturas do processamento olfativo superior em animais filogeneticamente mais primitivos evoluíram, em humanos, para o sistema límbico, o centro das emoções do cérebro e o portal pelo qual as experiências têm acesso à memória, de acordo com o significado emocional. A base pouco definida dos instintos animais básicos com os quais a psiquiatria clínica com frequência se defronta pode, portanto, se originar, na verdade, dos centros primitivos do processamento olfativo superior. Desenvolvimento do sistema olfativo Durante o desenvolvimento normal, os axônios do epitélio olfativo na nasal projetam-se para o bulbo olfativo e segregam-se em cerca de 3 mil glomérulos equivalentes. Se um animal for exposto a um único aroma dominante no período pós-natal imediato, um glomérulo se expande de forma massiva dentro do bulbo à custa dos glomérulos circundantes. Portanto, como foi discutido anteriormente com referência aos campos de barras do córtex somatossensorial, o tamanho das estruturas cerebrais podem refletir os estímulos ambientais. Paladar Indícios químicos solúveis na boca ligam-se a receptores na língua e estimulam os nervos gustativos, que se projetam para o núcleo solitário do tronco cerebral. Acredita-se que o sentido do paladar discrimine apenas classes amplas de estímulos: doce, ácido, amargo e salgado. Cada modalidade é intermediada por um conjunto único de receptores e canais celulares, dos quais vários podem estar expressos em cada neurônio gustativo. A detecção e a discriminação de alimentos, por exemplo, envolvem uma combinação dos sentidos do paladar, do olfato, do tato, da visão e da audição. Fibras gustativas ativam o lobo temporal medial, mas a localização cortical superior do paladar é pouco compreendida. Sistema sensorial autônomo O sistema nervoso autônomo (SNA) monitora as funções básicas necessárias para a vida. A atividade dos órgãos viscerais, a pressão arterial, o débito cardíaco, os níveis de glicose sanguínea e a temperatura corporal são todos transmitidos ao cérebro por fibras autonômicas. A maior parte das informações sensoriais autonômicas permanece inconsciente; se tal informação passar à consciência, é apenas como uma sensação vaga, porém, com a precisão dos sentidos primários de transmitir sensações de forma rápida e exata. Alterações da percepção sensorial consciente por meio da hipnose A hipnose é um estado de aumento da sugestibilidade, alcançado por uma certa proporção da população. Sob um estado de hipnose, distorções amplas da percepção em qualquer modalidade sensorial e mudanças no SNA podem ser conseguidas de forma instantânea. A anatomia do sistema sensorial não muda, contudo os mesmos estímulos específicos

podem ser percebidos com valor emocional diametralmente oposto antes e depois da indução do estado hipnótico. Por exemplo, sob hipnose, uma pessoa pode saborear uma cebola como se fosse uma deliciosa trufa de chocolate para, alguns segundos depois, rejeitá-la como abominavelmente picante, quando a sugestão hipnótica é revertida. A localização do “interruptor” hipnótico não foi determinada, mas é provável que envolva tanto áreas sensoriais quanto de associação do cérebro. Experimentos demarcando as vias neurais em voluntários humanos por meio de neuroimagem funcional demonstraram que essas mudanças na atenção em uma situação ambiental terminam mudanças nas regiões do cérebro que são ativadas, em uma escala de tempo instantânea. Dessa forma, os centros organizadores do cérebro podem dirigir os pensamentos conscientes e inconscientes mediante diferentes sequências de centros de processamento neural, dependendo dos objetivos finais da pessoa e de seu estado emocional. Essas variações na utilização das sinapses intermediadas pela atenção podem ocorrer instantaneamente, assim como a alteração da direção do processo associativo que pode ocorrer nos estados hipnóticos.

### SISTEMAS MOTORES

Os movimentos musculares corporais são controlados pelos neurônios motores inferiores, que projetam axônios – alguns com até 1 metro – para as fibras musculares. Os disparos desses neurônios são regulados pela soma da atividade dos neurônios motores superiores. No tronco cerebral, sistemas primitivos fazem a coordenação ampla dos movimentos corporais. A ativação do trato rubroespinal estimula a flexão de todos os membros, enquanto a ativação do trato vestibuloespinal leva a extensão. Os recém-nascidos, por exemplo, têm todos os membros flexionados com firmeza, talvez devido à imaturidade do sistema rubroespinal. De fato, os movimentos do bebê anencefálico, a quem falta completamente o córtex cerebral, podem ser indistinguíveis dos movimentos do recém-nascido normal. Nos primeiros meses de vida, a espasticidade flexora é atenuada de forma gradativa pelas ações opostas das fibras vestibuloespinais, levando a maior mobilidade dos membros. No topo da hierarquia motora está o trato corticoespinal, que controla movimentos finos e, por fim, domina o sistema do tronco cerebral durante os primeiros anos de vida. Os neurônios motores superiores do trato corticoespinal situam-se no lobo frontal posterior, na seção do córtex conhecida como faixa motora. Os movimentos planejados são concebidos nas áreas de associação do cérebro, e, em associação com os gânglios da base e o cerebelo, o córtex motor dirige sua execução suave. A importância do sistema corticoespinal fica evidente nos AVCs, nos quais a espasticidade regride à medida que a influência cortical sofre ablação e as ações dos sistemas motores do tronco cerebral ficam liberadas da modulação cortical. Gânglios da base Os gânglios da base, um grupo de núcleos de substância cinzenta subcortical, parecem intermediar o tônus postural. Os quatro gânglios funcionalmente distintos são o corpo estriado, o globo pálido, a substância negra e o núcleo subtalâmico. Conhecidos em conjunto como corpo estriado, o núcleo caudado e o putame contêm componentes tanto dos sistemas motores como dos sistemas de associação. O núcleo caudado tem um importante papel na modulação dos atos motores. Estudos anatômicos e funcionais de neuroimagem correlacionaram a redução da ativação desse núcleo com comportamento obsessivo-compulsivo. Quando funcionando adequadamente, ele age como um porteiro para permitir que o sistema motor realize apenas aqueles atos que são orientados a um objetivo. Quando deixa de desempenhar sua função de porteiro, atos estranhos são realizados, como os do transtorno obsessivo-compulsivo ou os tiques, como no transtorno de Tourette. A hiperatividade do corpo estriado devida à ausência de inibição dopaminérgica (p. ex., nas condições parkinsonianas) resulta em bradicinesia, uma incapacidade de iniciar movimentos. O núcleo caudado, em particular, encolhe de forma significativa na doença de Huntington. Esse transtorno é caracterizado por rigidez, na qual movimentos coreiformes, ou de “dança”, gradualmente se superpõem. A psicose pode ser um aspecto proeminente dessa condição, e o suicídio não é incomum. Pensa-se também que o núcleo caudado influencie os processos associativos, ou cognitivos. O globo pálido contém duas partes

ligadas em série. Em um corte seccional do cérebro, suas partes interna e externa ficam acomodadas dentro da concavidade do putame. O globo pálido recebe informações do corpo estriado e projeta fibras para o tálamo. Ele pode ser danificado com gravidade na doença de Wilson e no envelhecimento por monóxido de carbono, que são caracterizados por posturas distônicas e movimentos de abano de braços e pernas. A substância negra é assim denominada porque a presença de pigmento de melanina a faz parecer dessa cor a olho nu. Ela tem duas partes, uma das quais é funcionalmente equivalente à parte interna do globo pálido. A outra parte se degenera na doença de Parkinson. O parkinsonismo é caracterizado por rigidez e tremor e está associado com depressão em mais de 30% dos casos. Por fim, as lesões no núcleo subtalâmico produzem movimentos balísticos, contrações súbitas dos membros com tal velocidade que são comparadas ao movimento de projéteis. Juntos, os núcleos dos gânglios da base parecem capazes de iniciar e manter a gama completa de movimentos necessários. Os investigadores têm especulado que os núcleos servem para configurar a atividade do córtex motor suprajacente, para se adaptar ao propósito das áreas de associação. Além disso, os núcleos parecem integrar a retroação (feedback) proprioceptiva para manter os movimentos pretendidos.

**Cerebelo** O cerebelo consiste em um padrão simples de circuitos de seis células replicado aproximadamente 10 milhões de vezes. Registros simultâneos do córtex cerebral e do cerebelo demonstraram que este é ativado vários milissegundos antes de um movimento planejado. A FIGURA 1.2-2 Ademais, sua ablação torna os movimentos intencionais descoordenados e trêmulos. Esses dados sugerem que o cerebelo module o tônus de músculos agonistas e antagonistas ao prever uma contração relativa necessária aos movimentos suaves. Esse planejamento motor preparado é utilizado para garantir que a quantidade certa de estímulos flexores e extensores seja enviada aos músculos. Dados recentes de imagens funcionais demonstraram que o cerebelo fica ativo mesmo durante a imaginação de atos motores, quando nenhum movimento resulta de seus cálculos. O cerebelo abriga dois, e possivelmente mais, diferentes "homúnculos", ou representações corticais do plano corporal.

**Córtex motor** O trabalho pioneiro de Penfield definiu um homúnculo motor no giro pré-central, a área 4 de Brodmann (Fig. 1.2-2), onde um mapa somatotópico dos neurônios motores é encontrado. Células individuais dentro da faixa motora levam a contração de músculos isolados. A região cerebral imediatamente anterior à faixa motora é denominada área motora suplementar, a área 6 de Brodmann. Essa região contém células que, quando estimuladas de modo individual, podem desencadear movimentos mais complexos ao influenciarem uma sequência de disparos das células da faixa motora. Estudos recentes demonstraram uma ampla representação de movimentos motores no cérebro. A utilização habilidosa das mãos é chamada de práxis, e os déficits nesses movimentos são denominados apraxias. Os três níveis de apraxia são a cinética dos membros, a ideomotora e a ideativa. Apraxia cinética dos membros é a incapacidade de utilizar a mão contralateral na presença de preservação da força; resulta de lesões isoladas na área motora suplementar, a qual contém neurônios que estimulam sequências funcionais de neurônios na faixa motora. Apraxia ideomotora é a incapacidade de realizar um ato motor isolado sob comando, apesar da preservação da compreensão, da força e da realização espontânea do mesmo ato. A apraxia ideomotora afeta de forma simultânea ambos os membros e envolve funções tão especializadas que são localizadas somente em um hemisfério. Condições em duas áreas separadas podem produzir essa apraxia. A desconexão da área de compreensão da linguagem, a área de Wernicke, das regiões motoras leva a uma incapacidade de obedecer a comandos falados, e lesões à área pré-motora esquerda podem comprometer o programa motor presente, gerado pelos neurônios motores de ordem superior. Esse B

Desenho da vista lateral (A) e medial (B) das subdivisões citoarquitetônicas do cérebro humano determinadas por Brodmann. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

programa é transmitido através do corpo caloso para a área pré-motora direita, que direciona os movimentos da mão esquerda. Uma lesão a essa projeção calosa também pode causar uma apraxia ideomotora isolada na mão esquerda. Essa síndrome sugere a representação de atos motores específicos dentro de seções distintas do córtex pré-motor esquerdo. Assim como algumas células respondem seletivamente a aspectos ambientais específicos nos córtices sensoriais superiores, algumas células no córtex pré-motor dirigem tarefas motoras complexas específicas. A apraxia ideativa ocorre quando os componentes individuais de uma sequência de atos habilidosos podem ser realizados de maneira isolada, mas a série inteira não pode ser organizada e executada como um todo. Por exemplo, a sequência de abrir um envelope, retirar a carta, desdobrá-la e colocá-la sobre a mesa não pode ser realizada na ordem, ainda que os atos individuais possam ser realizados isoladamente. A representação do conceito de uma sequência motora pode envolver diversas áreas, em especial o córtex parietal esquerdo, mas é provável que também dependa da formação de sequência e das funções executivas do córtex pré-frontal. Essa apraxia é um achado típico de degeneração cortical difusa, como a doença de Alzheimer.

**Sistema motor autônomo** O sistema autônomo divide-se em um componente sensorial (descrito anteriormente) e um componente motor. O sistema motor autônomo é dividido em dois ramos: o simpático e o parassimpático. Via de regra, os órgãos são inervados por ambos os tipos de fibras, que costumam desempenhar papéis antagônicos. O sistema parassimpático lentifica a frequência cardíaca e inicia o processo de digestão. Em contraste, o sistema simpático intermedeia a resposta de luta ou fuga, com aumento da frequência cardíaca, desvio do sangue das vísceras e aumento da frequência respiratória. O sistema simpático é altamente ativado por drogas simpatomiméticas, como anfetamina e cocaína, e também pode ser ativado por abstinência de drogas sedativas, como álcool, benzodiazepínicos e opiáceos. Os pesquisadores que encontraram aumento no risco de ataques cardíacos em pessoas com altos níveis de hostilidade sugeriram que a ativação crônica da resposta simpática de luta ou fuga, com secreção elevada de epinefrina, possa estar na base dessa associação. O centro cerebral que ativa o sistema motor autônomo é o hipotálamo, que contém um conjunto de pares de núcleos que parecem controlar o apetite, a raiva, a temperatura, a pressão arterial, a transpiração e o impulso sexual. Por exemplo, lesões ao núcleo ventromedial, o centro da saciedade, produzem um apetite voraz e raiva. No entanto, lesões à região superior do núcleo lateral, o centro da fome, produzem perda profunda do apetite. Numerosos grupos de pesquisa estão fazendo intensos esforços para definir a regulação bioquímica do apetite e da obesidade e com frequência se concentram no papel do hipotálamo. Na regulação da atração sexual, o hipotálamo também se tornou uma área de pesquisa ativa. Na década de 1990, três grupos independentes relataram diferenças neuroanatômicas entre certos núcleos hipotalâmicos de homens heterossexuais e homossexuais. Pesquisadores interpretaram esse achado como sugestivo de que a orientação sexual tenha uma base neuroanatômica, e esse resultado estimulou vários estudos de acompanhamento da base biológica da orientação sexual. Atualmente, entretanto, esses achados controversos não são aceitos sem questionamento, e não surgiu um consenso claro sobre se há correlação coerente entre a estrutura do hipotálamo e a orientação sexual. Em estudos com animais, as primeiras experiências carinhosas e sexuais alteram de forma consistente o tamanho de núcleos hipotalâmicos específicos.

**Circuito reflexo primitivo** As vias sensoriais funcionam como extratores de características específicas de uma quantidade esmagadora de estímulos ambientais, enquanto as vias motoras realizam os desejos do organismo. Pode haver ligação direta dessas vias, por exemplo, na medula espinal, onde um arco reflexo primitivo pode intermediar o afastamento rápido de um membro de um estímulo doloroso, sem imediata percepção consciente. Nesse circuito, o estímulo periférico ativa o nervo sensorial, o neurônio sensorial faz sinapses no neurônio motor e o ativa diretamente, e este impulsiona o músculo a se contrair. Essa resposta restringe-se ao local e é do tipo tudo ou nada. Os

arcos reflexos primitivos, entretanto, raras vezes geram comportamentos. Na maior parte destes, os sistemas sensoriais projetam as áreas de associação, nas quais a informação sensorial é interpretada em termos de memórias, motivações e impulsos determinados internamente. O comportamento exibido resulta de um plano de ação determinado pela associação dos componentes e realizado pelos sistemas motores.

**Localização das funções cerebrais** Muitos teóricos subdividiram o cérebro em sistemas funcionais. Brodmann definiu 47 áreas com base em distinções citoarquitônicas, uma catalogação que tem permanecido à medida que a anatomia funcional do cérebro vem sendo elucidada. Uma função separada, com base em dados de estudos sobre lesões e de neuroimagens funcionais, tem sido atribuída a quase todas as áreas de Brodmann. No outro extremo, alguns especialistas diferenciaram apenas três blocos de processamento: o tronco cerebral e o sistema reticular talâmico ativador fornecem a ativação e configuram a atenção; o córtex posterior integra as percepções e produz a linguagem; e, no nível mais alto, o córtex frontal gera programas e executa planos, como um maestro. A lateralização hemisférica das funções é um aspecto-chave do processamento cortical superior. Os córtices sensoriais primários para tato, visão, audição, olfato e paladar são representados bilateralmente, e o primeiro nível de abstração para essas modalidades também costuma ser representado dessa maneira. Os níveis mais altos de extração de configurações, entretanto, costumam ser unificados em um só hemisfério cerebral. Por exemplo, o reconhecimento de faces familiares e desconhecidas parece estar localizado no córtex temporal inferior esquerdo, e o processamento cortical da olfação ocorre no lobo frontal direito. As hipóteses sobre o fluxo do pensamento no cérebro baseiam-se em poucos dados experimentais, embora essa escassez de achados não tenha impedido inúmeros teóricos de especular sobre a neuroanatomia funcional. Vários papéis foram atribuídos de forma experimental a lobos específicos do cérebro, com base em déficits funcionais resultantes de lesões focais. Esses dados indicam que certas regiões do córtex podem ser necessárias para uma função específica, mas não definem o conjunto completo de estruturas suficientes para uma tarefa complexa. Evidências empíricas de eletrocorticografia para o estudo da epilepsia, por exemplo, sugerem que um impulso para convulsão parietal direito possa imediatamente atingir o lobo frontal esquerdo e, então, o lobo temporal direito, antes de se difundir no local para o resto do lobo parietal. Essa evidência ilustra as limitações de se atribuir, ingenuamente, uma função mental a uma única região do cérebro. Estudos de neuroimagem funcional em geral revelam ativação simultânea de regiões cerebrais díspares durante o desempenho até mesmo de uma tarefa cognitiva simples. Apesar disso, em particular no processamento da visão e da linguagem, síndromes lóbares razoavelmente bem definidas foram confirmadas.

**Ciências neurais 11 Linguagem** O exemplo mais claro conhecido de lateralização hemisférica é a localização das funções de linguagem no hemisfério esquerdo. Iniciando com o trabalho de Pierre Broca e Karl Wernicke, no século XIX, pesquisadores traçaram um mapa detalhado da compreensão e da expressão da linguagem. Pelo menos oito tipos de afasias, nas quais um ou mais componentes das vias da linguagem são aplicados, foram definidos. A prosódia, os componentes emocionais e afetivos da linguagem, ou “linguagem corporal,” parece estar localizada em um conjunto de unidades cerebrais-espelho no hemisfério direito. Em vista do papel importante da linguagem verbal e escrita na comunicação humana, sua base neuroanatômica é a função de associação compreendida de forma mais completa. Os transtornos da linguagem, também denominados afasias, são facilmente diagnosticados na conversação de rotina, enquanto os transtornos da percepção podem escapar à detecção, exceto em testes neuropsicológicos detalhados, embora possam ser causados por lesões de um volume igual do córtex. Entre os modelos mais antigos de localização cortical da função estão a descrição de Broca, em 1865, acerca da perda da fluência da fala causada por uma lesão ao lobo frontal inferior esquerdo, e a localização, por Wernicke, em 1874, da compreensão da linguagem no lobo temporal superior esquerdo. Análises subseqüentes de pacientes que ficaram



afásicos devido a AVCs, traumatismos ou tumores levaram à definição da via completa de associação da linguagem, da aferência sensorial ao efetor motor. A linguagem demonstra de forma mais clara a localização hemisférica da função. Na maioria das pessoas, o hemisfério dominante para a linguagem também dirige a mão dominante. Da população, 90% é destra, e 99% dos destros têm dominância hemisférica para a linguagem à esquerda. Dos 10% que são canhotos, 67% também têm dominância hemisférica para a linguagem à esquerda; os outros 33% têm dominância hemisférica para a linguagem mista ou à direita. A tendência inata para a lateralização da linguagem no hemisfério esquerdo é altamente associada com uma assimetria do planum temporale, uma área triangular cortical na superfície superior do lobo temporal que parece sediar a área de Wernicke. Aos pacientes com dominância hemisférica mista para a linguagem falta a assimetria esperada do planum temporale. O fato de essa assimetria ter sido observada em cérebros de fetos sugere um determinante genético. De fato, a ausência de assimetria ocorre em famílias, em bora influências tanto genéticas quanto intrauterinas provavelmente contribuam para o padrão final. A compreensão da linguagem é processada em três níveis. Primeiro, no processamento fonológico, sons individuais, como as vogais e as consoantes, são reconhecidos no giro inferior dos lobos frontais. O processamento fonológico melhora se for possibilitada a leitura labial, se a fala for lentificada ou se indícios conceituais forem fornecidos. Segundo, o processamento léxico determina se um som é uma palavra. Evidências recentes localizaram o processamento léxico no lobo temporal esquerdo, onde as representações de dados léxicos são organizadas de acordo com categorias semânticas. Terceiro, o processamento semântico conecta as palavras a seu significado. Pessoas com um defeito isolado no processamento semântico podem conservar a capacidade de repetir palavras na ausência da capacidade de compreender a fala ou de produzi-la de maneira espontânea. O processamento semântico ativa os giros médio e superior do lobo temporal esquerdo, enquanto a representação do conteúdo conceitual das palavras é amplamente distribuído no córtex. A produção de linguagem prossegue na direção oposta, das representações semânticas corticais através dos nodos lexicais temporais esquerdos para a área de processamento fonológico ou motor (para a fala) ou para o sistema grafomotor (para a escrita). Cada uma dessas áreas pode ser lesada de forma independente ou simultânea por AVC, traumatismo, infecção ou tumor, resultando em um tipo específico de afasia. A salada de palavras truncadas ou as expressões ilógicas de um paciente afásico deixam pouca dúvida sobre o diagnóstico de lesão cortical do lado esquerdo, mas o hemisfério direito contribui com uma qualidade afetiva mais sutil, mas igualmente importante, para a linguagem. Por exemplo, a frase “Sinto-me bem” pode ser falada com uma variedade infinita de nuances, cada uma delas compreendida de forma diferente. A percepção de prosódia e a apreciação dos gestos associados, ou “linguagem corporal”, parecem necessitar de um hemisfério direito intacto. Os neurologistas do comportamento mapearam uma via completa para associação da prosódia no hemisfério direito que espelha a via de linguagem do hemisfério esquerdo. Pacientes com lesões ao hemisfério direito, que têm comprometimento da compreensão ou expressão da prosódia, podem achar difícil conviver em sociedade apesar de suas habilidades de linguagem intactas. A dislexia do desenvolvimento é definida como uma dificuldade inesperada com a aprendizagem no contexto de inteligência, motivação e educação adequadas. Enquanto a fala consiste na combinação lógica de 44 fonemas básicos de sons, a leitura requer um conjunto mais amplo de funções cerebrais e, portanto, é mais suscetível à perturbação. A consciência de fonemas específicos desenvolve-se aproximadamente nas idades de 4 a 6 anos e parece ser um pré-requisito para a aquisição de habilidades de leitura. A incapacidade de reconhecer fonemas distintos é o prenúncio de um problema de leitura. Estudos de neuroimagem funcional localizaram a identificação de letras no lobo occipital adjacente ao córtex visual primário. O processamento fonológico ocorre no lobo frontal inferior, e o processamento semântico requer os giros superior e médio do

lobo temporal esquerdo. Um achado recente de significado incerto é que o processamento fonológico em homens ativa apenas o giro frontal inferior esquerdo, enquanto em mulheres ativa o giro frontal inferior bilateralmente. A análise cuidadosa dos déficits de leitura particulares de um indivíduo pode orientar os esforços de auxílio corretivo, que podem focar os pontos fracos e, desse modo, tentar trazer as habilidades de leitura para os níveis gerais de inteligência e habilidades verbais. Em crianças, o transtorno da aprendizagem não verbal do desenvolvimento é postulado como resultante de disfunção do hemisfério direito. O transtorno da aprendizagem não verbal é caracterizado por controle motor fino deficiente na mão esquerda, déficits na organização visuoperceptiva, problemas com matemática e socialização incompleta ou perturbada. Pacientes com afasia não fluente, incapazes de completar uma simples sentença, podem ser capazes de cantar uma canção, aparentemente porque muitos aspectos da produção musical estão localizados no hemisfério direito. A música é representada de forma predominante no hemisfério direito, mas toda a complexidade da capacidade musical parece envolver ambos. Músicos treinados parecem transferir várias capacidades musicais do hemisfério direito para o esquerdo à medida que adquirem proficiência na análise e no desempenho musicais.

**Vigília e atenção** A vigília, ou o estabelecimento e a manutenção de um estado desperto, parece envolver pelo menos três regiões do cérebro. No tronco cerebral, o sistema reticular ativador ascendente (SRAA), um conjunto de 12 núcleos de psiquiatria junto a um difuso de neurônios, parece estabelecer o nível de consciência. O SRAA projeta-se para os núcleos intralaminares do tálamo, e estes, por sua vez, se projetam amplamente para todo o córtex. Estudos eletrofisiológicos mostram que tanto o tálamo quanto o córtex disparam pulsos rítmicos de atividade neuronal na frequência de 20 a 40 ciclos por segundo. Durante o sono, esses pulsos não são sincronizados. Na vigília, o SRAA estimula os núcleos intralaminares talâmicos, os quais coordenam as oscilações de diferentes regiões corticais. Quanto maior a sincronização, maior o nível de vigília. A ausência de vigília causa estupor e coma. Em geral, pequenas lesões circunscritas do SRAA podem produzir um estado de estupor, enquanto, no nível hemisférico, são necessárias lesões bilaterais grandes para causar a mesma depressão na vigília. Uma condição particularmente lamentável, porém instrutiva, envolvendo disfunção cortical bilateral extensa permanente é o estado vegetativo persistente. Os ciclos de sono-vigília podem estar preservados, e os olhos podem parecer contemplativos, mas o mundo externo não é registrado, e não há evidência de pensamento consciente. Essa condição representa a expressão das ações isoladas do SRAA e do tálamo. A manutenção da atenção parece necessitar do lobo frontal direito intacto. Por exemplo, um teste de persistência bastante utilizado requer a procura e a identificação somente da letra A de uma longa lista de letras aleatórias. Pessoas saudáveis em geral podem manter o desempenho dessa função por vários minutos, mas, em pacientes com disfunção do lobo frontal direito, essa capacidade está gravemente reduzida. Lesões de tamanho semelhante em outras regiões do córtex costumam não afetar tarefas de persistência. No entanto, a capacidade geralmente mais adaptativa de manter uma linha de pensamento coerente é distribuída de maneira difusa por todo o córtex. Muitas condições clínicas podem afetar essa capacidade e produzir confusão aguda ou delírio. Um transtorno da atenção diagnosticado de forma ampla é o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Nenhum achado patológico tem sido consistentemente associado com esse transtorno. Estudos de neuroimagem funcional, entretanto, têm documentado, de forma variável, hipometabolismo ou do lobo frontal, ou do hemisfério direito em pacientes com TDAH, comparados com controles normais. Esses achados fortalecem a noção de que os lobos frontais – em especial o lobo frontal direito – são essenciais para a manutenção da atenção.

**Memória** A avaliação clínica da memória deve testar três períodos, que têm correlações anatômicas distintas. A memória imediata atua em um período de segundos; a memória recente aplica-se a uma escala de minutos a dias; e a memória

remota abarca de meses a anos. A memória imediata está implícita no conceito de atenção e capacidade de acompanhar uma linha de raciocínio. Essa habilidade foi dividida em componentes fonológicos e visuoespaciais, e as imagens funcionais localizou-os nos hemisférios esquerdo e direito, respectivamente. Um conceito relacionado, incorporando a memória imediata e a memória recente, é a memória de trabalho, que é a capacidade de armazenar informações por vários segundos, enquanto outras operações cognitivas relacionadas acontecem com essas informações. Estudos recentes demonstraram que neurônios isolados no córtex pré-frontal dorsolateral não registram apenas aspectos necessários para a memória de trabalho, mas também a certeza de que a informação é conhecida e o grau de expectativa atribuído à permanência de um determinado aspecto do ambiente. Alguns neurônios disparam rapidamente por um item que é esperado com ansiedade, mas podem cessar o processo se as esperanças forem frustradas de maneira inesperada. A codificação do valor emocional de um item contido na memória de trabalho pode ser de grande utilidade para determinar o comportamento orientado ao objetivo. Alguns pesquisadores localizam a memória de trabalho predominantemente no córtex frontal esquerdo. De uma perspectiva clínica, entretanto, lesões bilaterais ao córtex pré-frontal são necessárias para o comprometimento grave dessa memória. Outros tipos de memória foram descritos: episódica, semântica e processual. Três estruturas cerebrais são fundamentais para a formação de memórias: o lobo temporal, certos núcleos diencefálicos e o prosencéfalo basal. O lobo temporal medial abriga o hipocampo, uma rede alongada, altamente repetitiva. A amígdala fica adjacente à extremidade anterior do hipocampo. Foi sugerido que ela avalie a importância emocional de uma experiência e, portanto, ative o nível de atividade do hipocampo. Desse modo, uma experiência emocional intensa é gravada de modo indelével na memória, mas estímulos indiferentes são desconsiderados com rapidez. Estudos com animais definiram um código de locais no hipocampo, um padrão de ativação celular que corresponde à localização do animal no espaço. Quando o animal é introduzido em um ambiente novo, o hipocampo fica bastante ativado. À medida que ele explora o ambiente, o disparo de certas regiões do hipocampo começa a corresponder a locais específicos no ambiente. Em cerca de 1 hora, uma representação interna bem detalhada do espaço externo (um “mapa cognitivo”) aparece na forma de padrões específicos de disparos das células do hipocampo. Esses padrões de disparo neuronal podem ter pouca semelhança espacial com o ambiente que representam; ao contrário, podem parecer arranjados de forma aleatória no hipocampo. Se o animal for colocado em um espaço que lhe seja familiar, apenas as regiões do hipocampo correspondentes apresentam atividade neural intensa. Quando o registro continua em períodos de sono, as sequências de disparos das células do hipocampo delineando uma via de navegação pelo ambiente são registradas, ainda que o animal esteja imóvel. Se o animal for removido do ambiente por vários dias e, então, reintroduzido, o código de locais do hipocampo antes registrado é logo reativado. Uma série de experimentos com animais dissociou a formação do código de locais do hipocampo de outros indícios visuais, auditivos ou olfativos, embora cada uma dessas modalidades possa contribuir para a geração do código de locais. Outros fatores podem incluir cálculos internos de distâncias baseados na contagem de passos ou em outra informação proprioceptiva. Dados de mutações genéticas específicas em camundongos implicaram tanto os receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) quanto a calcineurina quinase (CaMKII) na formação de campos locais do hipocampo. Esses dados sugerem que o hipocampo seja um sítio significativo para formação e armazenamento de memórias imediatas e recentes. Embora ainda nenhum dado apoie a noção, é concebível que o mapa cognitivo hipocampal seja inapropriadamente reativado durante uma experiência de déjà vu. O mais famoso indivíduo objeto no estudo da memória é H.M., um homem com epilepsia intratável que teve ambos os hipocampus e as amígdalas removidos cirurgicamente para aliviar sua doença. A epilepsia foi controlada, mas ele ficou com uma completa incapacidade

de formar e recordar memórias de fatos. A possibilidade de aprendizagem e as habilidades de memória de H.M. foram bastante preservadas, o que levou à sugestão de que a memória declarativa ou factual possa ser separada dentro do cérebro da memória processual ou relacionada a habilidades. Um déficit complementar na memória processual com preservação da memória declarativa pode ser observado em pessoas com doença de Parkinson, nas quais os neurônios dopaminérgicos do trato nigroestriatal se degeneram. Visto que esse déficit na memória processual pode ser melhorado com tratamento com levodopa, que, acredita-se, potencializa a neurotransmissão dopaminérgica na via nigroestriatal, foi postulado um papel da dopamina na memória processual. Outros relatos de caso implicaram ainda mais a amígdala e os tratos de fibras aferentes e eferentes do hipocampo como essenciais para a formação de memórias. Além disso, estudos de lesão sugeriram uma leve lateralização da função hipocampal, na qual o hipocampo esquerdo é mais eficiente na formação de memórias verbais, e o direito tende a formar memórias não verbais. Entretanto, após lesões unilaterais em humanos, o hipocampo remanescente pode compensá-las em larga medida. As causas clínicas de amnésia incluem alcoolismo, convulsões, enxaqueca, drogas, deficiências de vitaminas, traumatismo, AVC, tumores, infecções e doenças degenerativas. O sistema motor dentro do córtex recebe diretrizes das áreas de associação. O desempenho de um ato novo requer retroação (feedback) constante das áreas sensorial e de associação para se completar, e estudos de neuroimagem funcional demonstraram ativação generalizada do córtex durante atos não especializados. Atos motores memorizados requerem inicialmente a ativação do lobo temporal medial. Com a prática, porém, o desempenho de segmentos cada vez maiores de um ato necessário para alcançar um objetivo se torna codificado dentro de áreas distintas dos córtices pré-motor e parietal, em particular do córtex parietal esquerdo, tendo como resultado uma ativação muito mais limitada do córtex durante atos altamente especializados, com o lobo temporal medial ficando em segundo plano. Esse processo é denominado corticalização de comandos motores. Em termos leigos, o processo sugere uma base neuroanatômica para o adágio “a prática leva à perfeição”. Dentro do diencefalo, o núcleo medial dorsal do tálamo e os corpos mamilares parecem necessários para a formação da memória. Essas duas estruturas estão danificadas nos estados de deficiência de tiamina geralmente observados em alcoolistas crônicos, e sua ativação está associada com a síndrome de Korsakoff. Essa síndrome é caracterizada por incapacidade grave de formar novas memórias e incapacidade variável de lembrar memórias remotas. O transtorno clínico mais comum de memória é a doença de Alzheimer. Ela se caracteriza patologicamente pela degeneração de neurônios e sua substituição por placas senis e emaranhados neurofibrilares. Estudos clínico-patológicos sugeriram que o declínio cognitivo se correlacione melhor com a perda de sinapses. No início, os lobos parietal e temporal são afetados, com relativa preservação dos lobos frontais. Esse padrão de degeneração está correlacionado com a perda precoce da memória, que é uma função predominante do lobo temporal. Além disso, a compreensão sintática da linguagem e a organização visuoespacial, funções que dependem muito do lobo parietal, são comprometidas cedo no curso da doença de Alzheimer. No entanto, alterações da personalidade, que refletem o funcionamento do lobo frontal, são consequências relativamente tardias. Uma síndrome de degeneração cortical complementar, mais rara, a doença de Pick, afeta primeiro os lobos frontais enquanto preserva o temporal e o parietal. Desinibição e o comprometimento da linguagem expressiva, que são sinais de disfunção frontal, aparecem cedo, com compreensão da linguagem e memória bastante preservadas. A perda de memória também pode resultar de transtornos das estruturas subcorticais da substância cinzenta, em especial dos gânglios da base e dos núcleos do tronco cerebral, de doença da substância branca ou de transtornos que afetam tanto a substância cinzenta quanto a branca. Emoção As experiências emocionais ocupam a atenção de todos os profissionais da saúde mental. As emoções são derivadas de instintos básicos como

alimentação, sexo, reprodução, prazer, dor, medo e agressão, que todos os animais compartilham. As bases neuroanatômicas desses instintos parecem estar centralizadas no sistema límbico. As emoções distintamente humanas, como afeição, orgulho, culpa, piedade, inveja e ressentimento, são, em grande parte, aprendidas e muito provavelmente representadas no córtex (ver Lâmina Colorida 1.2-3). A regulação dos instintos parece necessitar de um córtex frontal intacto. Entretanto, a interação complexa das emoções está muito além da compreensão dos neuroanatomistas funcionais. Onde, por exemplo, se situam as representações do id, do ego e do superego? Por qual via os julgamentos éticos e morais são conduzidos? Que processos possibilitam perceber a beleza aos olhos de quem olha? Essas questões filosóficas representam uma verdadeira fronteira para a descoberta humana. Vários estudos sugeriram que, dentro do córtex, existe uma dicotomia hemisférica da representação emocional. O hemisfério esquerdo abriga a mente analítica, mas pode ter um repertório emocional limitado. Por exemplo, lesões do hemisfério direito, que causam déficits funcionais profundos, podem ser observadas com indiferença pelo hemisfério esquerdo intacto. A negação da doença e da incapacidade de movimentar a mão esquerda em casos de lesão do hemisfério direito é denominada anosognosia. No entanto, as lesões do hemisfério esquerdo, que causam afasia profunda, podem desencadear uma depressão catastrófica, enquanto o hemisfério direito intacto se debate com a percepção da perda. O hemisfério direito também parece dominante para afeto, socialização e imagem corporal. Lesão no hemisfério esquerdo produz transtorno intelectual e perda do aspecto narrativo dos sonhos. No direito, gera transtornos afetivos, perda dos aspectos visuais dos sonhos e falta de resposta a humor, a matizes de metáforas e a conotações. Em experimentos com visão dicótica, duas cenas de conteúdo emocional variado foram exibidas de forma simultânea a cada metade do campo visual e foram percebidas separadamente pelos dois hemisférios. Uma resposta emocional mais intensa ocorreu com as cenas exibidas para o campo visual esquerdo que foram processadas pelo hemisfério direito. Além disso, alterações hemissensoriais representando transtornos conversivos foram repetidas vezes observadas envolvendo a metade esquerda do corpo, com mais frequência do que a direita, uma observação que sugere uma origem no hemisfério direito. Dentro dos hemisférios, os lobos frontal e temporal têm um papel proeminente nas emoções. O lobo temporal exibe alta frequência de focos epiléticos, e a epilepsia do lobo temporal (ELT) representa um modelo interessante para o papel desse lobo no comportamento. Em estudos de epilepsia, a ativação anormal do cérebro é que é analisada em vez dos déficits na atividade pesquisados em estudos clássicos sobre lesões. A ELT é de interesse particular na psiquiatria porque os pacientes com convulsões do lobo temporal frequentemente manifestam comportamento bizarro sem os movimentos clônicos do grande mal clássico causados por convulsões no córtex motor. Uma personalidade proposta para a ELT é caracterizada por hipossexualidade, intensidade emocional e uma abordagem perseverante às interações, denominada viscosidade. Pacientes com ELT esquerda podem produzir referências sobre seu destino pessoal e sobre temas filosóficos e exibir uma visão da vida destituída de humor. Entretanto, indivíduos com ELT direita podem mostrar emotividade excessiva, variando do entusiasmo à tristeza. Embora esses pacientes possam exibir agressividade excessiva entre as crises, a própria crise pode causar medo. 14

Compêndio de Psiquiatria O inverso de uma personalidade ELT aparece em pessoas com lesão bilateral dos lobos temporais após traumatismo craniano, parada cardíaca, encefalite por herpes simples ou doença de Pick. Essa lesão lembra a descrita na síndrome de Klüver-Bucy, um modelo experimental de ablação do lobo temporal em macacos. O comportamento, nessa síndrome, é caracterizado por hipersexualidade, placidez, uma tendência a explorar o ambiente com a boca, incapacidade de reconhecer o significado emocional de estímulos visuais e mudanças constantes da atenção, denominadas hipermetamorfose. Em comparação com o espectro de agressão-medo por vezes observado em pacientes com ELT, a ablação experimental

completa dos lobos temporais parece produzir uma reação branda e uniforme ao ambiente, possivelmente devido a uma incapacidade de ter acesso a memórias. Os córtices pré-frontais influenciam o humor de uma forma complexa. Enquanto a ativação do córtex pré-frontal esquerdo parece elevar o humor, a ativação do direito causa depressão. Uma lesão à área pré-frontal esquerda, no nível cortical ou no nível subcortical, anula as influências de elevação do humor normais e produz depressão e choro incontrolável. No entanto, uma lesão comparável à área pré-frontal direita pode produzir riso, euforia e witzelsucht, uma tendência a fazer piadas e trocadilhos. Efeitos opostos aos causados por lesões aparecem durante as convulsões, nas quais ocorre ativação anormal e excessiva de um ou do outro córtex pré-frontal. Um foco convulsivo dentro do córtex pré-frontal esquerdo pode causar convulsões gelásticas, por exemplo, nas quais o evento ictal é o riso. Neuroimagens funcionais documentaram hipoperfusão pré-frontal esquerda durante estados depressivos, que se normalizou após a depressão ter sido tratada com sucesso.

**Funções do sistema límbico** O sistema límbico foi descrito por James Papez em 1937. O circuito de Papez consiste no hipocampo, no fórnice, nos corpos mamilares, no núcleo anterior do tálamo e no giro do cíngulo (Fig. 1.2-4). Seus limites foram subsequentemente expandidos para incluir o corpo caloso, fórnice, giro do cíngulo, região do septo, comissura anterior, corpo mamilar, amígdala, o septo, o prosencéfalo basal, o núcleo accumbens e o córtex orbitofrontal. Embora esse esquema crie um circuito anatômico para o processamento emocional, são desconhecidas as contribuições específicas dos componentes individuais, além do hipocampo, ou mesmo se uma determinada sequência de impulsos neurais realmente viaja ao longo de toda a via. A amígdala parece ser um portal de importância crucial por meio do qual estímulos internos e externos são integrados. As informações dos sentidos primários são interligadas com os instintos internos, como fome e sede, para atribuir significado emocional às experiências sensoriais. A amígdala pode intermediar respostas de medo aprendidas, como ansiedade e pânico, e direcionar a expressão de certas emoções, produzindo um afeto particular. Dados neuroanatômicos sugerem que a amígdala exerce uma influência mais poderosa sobre o córtex, para estimular ou suprimir a atividade cortical, do que o córtex exerce sobre ela. Vias das estações retransmissoras do tálamo enviam separadamente dados sensoriais para a amígdala e para o córtex, mas o efeito subsequente da amígdala sobre o córtex é o mais potente das duas conexões recíprocas. Também foi relatado que lesões da amígdala extirpam a capacidade de diferenciar medo de raiva nas vozes e nas expressões faciais de outras pessoas. Indivíduos com tais lesões podem ter preservada a capacidade de reconhecer felicidade, tristeza ou desgosto. O sistema límbico parece abrigar as áreas de associação emocional, que levam o hipotálamo a expressar os componentes motores e endócrinos do estado emocional. Medo e agressão A estimulação elétrica de animais em toda a área subcortical envolvendo o sistema límbico produz reações de raiva (p. ex., rosnar, cuspir e arquear o dorso). Se o animal vai fugir ou atacar, depende da intensidade da estimulação.

**Diencefalo Mesencefalo Amígdala Giro para-hipocampal** FIGURA 1.2-4 Formação hipocampal Desenho esquemático das principais estruturas anatômicas do sistema límbico. Os giros do cíngulo e para-hipocampais formam o “lobo límbico”, uma margem de tecido localizada ao longo da junção do diencefalo e dos hemisférios cerebrais. (Adaptada de Hendelman WJ. Student's Atlas of Neuroanatomy. Philadelphia: WB Saunders; 1994:179.)

**Ciências neurais 15**

**Sistema límbico e esquizofrenia** O sistema límbico tem sido particularmente implicado em estudos neuropatológicos da esquizofrenia. Os bem conhecidos quatro aspectos da esquizofrenia, de Eugen Bleuler – afeto, associações, ambivalência e autismo –, referem-se a funções cerebrais exercidas, em parte, pelas estruturas límbicas. Vários estudos clínico-patológicos encontraram redução no peso da substância cinzenta cerebral, mas não da substância branca, em pessoas com esquizofrenia. Em relatos patológicos, bem como baseados em imagens por ressonância magnética (RM), pessoas com esquizofrenia podem ter volume reduzido do hipocampo, da amígdala e

do giro para-hipocampal. A esquizofrenia pode ser uma sequela tardia de um foco epiléptico temporal, com alguns estudos relatando uma associação em 7% dos pacientes com ELT. Estudos de neuroimagens funcionais demonstraram redução da atividade dos lobos frontais em muitos pacientes com essa condição, particularmente durante tarefas que requerem ação voluntária. Um aumento recíproco na ativação do lobo temporal pode ocorrer durante ações voluntárias, tais como os movimentos dos dedos ou a fala, em pessoas com esquizofrenia. Estudos neuropatológicos demonstraram redução da densidade do neurópilo, o emaranhado de axônios e dendritos dos neurônios nos lobos frontais desses pacientes. Durante o desenvolvimento, a densidade do neurópilo é mais alta em torno do primeiro ano de vida, sendo, depois, reduzida um pouco pela poda sináptica; a densidade se estabiliza durante a infância e é ainda mais reduzida para níveis adultos na adolescência. Uma hipótese para o aparecimento da esquizofrenia nos anos finais da adolescência é que ocorre poda sináptica excessiva nessa fase da vida, resultando em muito pouca atividade frontolímbica. Alguns especialistas sugeriram que hipometabolismo e escassez de conexões interneuronais no córtex pré-frontal possam refletir ineficiências na memória de trabalho, que ocasionam o discurso desconexo e o afrouxamento de associações que caracterizam a esquizofrenia. No momento, as bases moleculares para a regulação da densidade das sinapses dentro do neurópilo são desconhecidas. Outras linhas de investigação visando ao entendimento das bases biológicas desse transtorno documentaram ineficiências na formação de conexões sinápticas corticais na metade do segundo trimestre de gestação, que podem resultar de infecção viral ou de subnutrição. Estudos sobre o neurodesenvolvimento realizados durante a infância encontraram aumento da incidência de anormalidades neurológicas sutis antes do aparecimento do transtorno do pensamento em pessoas que subsequentemente exibiram sinais de esquizofrenia. Em um estudo fascinante, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi utilizada para identificar as regiões cerebrais que são ativadas quando uma pessoa ouve a linguagem falada. Um conjunto relevante de estruturas corticais e subcorticais demonstrou aumento do metabolismo quando a fala era processada. Os pesquisadores, então, estudaram um grupo de pacientes com esquizofrenia que estavam vivenciando alucinações auditivas ativas. Durante as alucinações, as mesmas estruturas corticais e subcorticais eram ativadas como o eram pelos sons reais, incluindo o córtex auditivo primário. Ao mesmo tempo, foi observada redução da ativação em áreas que se acredita monitorarem a fala, incluindo o giro temporal médio superior e a área motora suplementar. Esse estudo levanta as questões de qual estrutura cerebral está ativando as alucinações e por quais mecanismos os medicamentos neurolepticos suprimem as alucinações. Evidentemente, as imagens funcionais têm muito a dizer sobre as bases neuroanatômicas da esquizofrenia.

**Funções do lobo frontal** Os lobos frontais, a região que determina como o cérebro atua sobre seu conhecimento, constituem uma categoria independente. Em estudos neuroanatômicos comparativos, a grande massa dos seis lobos é o aspecto principal que diferencia o cérebro humano do de outros primatas e que lhe proporciona suas qualidades humanas únicas. Os lobos frontais apresentam quatro subdivisões. As três primeiras – a faixa motora, a área motora suplementar e a área de Broca – são mencionadas na discussão anterior do sistema motor e da linguagem. A quarta divisão, mais anterior, é o córtex pré-frontal. Ele contém três regiões nas quais lesões produzem síndromes distintas: a orbitofrontal, a dorsolateral e a medial. Estudos que utilizaram coloração definiram conexões recíprocas densas entre o córtex pré-frontal e todas as outras regiões do cérebro. Portanto, uma vez que a anatomia pode prever a função, teoricamente o córtex pré-frontal está conectado para permitir o uso sequencial de toda a gama de funções cerebrais: motivação, atenção e sequência de ações. As lesões bilaterais dos lobos frontais são caracterizadas por alterações na personalidade – como as pessoas interagem com o mundo. A síndrome do lobo frontal, que é mais comumente produzida por trauma, infartos, tumores, lobotomia, esclerose múltipla ou doença de Pick,

consiste em lentificação do pensamento, mau julgamento, reclusão social e irritabilidade. Os pacientes em geral exibem indiferença apática às experiências que pode explodir de repente em desinibição impulsiva. As lesões unilaterais desse lobo podem passar despercebidas porque o lobo intacto pode compensá-las com alta eficiência. Pode ser difícil detectar disfunção do lobo frontal por meio de testes neuropsicológicos formais, altamente estruturados. A inteligência, refletida no quociente de inteligência (QI), pode ser normal, e estudos de neuroimagem funcional têm demonstrado que o QI parece requerer mais ativação do lobo parietal. Por exemplo, durante a administração da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – Revisada (WAIS-R), os níveis mais altos de aumento da atividade metabólica durante tarefas verbais ocorreram no lobo parietal direito. No entanto, a patologia do lobo frontal pode se tornar aparente apenas sob situações da vida real não estruturadas e estressantes. Um caso famoso ilustrando o resultado de lesão do lobo frontal envolveu Phineas Gage, um operário da rede ferroviária de 25 anos. Quando estava trabalhando com explosivos, um acidente lançou um pino de ferro através de sua cabeça. Ele sobreviveu, mas os lobos frontais foram gravemente lesionados. Após o acidente, seu comportamento mudou de forma drástica. O caso foi descrito pelo Dr. J. M. Harlow, em 1868, como segue: [George] é caprichoso, irreverente, entregando-se, por vezes, à profanação mais grosseira (o que não era antes seu costume), manifestando o mínimo de deferência por seus colegas, impaciente em relação a regras e conselhos quando estão em conflito com seus desejos... Sua mente mudou radicalmente, de modo tão decisivo que seus amigos e conhecidos afirmaram que ele “não era mais o Gage”. (Ver Fig. 1.2-5.) Em um estudo com homens destros, lesões do córtex pré-frontal direito eliminaram a tendência a utilizar indícios de memória internos, associativos, e levaram a uma tendência extrema a interpretar a tarefa a cumprir em termos de seu contexto imediato. Entretanto, homens destros que tiveram lesões do córtex pré-frontal esquerdo produziram interpretações dependentes do contexto e interpretaram as tarefas inteiramente em termos de seus próprios impulsos internos. Uma imagem de espelho da lateralização funcional aparece em indivíduos canhotos. Esse teste, portanto, revelou a associação mais clara conhecida da lateralização funcional cortical superior com a mão dominante do indivíduo. Futuros experimentos nesse sentido tentarão reproduzir esses achados com neuroimagens funcionais. Se confirmados, esses estudos sugerem uma notável complexidade da organização funcional dentro do córtex pré-frontal e também podem ter implicações para o entendimento de doenças psiquiátricas nas quais a patologia pré-frontal tem sido postulada, tais como esquizofrenia e transtornos do humor. A densa inervação dos lobos frontais por fibras nervosas contendo dopamina é de interesse devido à ação de medicamentos antipsicóticos. No nível clínico, esses fármacos podem ajudar a organizar as associações desconexas de um paciente com esquizofrenia. No nível neuroquímico, a maior parte dos medicamentos antipsicóticos típicos bloqueia as ações da dopamina nos receptores de D2. Logo, os lobos frontais podem ser um local de ação terapêutica importante para os medicamentos antipsicóticos.

**DESENVOLVIMENTO** O sistema nervoso é dividido nos sistemas nervosos central e periférico (SNC e SNP). O SNC consiste no cérebro e na medula espinal; o SNP compreende todas as fibras sensoriais, motoras e autônomas e os gânglios fora do SNC. Durante o desenvolvimento, ambas as divisões originam-se de um precursor comum, o tubo neural, que, por sua vez, é formado a partir das dobras da placa neural, uma especialização do ectoderma, a mais externa das três camadas do embrião primitivo. Durante o desenvolvimento embrionário, o próprio tubo neural torna-se o SNC; o ectoderma imediatamente superficial ao tubo neural se torna a crista neural, que dá origem ao SNP. A formação dessas estruturas requer a comunicação química entre os tecidos vizinhos na forma de moléculas na superfície das células e sinais químicos difusíveis. Em muitos casos, diz-se que uma estrutura formada mais cedo, como a notocorda,



induz o ectoderma circundante a formar uma estrutura posterior, nesse caso, a placa neural (ver Lâmina Colorida 1.2-6). A identificação dos mediadores químicos da indução de tecidos é uma área de pesquisa ativa. Pesquisadores começaram a examinar se falhas nas interações desses mediadores e de seus receptores poderiam estar na base dos erros no desenvolvimento cerebral que causam psicopatologia.

**Migração e conexões neuronais** O ciclo de vida de um neurônio consiste no nascimento da célula, na migração para a posição adulta, na extensão de um axônio, na elaboração de dendritos, na sinaptogênese e, por fim, no início da neurotransmissão química. Os neurônios nascem em zonas de proliferação, em geral localizadas ao longo da superfície interior do tubo neural. No auge da proliferação neuronal na metade do segundo trimestre, 250 mil neurônios nascem a cada minuto. Os neurônios pós-mitóticos migram para o exterior, para suas localizações adultas no córtex, guiados por fibras gliais astrocíticas orientadas no sentido do radial. Essa migração neuronal no córtex cerebral ocupa grande parte dos primeiros seis meses de gestação. Para alguns neurônios no córtex pré-frontal, a migração ocorre em uma distância 5 mil vezes o diâmetro do corpo celular do neurônio. A migração neuronal requer um conjunto complexo de interações célula a célula e é suscetível a erros em que os neurônios falham em chegar ao córtex e, em vez disso, se instalam em posições ectópicas. Um grupo desses neurônios posicionados incorretamente é denominado heterotopia. Foi demonstrado que as heterotopias neuronais causam epilepsia e estão associadas com retardo mental. Em um estudo neuropatológico do plano temporal de quatro pacientes consecutivos com dislexia, heterotopias foram um achado comum. Recentemente, foi postulado que os neurônios heterotópicos dentro do lobo frontal têm um papel causal em alguns casos de esquizofrenia. Muitos neurônios produzem axônios à medida que migram, enquanto outros não iniciam o crescimento axonal até terem alcançado seus alvos corticais. Os axônios talâmicos que se projetam para o córtex inicialmente fazem sinapse em uma camada transitória de neurônios denominada neurônios de subplaca. No desenvolvimento normal, os axônios em seguida se separam dos neurônios de subplaca e prosseguem superficialmente para fazer sinapse nas células corticais verdadeiras. Os neurônios de subplaca, então, se degeneram. Os cérebros de algumas pessoas com esquizofrenia revelam uma persistência anormal de neurônios de subplaca, sugerindo uma falha em completar a exploração axonal. Entretanto, esse achado não está correlacionado com a presença de esquizofrenia em todos os casos. Uma árvore dendrítica ramificada característica é elaborada quando o neurônio completa a migração. A sinaptogênese ocorre em um ritmo frenético a partir do segundo trimestre até os primeiros 10 anos de vida. O auge da sinaptogênese ocorre nos primeiros 2 anos de vida, quando cerca de 30 milhões de sinapses se formam a cada segundo. O envolvimento dos axônios pelas bainhas de mielina começa no período pré-natal; ele se completa em grande parte na primeira infância, mas só atinge sua extensão total mais tarde, na terceira década de vida. A mielinização do cérebro também é sequencial. Os neurocientistas estão imensamente interessados no efeito das experiências sobre a formação de circuitos cerebrais nos primeiros anos de vida. Como já foi observado, há muitos exemplos do impacto das primeiras experiências sensoriais sobre as ligações das áreas corticais de processamento sensorial. De forma semelhante, sabe-se que os primeiros padrões de movimento reforçam as conexões neurais na área motora suplementar que dirige atos motores específicos. Os neurônios formam rapidamente cinco vezes mais conexões sinápticas; então, por meio de um processo darwiniano de eliminação, apenas persistem aquelas sinapses que servem a uma função relevante. Essa poda sináptica parece preservar o estímulo no qual a célula pré-sináptica dispara em sincronia com a célula pós-sináptica, um processo que reforça repetidamente a ativação de circuitos neurais. Um componente molecular que se acredita mediar o reforço sináptico é o receptor de glutamato NMDA pós-sináptico. Esse receptor permite o influxo de íons cálcio apenas quando a célula é ativada por glutamato, ao mesmo tempo que a membrana na qual se situa é despolarizada.

Portanto, a ligação de glutamato sem despolarização da membrana ou a despolarização da membrana sem ligação de glutamato impedem a ativação do influxo de cálcio. Receptores NMDA abrem-se nos dendritos que são expostos a ativação repetida, e sua ativação estimula a estabilização da sinapse. O cálcio é um mensageiro intracelular crucial que inicia uma cascata de eventos, incluindo regulação de genes e a liberação de fatores tróficos que fortalecem conexões sinápticas particulares. Embora haja menos evidência experimental do papel da experiência na modulação da conectividade sináptica das áreas de associação do que tem sido demonstrado nas áreas sensoriais e motoras, os neurocientistas presumem que mecanismos semelhantes, dependentes de atividade, possam se aplicar em todas as áreas do cérebro.

**Neurogênese adulta** Uma descoberta recente notável foi a de que novos neurônios podem ser gerados em certas regiões do cérebro (em particular no giro dentado do hipocampo) em animais adultos, incluindo os humanos. Isso contrasta acentuadamente com a crença anterior de que nenhum neurônio era produzido após o nascimento na maioria das espécies. Essa descoberta tem um impacto profundo no nosso entendimento do desenvolvimento normal, da incorporação de experiências, bem como da capacidade do cérebro de recuperar-se após vários tipos de lesões (ver Lâminas Coloridas 1.2-7 e 1.2-8).

**A base neurobiológica das teorias do desenvolvimento** Na esfera das emoções, as primeiras experiências da infância têm sido sob suspeita de ser a causa de psicopatologia desde as mais antigas teorias de Sigmund Freud. O método psicanalítico de Freud visava rastrear os fios das memórias mais remotas da infância de um paciente. Franz Alexander acrescentou o objetivo de permitir que o paciente as revivesse em um ambiente menos patológico, um processo conhecido como uma experiência emocional corretiva. Embora os neurocientistas não tenham dados que demonstrem que esse método opera no nível de neurônios e circuitos, resultados que estão surgindo revelam um efeito profundo dos primeiros cuidadores sobre o repertório emocional de um indivíduo adulto. Por exemplo, o conceito de sintonia é definido como o processo pelo qual os cuidadores “reproduzem os sentimentos internos de uma criança”. Se as expressões emocionais de um bebê são correspondidas de uma maneira consistente e sensível, certos circuitos emocionais são reforçados. Esses circuitos provavelmente incluem o sistema límbico, em particular a amígdala, que serve como um portal para os circuitos de memória do hipocampo para estímulos emocionais. Em um relato empírico, por exemplo, um bebê cuja mãe repetidas vezes deixava de espelhar seu nível de entusiasmo saiu da infância como uma menina extremamente passiva, que era incapaz de vivenciar emoções ou sentimentos de alegria. As contribuições relativas da natureza e da criação talvez não sejam em lugar algum mais indistintas do que no amadurecimento das respostas emocionais, em parte porque a localização das emoções dentro do cérebro adulto seja muito mal compreendida. É razoável supor, entretanto, que as reações dos cuidadores durante os 2 primeiros anos de vida de uma criança sejam, algumas vezes, internalizadas como circuitos neurais distintos, não completamente sujeitos a modificação pelas experiências subsequentes. Por exemplo, as conexões dos axônios entre o córtex pré-frontal e o sistema límbico, que provavelmente têm um papel na modulação dos instintos básicos, são estabelecidas entre as idades de 10 e 18 meses. Um trabalho recente sugere que um padrão de experiências aterrorizantes na infância possa afetar a amígdala e levar os circuitos da memória a se tornarem, em especial, alertas a estímulos ameaçadores, à custa dos circuitos para a linguagem e para outras habilidades acadêmicas. Dessa forma, bebês criados em um lar caótico e assustador podem ser neurologicamente desfavorecidos para a aquisição de habilidades cognitivas complexas na escola. Um correlato adulto dessa cascata de hiperatividade prejudicial da resposta de medo é encontrado no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), no qual as pessoas expostas a um trauma intenso envolvendo morte ou ferimento podem ter sentimentos de medo e impotência por anos após o acontecimento. Um estudo de escaneamento por PET de pacientes com TEPT revelou atividade anormalmente alta na amígdala direita

enquanto estavam revivendo suas memórias traumáticas. Pesquisadores formularam a hipótese de que a condição hormonal estressante presente durante o registro das memórias pode ter servido para gravar as memórias no cérebro e impedir seu apagamento pelos circuitos de modulação da memória habituais. Como resultado, as memórias traumáticas exerceram uma influência global e levaram a um estado de constante vigilância, mesmo em situações familiares e seguras. Pesquisadores nas áreas relacionadas da matemática produziram resultados documentando os efeitos organizadores das primeiras experiências sobre as representações internas do mundo exterior. Desde o tempo de Pitágoras, a música tem sido considerada um ramo da matemática. Uma série de estudos recentes mostrou que grupos de crianças que receberam oito meses de lições intensivas de música clássica durante os anos pré-escolares mais tarde apresentaram raciocínio espacial e matemático bem melhor na escola do que um grupo-controle. Tarefas não musicais, como percorrer labirintos, desenhar figuras geométricas e copiar padrões de blocos de duas cores, foram realizadas com significativamente mais habilidade pelas crianças musicais. A exposição precoce à música, portanto, pode ser a preparação ideal para futura aquisição de habilidades complexas de matemática e engenharia. Essas observações instigantes sugerem uma base neurológica para as teorias do desenvolvimento de Jean Piaget, Erik Erikson, Margaret Mahler, John Bowlby, Sigmund Freud e outros. A teoria epigenética de Erikson afirma que o comportamento adulto normal resulta da conclusão sequencial, bem-sucedida, de cada um dos estágios da primeira infância e da infância. De acordo com o modelo epigenético, o fracasso em completar um estágio inicial se reflete em desajustes físicos, cognitivos, sociais ou emocionais subsequentes. Por analogia, os dados experimentais que acabamos de discutir sugerem que as primeiras experiências, sobretudo durante a janela crítica da oportunidade para o estabelecimento de conexões neurais, preparam os circuitos básicos para a linguagem, as emoções e outros comportamentos avançados. Evidentemente, as conexões incorretas do cérebro de um bebê podem levar a desvantagens graves mais tarde quando a pessoa tenta se relacionar com o mundo como adulta. Esses achados apoiam a necessidade vital de financiamento público adequado de programas de intervenção precoce, que podem ser os meios mais eficientes para melhorar a saúde mental das pessoas, em termos de custos.

**REFERÊNCIAS**

Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends Neurosci.* 2007;30:194. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: Structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord.* 2012;14(4):340. Green S, Lambon Ralph MA, Moll J, Deakin JF, Zahn R. Guilt-selective functional disconnection of anterior temporal and subgenual cortices in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(10):1014. Katschnig P, Schwingenschuh P, Jehna M, Svehlík M, Petrovic K, Ropele S, Zwick EB, Ott E, Fazekas F, Schmidt R, Enzinger C. Altered functional organization of the motor system related to ankle movements in Parkinson's disease: Insights from functional MRI. *J Neural Transm.* 2011;118:783. Kringelbach ML, Berridge KC. The functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Discov Med.* 2010;9:579. Melchitzky DS, Lewis DA. Functional Neuroanatomy. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Morris CA. The behavioral phenotype of Williams syndrome: A recognizable pattern of neurodevelopment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C:427. Nguyen AD, Shenton ME, Levitt JJ. Olfactory dysfunction in schizophrenia: A review of neuroanatomy and psychophysiological measurements. *Harv Rev Psychiatry.* 2010;18:279. Prats-Galino A, Soria G, de Notaris M, Puig J, Pedraza S. Functional anatomy of subcortical circuits issuing from or integrating at the human brainstem. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:4. Sapara A, Birchwood M, Cooke MA, Fannon D, Williams SC, Kuipers E, Kumari V. Preservation and compensation: The functional neuroanatomy of insight and working memory in schizophrenia. *Schizophr*

Res. 2014;152:201–209. Vago DR, Epstein J, Catenaccio E, Stern E. Identification of neural targets for the treatment of psychiatric disorders: The role of functional neuroimaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22:279. Watson CE, Chatterjee A. The functional neuroanatomy of actions. *Neurology.* 2011;76:1428. Weis S, Leube D, Erb M, Heun R, Grodd W, Kircher T. Functional neuroanatomy of sustained memory encoding performance in healthy aging and in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 2011;121:384. Zilles K, Amunts K, Smaers JB. Three brain collections for comparative neuroanatomy and neuroimaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1225:E94. 1.3

Desenvolvimento neural e neurogênese, que pode ser deficiente no caso de as condições iniciais serem perturbadas. Novas propriedades neurais emergem durante o amadurecimento à medida que as populações de neurônios elaboram redes funcionais adicionais baseadas em experiências contínuas e modificadas por elas. Dado o caráter dinâmico do cérebro, podemos esperar que as anormalidades do desenvolvimento em populações e sistemas neurais, causadas por fatores genéticos e ambientais, se manifestem em diferentes momentos na vida de uma pessoa.

### VISÃO GERAL DO DESENVOLVIMENTO MORFOLÓGICO DO SISTEMA NERVOSO

O cérebro humano é um sistema complexo em termos estruturais e funcionais que exibe modificações contínuas em resposta a experiência e a doença. Os sistemas anatômicos e neuroquímicos que estão na base das funções cognitivas, sociais, emocionais e sensorio-motoras do sistema nervoso maduro se originam de populações de neurônios e de células da glia que surgem durante os primeiros períodos do desenvolvimento. Um entendimento dos mecanismos moleculares e celulares que intermedeiam o desenvolvimento do sistema nervoso é fundamental na psiquiatria porque as anormalidades dos processos do desenvolvimento contribuem para muitos transtornos cerebrais. Embora uma base evolutiva possa não ser surpreendente em transtornos da primeira infância, como autismo, retardo mental do X frágil e síndrome de Rett, mesmo doenças maduras, incluindo a esquizofrenia e a depressão, refletem fatores ontogenéticos. Por exemplo, evidências de patologia cerebral e de neuroimagens indicam que há reduções nos volumes da região do prosencéfalo, nos números de neurônios e de células da glia e de algumas classes de interneurônios na esquizofrenia que são aparentes no momento do diagnóstico. De modo semelhante, no autismo, o crescimento inicial do cérebro é anormalmente aumentado, e são observadas anormalidades da organização celular que refletem distúrbios nos processos básicos de proliferação e migração de células. Quando há regulação anormal do desenvolvimento inicial do cérebro, uma base de populações de neurônios alteradas, que podem diferir em tipos, números e posições nas células, é estabelecida, ou conexões anormais, com consequências para as populações gliais interativas, podem ser elaboradas. Com o progressivo desenvolvimento pós-natal, os sistemas cerebrais em processo de amadurecimento convocam neurônios componentes para alcançar níveis cada vez mais altos de processamento de informações complexas. Ao pensarmos sobre o desenvolvimento do cérebro, vários princípios gerais precisam ser considerados. Primeiro, diferentes regiões cerebrais e populações de neurônios são geradas em momentos distintos do desenvolvimento e exibem planos temporais específicos. Isso tem implicações para as consequências de insultos específicos do desenvolvimento, tal como a produção de autismo após exposição fetal ao medicamento talidomida durante o 20º ao 24º dias de gestação. Segundo, a sequência de processos celulares abrangendo a ontogenia prediz que anormalidades nos eventos iniciais levam necessariamente a diferenças nos estágios subsequentes, embora nem todas as anormalidades possam ser acessíveis a nossos instrumentos clínicos. Por exemplo, é provável que um déficit no número de neurônios leve a reduções nos processos dos axônios e ao empacotamento da substância branca no cérebro maduro. Entretanto, no nível clínico, visto que as células da glia superam os neurônios na proporção de 8 para 1, a população dessas células, os oligodendrócitos, e sua mielina aparecem como substância branca alterada em neuroimagens com pouca evidência de um distúrbio neuronal. Terceiro, é evidente

que sinais moleculares específicos, como os fatores de crescimento extracelular e os receptores cognatos ou fatores de transcrição, desempenham papéis em diversos estágios do desenvolvimento celular. Por exemplo, tanto o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) regulam inúmeros processos celulares durante a geração de desenvolvimento e a função madura dos neurônios, incluindo proliferação celular, promoção da sobrevivência, migração de neurônios, desenvolvimento de processos e as modificações sinápticas momentâneas (plasticidade) subjacentes à aprendizagem e à memória. Portanto, as mudanças na expressão ou na regulação de um ligando ou de seu receptor, por experiência, insultos ambientais ou mecanismos genéticos, terão efeitos sobre inúmeros processos em desenvolvimento e maduros.

**Placa neural e neurulação** O sistema nervoso do embrião humano aparece entre a 2ª e a 4ª semanas de gestação. Durante o desenvolvimento, o surgimento de novos tipos de células, incluindo os neurônios, resulta de interações entre camadas de células vizinhas. No 13º dia de gestação, o embrião consiste em um folheto de células. Após a gastrulação (décimo quarto a décimo quinto dias), que forma um embrião de dois folhetos de células composto por ectoderma e endoderma, a região da placa neural do ectoderma é delimitada pelo mesoderma subjacente, que aparece no 16º dia. O mesoderma é formado por células que entram por um sulco na linha média do ectoderma chamado de linha primitiva. Depois da migração, a camada mesodérmica se localiza entre o ectoderma e o endoderma e induz o ectoderma sobreposto a formar a placa neural. A indução geralmente envolve a liberação de fatores de crescimento solúveis de um grupo de células, que, por sua vez, ligam os receptores nas células vizinhas, ocasionando mudanças neurais.

**19 E14-15 E21 E16 Ectoderma Mesoderma Endoderma E24 E18 Placa neural Notocorda Crista neural E28 Pregas neural Epiderme Tubo neural Somitos**

**FIGURA 1.3-1 Mecanismos da neurulação.** A neurulação começa com a formação de uma placa neural em resposta a fatores de crescimento solúveis liberados pela notocorda subjacente. A placa neural origina-se como um espessamento do ectoderma que resulta de células epiteliais cubóides assumindo o formato de coluna. Com mudanças adicionais na forma e adesão das células, as bordas da placa dobram e se elevam, encontrando-se na linha média para formar um tubo. As células nos topos das pregas neurais situam-se entre o tubo neural e a epiderme sobrejacente, formando a crista neural, que dá origem ao sistema nervoso periférico e a outras estruturas. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:44.)

çã nos fatores de transcrição nuclear que controlam a expressão gênica a jusante. Em alguns casos, há o envolvimento de mecanismos mediados pelo contato entre as células. Na seção sobre padronização gênica, a seguir, são abordados os papéis importantes dos fatores de crescimento solúveis e a expressão do fator de transcrição. A placa neural, cuja indução se completa em 18 dias, é um folheto de epitélio colunar cercado por epitélio ectodérmico. Após a formação, as bordas da placa se elevam, formando as pregas neurais. Subsequentemente, alterações no citoesqueleto intracelular e na junção célula-matriz extracelular fazem as pregas se fundirem na linha média, um processo denominado neurulação, formando o tubo neural, uma cavidade central prenunciando o sistema ventricular (Fig. 1.3-1). A fusão se inicia na região cervical, no nível do rombencéfalo (medula e ponte), e continua no sentido rostral e caudal. A neurulação ocorre com 3 a 4 semanas de gestação em humanos, e sua falha resulta em anencefalia rostralmente e espinha bífida caudalmente. Os defeitos da neurulação são bem conhecidos após exposição a ácido retinoico em preparações dermatológicas e anticonvulsivantes, bem como a dietas deficientes em ácido fólico. Outro produto da neurulação é a crista neural, cujas células derivam das bordas da placa neural e do tubo neural dorsal. A partir dessa posição, as células da crista neural migram dorsolateralmente sob a pele para formar melanócitos e ventromedialmente para formar os gânglios sensoriais da raiz dorsal e cadeias simpáticas do sistema nervoso periférico e gânglios do sistema

nervoso entérico. Entretanto, essa crista dá origem a diferentes tecidos, incluindo células dos sistemas neuroenócrino, cardíaco, mesenquimatoso e esquelético, formando a base de muitas síndromes congênitas que envolvem o cérebro e outros órgãos. A crista neural tem origem na borda do ectoderma neural e epidermal, e sua geração de melanócitos forma a base dos transtornos neurocutâneos, incluindo esclerose tuberosa e neurofibromatose. Por fim, outra estrutura não neuronal de origem mesodérmica formada durante a neurulação é a notocorda, encontrada no lado ventral do tubo neural. Como pode ser visto a seguir, a notocorda desempenha um papel fundamental durante a diferenciação do tubo neural, uma vez que é uma fonte sinalizadora de fatores de crescimento solúveis, como a proteína sonic hedgehog (Shh), que afetam a padronização gênica e a determinação celular. Diferenciação regional do sistema nervoso embrionário Após o fechamento, o tubo neural expande-se de forma diferenciada para formar subdivisões morfológicas importantes que predefinem as principais divisões funcionais do cérebro. Essas subdivisões são importantes em termos de desenvolvimento, porque diferentes regiões são geradas de acordo com esquemas específicos de proliferação e subsequente migração e diferenciação. O tubo neural pode ser descrito em três dimensões, incluindo longitudinal, circunferencial e radial. A dimensão longitudinal reflete a organização rostrocaudal (anterior-posterior), que mais simplesmente consiste no cérebro e na medula espinal. A organização na dimensão circunferencial, tangencial à superfície, representa dois eixos principais: no eixo dorsoventral, grupos de células estão posicionados de forma singular de cima para baixo. Também no eixo medial para lateral, há uma simetria em imagem de espelho, coerente com a simetria direita-esquerda do corpo. Por fim, a dimensão radial representa a organização da camada celular mais interna adjacente aos ventrículos para a superfície mais externa e exibe camadas de células específicas da região. Com 4 semanas, o cérebro humano é dividido longitudinalmente em prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Com 5 semanas, essas três subdivisões, ou “vesículas”, dividem-se ainda em outras cinco, compreendendo o prosencéfalo, que forma o telencéfalo (incluindo córtex, hipocampo e gânglios da base) e o diencefalo (tálamo e hipocampo), o mesencéfalo e o rombencéfalo, gerando o metencéfalo (ponte e cerebelo) e o mielencéfalo (medula). A transformação morfológica em cinco vesículas depende da proliferação, específica da região, de células precursoras adjacentes aos ventrículos, as chamadas zonas ventriculares (ZVs). Conforme será discutido mais adiante, a proliferação depende intimamente de 20

Compêndio de Psiquiatria

SUBDIVISÃO INICIAL

Tubo neural

Prosencéfalo

SUBDIVISÃO POSTERIOR

DERIVADOS MADUROS

Telencéfalo

Diencefalo

Mesencéfalo

Rombencéfalo

Medula espinal

FIGURA 1.3-2

Mesencéfalo

Metencéfalo

Mielencéfalo

Córtex

Gânglios da base

Hipocampo

Retina

Tálamo

Hipotálamo

Hipófise posterior

Epífise/Pineal

Colículo

Tegmento

Pedúnculos cerebrais

Cerebelo

Ponte

Medula

Progressão da diferenciação regional do cérebro. Logo após a neurulação, o tubo neural se diferencia em quatro regiões (prosencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo e medula espinal) que, depois de divisões posteriores e amadurecimento, dão origem às diferentes estruturas cerebrais. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:45.)

fatores de crescimento solúveis fabricados pelas próprias células em proliferação ou liberados dos centros sinalizadores regionais. Por sua vez, a produção do fator de crescimento e a expressão do receptor cognato também dependem de genes padronizantes específicos da região. Sabemos agora que os precursores de ZV, que parecem morfolologicamente homogêneos, expressam uma série de determinantes genéticos moleculares em padrão de tabuleiro de damas que controlam a geração de tipos específicos de neurônios em cada domínio (Fig. 1.3-2). Na dimensão circunferencial, a organização começa muito cedo e se estende ao longo de muitas subdivisões rostrocaudais. Na medula espinal, a maioria dos tecidos compreende as placas laterais, que depois se dividem em placas dorsais ou alares, compostas de interneurônios sensoriais, e placas motoras ou basais, consistindo em

neurônios motores ventrais. Duas outras placas muito pequenas, denominadas placa do assoalho e placa do teto, são praticamente ausentes na maturidade; entretanto, têm papéis reguladores fundamentais como centros sinalizadores do fator de crescimento no embrião. Na verdade, a placa do assoalho, em resposta a Shh da notocorda localizada ventralmente, produz sua própria Shh, que, por sua vez, induz células vizinhas na medula espinal ventral e no tronco cerebral a expressarem fatores de transcrição específicos da região que definem o fenótipo e a função das células. Por exemplo, em combinação com outros fatores, a Shh da placa do assoalho induz precursores do mesencéfalo a se diferenciarem em neurônios secretores de dopamina da substância negra. De forma semelhante, a placa do teto secreta fatores de crescimento, tais como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), que induzem o destino celular dos neurônios dorsais na medula espinal. Na ausência da placa do teto, estruturas dorsais, como o cerebelo, não conseguem se formar, e estruturas hipocámpais da linha média estão ausentes. Por fim, na dimensão radial, a organização das camadas é específica da subdivisão, produzida por proliferação diferencial de precursores de ZV e migração celular, como será descrito mais adiante. As zonas proliferativas ventricular e subventricular. Os padrões distintos de proliferação e migração de precursores em diferentes regiões geram a organização radial do sistema nervoso. Em cada subdivisão longitudinal, o tamanho da população final de uma região do cérebro depende da interação da neurogênese regulada com a morte celular programada. Conceitos tradicionais sugeriram que havia produção celular excessiva em toda parte e que a regulação do número final de células era alcançada principalmente após a neurogênese por meio de morte celular seletiva intermediada por fatores de sobrevivência (tróficos) derivados do alvo. Sabemos agora que os genes padronizantes, que serão discutidos posteriormente, têm papéis importantes na orientação da proliferação dos precursores regionais e que a morte celular programada ocorre em vários estágios. Por consequência, em doenças caracterizadas por regiões cerebrais menores do que o normal, como a esquizofrenia, pode haver uma falha em gerar neurônios inicialmente, em oposição à geração normal com perda celular subsequente. Ciências neurais 21 Padrões radiais e tangenciais de neurogênese e migração De interesse para a psiquiatria, o córtex cerebral é o modelo para o paradigma da neurogênese “de dentro-para-fora”. Inúmeros estudos relatam agora mutações genéticas específicas para diferentes malformações corticais que alteram a neurogênese, a migração e a organização celular, aumentando, desse modo, nosso conhecimento do desenvolvimento cortical tanto normal quanto fisiopatológico. Derivadas das vesículas telencefálicas do prosencéfalo embrionário, as camadas de seis células características representam uma base citoarquitetônica e fisiológica comum para a função neurocortical. Dentro de cada camada, os neurônios exibem morfologias axodendríticas relacionadas, usam neurotransmissores comuns e estabelecem conexões aferentes e eferentes semelhantes. De modo geral, os neurônios piramidais na camada 3 estabelecem sinapses dentro e entre os hemisférios corticais, enquanto os neurônios das camadas mais profundas 5/6 se projetam principalmente para os núcleos subcorticais, incluindo o tálamo, o tronco cerebral e a medula espinal. A maioria dos neurônios corticais tem origem na ZV do prosencéfalo. Nos estágios iniciais, as primeiras células pós-mitóticas migram para fora da ZV para estabelecer uma camada superficial denominada pré-placa. Dois tipos importantes de células compreendem as células de Cajal–Retzius da pré-placa, que formam a camada 1 mais externa, ou zona marginal, e os neurônios da subplaca, que se localizam abaixo da futura camada 6. Essas regiões distintas se formam quando neurônios tardios da placa cortical migram dentro da pré-placa e a dividem em dois (Fig. 1.3-3). Uma descoberta recente, postulada durante anos, mudou a visão das origens das populações de neurônios corticais envolvidas em doenças do cérebro humano. Experimentos de rastreamento de neurônios em cultura e in vivo demonstram que o neocórtex, um derivado do prosencéfalo dorsal, também é povoado por neurônios gerados no prosencéfalo ventral (ver Fig. 1.3-3). Estudos moleculares dos genes

padronizantes, em especial o Dlx, apoiam fortemente esse modelo (ver a seguir). Por sua vez, com os neurônios piramidais excitatórios, a maioria esmagadora de interneurônios inibitórios secreta ácidos de ácido -aminobutírico (GABA) origina-se de precursores mitóticos das eminências ganglionares que geram os neurônios dos gânglios da base. Subgrupos de interneurônios também secretam neuropeptídeos, como o neuropeptídeo Y (NPY) e somatostatina, e expressam enzimas geradoras de óxido nítrico (NOS). Não associadas com a glia radial da ZV cortical, esses interneurônios GABA alcançam a placa cortical migrando tangencialmente, ou na zona marginal superficial, ou em uma posição profunda acima da ZV, a região da subplaca onde os aferentes talâmicos também estão se desenvolvendo. Significativamente, nos cérebros de pacientes com esquizofrenia, o córtex pré-frontal exibe uma densidade reduzida de A B C Pia Prosencéfalo dorsal Ventrículo EGL EGM PP ZV Prosencéfalo ventral Prosencéfalo em desenvolvimento FIGURA 1.3-3 Ventrículo Estágio pré-placa ZM PC SP ZI ZV Glia radial Ventrículo Estágio de placa cortical Desenho esquemático da migração radial e tangencial durante o desenvolvimento do córtex. A. A seção coronal de uma metade do prosencéfalo em desenvolvimento de um rato. O prosencéfalo dorsal dá origem ao córtex cerebral. As eminências ganglionares mediais (EGMs) e as eminências ganglionares laterais (EGLs) do prosencéfalo ventral geram os neurônios dos gânglios da base e os interneurônios corticais. As setas indicam a rota de migração tangencial para os interneurônios de ácido -aminobutírico (GABA) para o córtex. A área da caixa (ampliada em B e C) mostra o córtex em desenvolvimento nos estágios inicial e tardio. B. No prosencéfalo dorsal, a primeira coorte de neurônios pós-mitóticos migra para fora da zona ventricular (ZV) e cria uma pré-placa (PP) abaixo da superfície pial. C. Neurônios pós-mitóticos subsequentes irão migrar ao longo da glia radial através da zona intermediária (ZI) e assumir posição no meio da pré-placa, criando uma placa cortical (PC) entre a zona marginal (ZM) externa e a subplaca (SP) interna. Por fim, a PC será composta de seis camadas que se formam sequencialmente, migrando em um padrão “de dentro para fora”. Os processos horizontais na ZI representam terminais do axônio dos aferentes talâmicos. (De Nadarajah B, Parnavelas JG. Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nat Neurosci.* 2002;3:423, com permissão.) 22

Compêndio de Psiquiatria interneurônios na camada 2. Além disso, há uma regulação ascendente da ligação do receptor de GABAA, uma possível compensação funcional, bem como uma deficiência relativa de neurônios que expressam NOS. Essas observações levaram à hipótese de que a esquizofrenia se deve à redução da atividade GABAérgica. A origem dos interneurônios GABA das eminências ganglionares e sua associação com genes padronizantes específicos levantam novos modelos genéticos de acusação de doenças e possíveis estratégias para intervenção na doença. Portanto, mais amplamente, o desenvolvimento cortical normal depende de um equilíbrio de dois padrões principais de neurogênese e migração, consistindo em migração radial de neurônios excitatórios da ZV do prosencéfalo dorsal e migração de neurônios inibitórios do prosencéfalo ventral. Em contraste com a neurogênese “de-dentro-para-fora” observada no córtex, regiões mais antigas em termos filogenéticos, como o hipotálamo, a medula espinal e o giro denteado do hipocampo, exibem a ordem inversa de geração de células. Os neurônios pós-mitóticos formados primeiro localizam-se na superfície, e as células geradas por último, na direção do centro. Embora esse padrão “de fora-para-dentro” pudesse refletir deslocamento celular passivo, a glia radial e as moléculas sinalizadoras de migração específicas estão tão claramente envolvidas. Além disso, as células nem sempre estão localizadas em extensão direta a seu locus de geração de ZV. Antes, alguns grupos de células migram para locais específicos, como é observado para os neurônios dos núcleos olivares inferiores. De fundamental importância na psiquiatria, o hipocampo demonstra padrões de neurogênese e migração tanto radiais quanto não radiais. A camada de células piramidais, 1 a 3 neurônios do corno de Ammon (CA), é gerada em regra de fora-para-dentro no prosencéfalo dorsomedial por um período distinto, de 7 a 15



semanas de gestação, e exibe padrões de migração complexos. No entanto, a outra população importante, os neurônios granulares do giro denteado, começam a aparecer na 18ª semana e exibem neurogênese pós-natal prolongada, originando-se de diversas zonas proliferativas secundárias de migração. Em ratos, por exemplo, a neurogênese granular se inicia no 16º dia embrionário (E16) com proliferação na ZV do prosencéfalo. Em E18, um agregado de precursores migra ao longo de uma rota subpial no próprio giro denteado, onde geram neurônios granulares in situ. Após o nascimento, dá-se outra migração, localizando precursores proliferativos no hilo denteado, que persiste até 1 mês de vida. Depois disso, os precursores granulares se movem para uma camada logo abaixo do giro denteado, denominada zona subgranular (ZSG), que produz neurônios ao longo de toda a vida em ratos adultos, primatas e humanos. Em roedores, os precursores de ZSG proliferam em resposta a isquemia cerebral, lesão de tecido e convulsões, bem como a fatores de crescimento. Também, a diminuição do volume hipocampal relatada na esquizofrenia levanta a possibilidade de que a neurogênese desordenada tenha um papel na patologia, ou como uma base para a disfunção, ou como uma consequência de lesões cerebrais, compatível com as associações de infecções gestacionais com manifestação de doença. Por fim, uma combinação diferente de migração radial e não radial é observada no cerebelo, uma região do cérebro recentemente reconhecida contendo funções importantes em tarefas não motoras, com particular importância para os transtornos do espectro autista. Exceto pelas células granulares, os outros neurônios principais, incluindo Purkinje e núcleos profundos, originam-se da ZV primária do quarto ventrículo, coincidente com outros neurônios do tronco cerebral. Em ratos, isso ocorre em E13 a E15, e, em humanos, entre a 5ª e a 7ª semanas de gestação. Os neurônios granulares, bem como os interneurônios em cesta e estrelados, têm origem na zona proliferativa secundária, a camada celular germinativa externa (CGE), que recobre o cerebelo do recém-nascido no nascimento. Os precursores de CGE surgem na ZV do quarto ventrículo e migram dorsalmente através do tronco cerebral para alcançar essa posição superficial. A CGE dos ratos prolifera por 3 semanas, gerando mais neurônios do que em qualquer outra estrutura, enquanto, em humanos, os precursores de CGE existem por pelo menos 7 semanas e até 2 anos. Quando um precursor de CGE para de proliferar, o corpo celular afunda abaixo da superfície e desenvolve processos bilaterais que se estendem no sentido transversal na camada molecular, e então o soma migra mais para baixo na camada granular interna (CGI). As células alcançam a CGI ao longo da glia especializada de Bergmann, que exerce funções de orientação semelhantes às da glia radial. Entretanto, nesse caso, as células iniciam-se em uma zona proliferativa secundária que gera apenas neurônios da linhagem de células granulares, indicando um destino neural restrito. Clinicamente, essa população pós-natal em bebês torna a neurogênese granular cerebral vulnerável a infecções da primeira infância e um alvo indesejável de diversas drogas terapêuticas, como os esteroides, bem conhecidos por inibir a proliferação celular. Além disso, o controle da proliferação nessa população de células-tronco é perdido no tumor cerebral comum da infância, o meduloblastoma (ver Fig. 1.3-4). Morte celular

Durante o desenvolvimento do sistema nervoso, a eliminação de células aparentemente é necessária para coordenar as proporções de interações de células neurais. A morte celular do desenvolvimento é uma morte de células reproduzível, espacial e temporalmente limitada, que ocorre durante o desenvolvimento do organismo. Foram descritos três tipos de morte celular do desenvolvimento: (1) morte celular filogenética, que remove estruturas em uma espécie que serviram evolutivamente a anteriores, tal como a cauda ou os nervos vomeronasais; (2) morte celular morfogenética, que esculpe os dedos a partir da pá em Estágios CGE Mol P Sb Proliferação Migração Diferenciação Morte celular P0 P3 P7 P12 Proliferação do precursor granular P15 P21 CGI Célula granular diferenciada Neurônios de Purkinje Glia de Bergmann Célula granular pré-migratória Célula granular migratória Célula granular apoptótica FIGURA 1.3-4 Neurogênese, migração

e diferenciação de células granulares durante o desenvolvimento cerebelar. Os precursores de células granulares proliferam na camada germinal externa. Após sair do ciclo celular, migram através da camada molecular e passam os neurônios de Purkinje para alcançar a camada granular interna onde se diferenciam e fazem sinapses. Os neurônios que não migram adequadamente ou que não estabelecem conexões sinápticas apropriadas sofrem apoptose. CGE, camada celular germinal externa; Mol, camada molecular; P, camada celular de Purkinje; CGI, camada celular germinal interna; Sb, substância branca. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:48.)

Ciências neurais 23  
Princípios da função A conversão morfológica do sistema nervoso ao longo dos estágios embrionários, da placa neural passando pelo tubo neural às vesículas cerebrais, é controlada por interações entre fatores

Princípios da função A conversão morfológica do sistema nervoso ao longo dos estágios embrionários, da placa neural passando pelo tubo neural às vesículas cerebrais, é controlada por interações entre fatores

extracelulares e programas genéticos intrínsecos. Em muitos casos, os sinais extracelulares são fatores de crescimento solúveis secretados a partir dos centros sinalizadores regionais, como a notocorda, as placas do assoalho, ou do teto, ou o tecido mesenquimatoso circundante. A capacidade do precursor de responder (a competência) depende da expressão do receptor cognato, que é determinada pelos genes padronizantes cujas proteínas regulam a transcrição gênica. A nova observação surpreendente é que as subdivisões do telencéfalo embrionário que eram, a princípio, baseadas em diferenças de maturidade na morfologia, na conectividade e nos perfis neuroquímicos também são diferenciadas em termos embrionários por padrões distintos de expressão gênica. Os modelos clássicos sugeriram que o córtex cerebral teria sido gerado como uma estrutura razoavelmente homogênea, diferentemente da maioria dos epitélios, com áreas funcionais individuais especificadas relativamente tarde, após a formação da camada cortical, pela incorporação de axônios aferentes do tálamo. Em marcante contraste, estudos recentes indicam que os próprios precursores da ZV proliferativa exibem determinantes moleculares regionais, um “protomapa”, que os neurônios pós-mitóticos carregam com eles à medida que migram ao longo da glia radial para a placa cortical. Por consequência, os aferentes talâmicos inervantes podem servir para modular apenas os determinantes moleculares intrínsecos do protomapa. De fato, em duas mutações genéticas diferentes, *Gbx2* e *Mash1*, nas quais a inervação talamocortical é interrompida, a expressão de genes padronizantes corticais prossegue inalterada. No entanto, o crescimento do aferente talâmico pode ser direcionado por genes padronizantes e, em sequência, desempenhar papéis na modulação dos padrões de expressão regional. Desse modo, os processos dependentes de experiência podem contribuir menos para a especialização cortical do que foi originalmente postulado. O termo “genes padronizantes” denota famílias de proteínas que servem sobretudo para controlar a transcrição de outros genes, cujos produtos incluem outros fatores de transcrição ou proteínas envolvidos nos processos celulares, como proliferação, migração ou diferenciação. De modo característico, as proteínas do fator de transcrição contêm dois domínios principais, um que liga as regiões dos genes promotoras de DNA, e o outro que interage com outras proteínas, sejam fatores de transcrição ou componentes de segundos mensageiros intracelulares. É notável que os fatores de transcrição formem complexos de proteínas multiméricas para controlar a ativação gênica. Portanto, um único fator de transcrição terá diferentes papéis em inúmeros tipos e processos celulares, de acordo com outros fatores presentes, o chamado ambiente celular. A natureza combinatorial da regulação do promotor gênico leva a uma diversidade de desfechos funcionais quando um único gene padronizante é alterado. Além disso, visto que as interações de proteínas dependem de afinidades entre elas, pode haver alterações complexas quando o nível de expressão de um único fator é alterado. Isso pode ser um mecanismo importante de variação humana e de suscetibilidade a doença, uma vez que polimorfismos em promotores de genes, conhecidos por sua associação com doença humana, podem alterar os níveis de produtos proteicos do gene. Um fator de transcrição pode estar associado primariamente com um padrão em uma baixa concentração, mas com outro em um título mais alto. A natureza multimérica dos complexos regulatórios permite que um único fator estimule um processo enquanto ao mesmo tempo inibe outro. Durante o desenvolvimento, um gene padronizante pode, portanto, promover um evento, digamos a geração de neurônios, estimulando um promotor de gene, enquanto de forma simultânea sequestra outro fator de um promotor diferente cuja atividade seja necessária para um fenótipo alternativo, tal como o destino da célula glial. Por fim, os fatores com frequência exibem funções regulatórias cruzadas, em que um fator regula negativamente a expressão de outro. Essa atividade leva ao estabelecimento de limites de tecido, permitindo a formação de subdivisões regionais, como os gânglios da base e o córtex cerebral no prosencéfalo. Além das interações combinatoriais, os genes padronizantes exibem sequências temporais distintas de expressão e função,

agim 24 Compêndio de Psiquiatria do de forma hierárquica. Hierarquias funcionais foram estabelecidas de maneira experimental com abordagens genéticas, seja deletando um gene (perda de função), seja expressando-o excessivamente/ec topicamente (ganho de função), e definindo as consequências para o desenvolvimento. No nível mais geral, as análises genéticas indicam que genes padronizantes restritos à região participam na especifica ção da identidade e, portanto, da função das células nas quais são ex pressos. Subdivisões do cérebro, e do córtex cerebral, em particular, são identificadas por expressão gênica regionalizada na ZV proliferativa do tubo neural, levando a subsequente diferenciação de tipos distintos de neurônios em cada região madura (pós-mitótica). Des se modo, o protomapa da ZV embrionária aparentemente prediz as regiões corticais que irá gerar e pode instruir a sequência temporal hierárquica da expressão do gene padronizante. Parece que os genes diferentes estão na base dos diversos estágios de desenvolvimento do cérebro, incluindo o seguinte: (1) determinar que o ectoderma dará origem ao sistema nervoso (em oposição à pele); (2) definir o caráter dimensional de uma região, tal como a identidade posicional nos eixos dorsoventral ou rostrocaudal; (3) especificar a classe da célula, tal como neurônio ou glia; (4) definir quando cessa a proli feração e inicia a diferenciação; (5) determinar o subtipo específico de célula, como interneurônio de GABA, bem como o padrão de projeção; e (6) definir a posição laminar na região, tal como o córtex cerebral. Embora pesquisas estejam em andamento, estudos indicam que esses muitos passos dependem de interações de fatores de trans crição de inúmeras famílias. Além disso, um único fator de transcri ção tem papéis regulatórios em diversos estágios na vida evolutiva de uma célula, produzindo desfechos complexos, por exemplo, em estudos genéticos de perda de função e doença humana. Avanços recentes na biologia celular levaram à identificação de outro princípio de organização do sistema nervoso, o que, se sustentado por outros estudos, pode fornecer uma base molecular para doenças do sistema cerebral, tal como a doença de Parkinson e o autismo. Usando técnicas moleculares para identificar permanentemente células que ti nham se expressado durante o desenvolvimento de um gene específico, nesse caso o fator de crescimento solúvel, Wnt3a, pesquisadores conse guiram determinar onde as células se originaram no embrião e puderam rastrear sua via de migração ao longo do neuroeixo durante o desenvol vimento. Esses estudos de mapeamento do destino genético indicam que as células que expressavam Wnt3a migravam de forma ampla da linha média dorsal para as regiões dorsais do cérebro e da medula espinal, contribuindo, desse modo, para diferentes estruturas adultas no diencéfalo, no mesencéfalo e no tronco cerebral e medula espinal rostral. É inte resante observar que a maioria dessas estruturas era ligada em uma rede neural funcional, especificamente o sistema auditivo. A observação de que um único sistema funcional surge de um grupo específico de células predestinadas levaria em conta transtornos restritos baseados no sistema neurológico, tal como déficits nos neurônios de dopamina ou catecolamina ou a disfunção de regiões cerebrais inter-relacionadas que facilitam a cognição e a interação social, um sintoma central dos transtornos do espectro autista. Outras degenerações do sistema adulto também podem ser consideradas. Essa nova observação pode mudar a forma como con sideramos as alterações temporais na expressão de genes padronizantes de regiões cerebrais específicas durante o desenvolvimento. Por fim, a expressão gênica padronizante em subdivisões do sistema nervoso não é insensível a fatores ambientais. Ao contrário, ela é intimamente regulada por fatores de crescimento liberados de centros sinalizadores regionais. De fato, embora um século de em briologia experimental clássica descrevesse morfologicamente a in dução de tecidos novos entre camadas de células vizinhas, apenas em época recente definimos as identidades moleculares de proteínas morfogenéticas solúveis e de genes de resposta celular subjacentes ao desenvolvimento. As moléculas sinalizadoras de diferentes cen tros estabelecem os gradientes de tecido que fornecem informações posicionais (dorsal ou ventral), transmitem especificação celular e/ ou controlam o crescimento

regional. Os sinais incluem as BMPs, as proteínas Wingless-Int (Wnts), Shh, os fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) e os fatores de crescimento epidérmico (EGFs), para nomear alguns. Esses sinais estabelecem domínios de desenvolvimento caracterizados por expressão de fatores de transcrição específicos, que, por sua vez, controlam novas transcrições gênicas e processos de desenvolvimento regionais. A importância desses mecanismos para o desenvolvimento cortical cerebral está aparecendo apenas agora, alterando nossos conceitos dos papéis da inervação talâmica e dos processos dependentes de experiência subsequentes. À luz dos princípios temporais e combinatórios discutidos anteriormente, o desenvolvimento do cérebro pode ser visto como uma interação complexa e em evolução de informações extrínsecas e intrínsecas.

### SINAIS INDUTIVOS ESPECÍFICOS E GENES PADRONIZANTES NO DESENVOLVIMENTO

A indução do SNC começa no estágio da placa neural, quando a notocorda, o mesênquima subjacente e o ectoderma epidérmico conjuntamente produzem moléculas sinalizadoras que afetam a identidade das células vizinhas. Especificamente, o ectoderma produz BMPs que impedem a determinação do destino neural promovendo e mantendo a diferenciação epidérmica. Em outras palavras, a diferenciação neural é um estado-padrão que se manifesta a menos que seja inibido. Por sua vez, a indução neural prossegue quando a atividade indutora de epiderme da BMP é bloqueada por proteínas inibitórias, como noggin, follistatina e chordin, que são secretadas pelo nó de Hensen (homólogo ao organizador de Spemann em anfíbios), um centro sinalizador na extremidade rostral da linha primitiva. Quando o tubo neural se fecha, a placa do teto e a placa do assoalho se tornam novos centros sinalizadores, organizando o tubo neural dorsal e ventral, respectivamente. O mesmo sistema ligando/receptor é usado de modo sequencial para inúmeras funções durante o desenvolvimento. As BMPs ilustram bem essa questão, uma vez que impedem o desenvolvimento neural no estágio da placa neural, enquanto após a neurulação os fatores são produzidos pelo próprio tubo neural dorsal para induzir os destinos dos neurônios sensoriais. A medula espinal é um excelente exemplo da interação de fatores sinalizadores solúveis com a expressão e função dos genes padronizantes intrínsecos. A síntese, liberação e difusão de sinais indutivos das fontes sinalizadoras produzem gradientes de concentração que impõem destinos neurais distintos na medula espinal (Fig. 1.3-5). A notocorda e a placa do assoalho secretam Shh, que induz motoneurônios e interneurônios ventralmente, enquanto o ectoderma epidérmico e a placa do teto liberam diversas BMPs que comunicam os destinos do interneurônio de transmissão sensorial e da crista neural dorsalmente. Os sinais indutivos do fator de crescimento agem para iniciar regiões distintas de expressão gênica do fator de transcrição. Por exemplo, altas concentrações de Shh induzem o gene *Hnf3* do fator de transcrição hélice alada (winged helix) nas células da placa do assoalho e *Nkx6.1* e *Nkx2.2* no tubo neural ventral, enquanto a expressão dos genes mais dorsais, *Pax6*, *Dbx1/2*, *Irx3* e *Pax7*, é reprimida. Em resposta a Shh, os motoneurônios ventrais expressam o gene do fator de transcrição *Isl1*, cujo produto proteico é essencial para a diferenciação do neurônio. De modo subsequente, os interneurônios ventrais se diferenciam, expressando *En1* ou *Lim1/2*.

in Ciências neurais 25

A Rombencéfalo  
Cervical Torácico Lombar Sacral Caudal

B En2 r1 r2 r3 r4 r5 r6 r7 r8 Wnt1 Elk-L3 Elf-2  
Ebf Fgf-3 Follistatin CRABP-1 CRABP RAR $\alpha$  RAR $\beta$  Sek-1,3 Sek-2 Sek-4 HoxA2  
HoxB2 HoxA1,B1,D1 HoxA6,B6,C6 HoxA3,B3,D3 HoxA4,B4,C4,D4 Morfogênese  
HoxC8,D8 HoxB5,B6,B9 HoxC5 HoxC9 HoxA7,B7 HoxD9 HoxD10 HoxD11 HoxD12  
HoxA12,D13 BMP4

Genes da identidade posicional GDF7 BMP7 Dorsalin

Tipos de células Fator de transcrição a jusante D1A D1B D2 Pax6 Shh Dbx1 Dbx2 Irx3 Nkx6.1  
D1A D1B D2 V0 V1 V2 Neurônios motores V3 V0 V1 V2 MN V3 FP Placa do teto  
Placa do assoalho

FIGURA 1.3-5 LH2A LH2B Isl1 Evx1/2 En1 Chx10 Isl1/2 Sim1  
HNF3 $\beta$  BMP4 Shh

Genes padronizantes na medula. A. Diagrama ilustrando a localização da expressão gênica no desenvolvimento do “tronco”. Os limites entre rombômeros são especificados por combinações específicas de fatores de transcrição.

(Modificada de Darnell, 2005.). B. Indução do destino celular da medula espinal na morfogênese. Os gradientes dorsoventrais de sonic hedgehog (Shh) e a proteína morfogenética óssea (BMP) induzem a expressão de diversos genes de identidade posicional. Os efeitos combinatórios desses fatores estabelecem os domínios de progenitores e resultam na expressão de marcadores moleculares a jusante específicos. D, neurônios dorsais; V, neurônios ventrais. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:51.) dependente da sinalização de Shh. No entanto, a liberação de BMPs pela corda dorsal e pela placa do teto induz uma cascata distinta de genes padronizantes para obter a diferenciação do interneurônio sensorial. No agregado, as ações coordenadas de Shh e BMPs induzem a dimensão dorsoventral da medula espinal. De maneira similar, outros sinais indutivos determinam a organização rostrocaudal do SNC, tal como ácido retinoico, um regulador a montante dos genes padronizantes hox, na posição anterior, e dos FGFs, na posterior. A sobreposição e a expressão singular dos muitos membros da família do gene hox são importantes para estabelecer o padrão segmentar no eixo anterior-posterior do rombencéfalo e da medula espinal, agora modelos clássicos muito bem descritos em revisões anteriores. Avanços recentes na expressão e função do fator de transcrição da medula espinal apoiam o princípio de que esses fatores desempenham papéis em diversos estágios de desenvolvimento de uma célula, provavelmente devido a sua participação em diferentes complexos proteicos regulatórios: os fatores de transcrição Pax6, Olig2 e Nkx2.2, que definem a identidade posicional de progenitores multipotentes no início do desenvolvimento, também têm papéis cruciais no controle do tempo da neurogênese e da gliogênese no desenvolvimento da medula espinal ventral. O córtex cerebral Evidências recentes sugerem que o desenvolvimento do prosencéfalo também depende de sinais indutivos e de genes padronizantes, como é observado em estruturas neurais mais caudais. No embrião, as estruturas do prosencéfalo dorsal incluem o hipocampo medialmente, o córtex cerebral dorsolateralmente e o córtex entorrinal ventrolateralmente, enquanto no prosencéfalo basal o globo pálido se situa medialmente e o corpo estriado, lateralmente. Com base na expressão gênica e em critérios morfológicos, foi lançada a hipótese de que o prosencéfalo seja dividido em um padrão de domínios em grade, semelhante a um tabuleiro de damas, gerado pela intersecção de colunas longitudinais e segmentos transversais, perpendiculares ao eixo longitudinal. As colunas e os segmentos (prosômeros) exibem expressão restrita de genes padronizantes, permitindo combinações únicas de fatores em cada subdivisão embrionária. Muitos desses genes, incluindo Hnf3, Emx2, Pax6 e Dlx2, são expressos primeiro, mesmo antes da neurulação, na placa neural e, então, mantidos, fornecendo os determinantes do "protomapa" da ZV descritos anteriormente. Como na medula espinal, a expressão gênica inicial do prosencéfalo é influenciada por uma série semelhante de fatores solúveis dos centros sinalizadores – Shh, BMP e ácido retinoico. À medida que as vesículas telencefálicas se formam, os centros sinalizadores se localizam nas bordas do córtex. Na linha média dorsal, há uma prega neural anterior, um mesênquima craniano secretando FGF8, a placa do teto e, na junção da placa do teto com a vesícula telencefálica, a bainha cortical (Fig. 1.3-6). Outros fatores originam-se lateralmente a partir da junção dorsal-ventral do prosencéfalo, bem como a partir das próprias estruturas do prosencéfalo basal.

26 Compêndio de Psiquiatria

BMPs Wnts Emx2 Anterior FIGURA 1.3-6 FGF8 Posterior Pax6 Genes padronizantes e centros sinalizadores no desenvolvimento do córtex cerebral. Este diagrama esquemático mostra uma visão lateral-superior dos dois hemisférios cerebrais do embrião do camundongo, situados acima do mesencéfalo e do rombencéfalo (linhas tracejadas). A extensão anterior-lateral da expressão do gene Pax6 é indicada por círculos. O domínio posterior-medial da expressão de Emx2 é indicado por listras. O gene exibe gradientes de expressão contínuos que diminuem à medida que se estendem para os polos opostos. O sinalizador fator de crescimento de fibroblasto 8 (FGF8) é produzido

e liberado do tecido mesenquimal na prega neural anterior, que regula a expressão de Pax6 e Emx2. Na linha média, proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e proteínas Wingless-Int (Wnts) são secretadas de outros centros sinalizadores, incluindo a placa do teto e as bainhas corticais. (Cortesia de E. Di Cicco-Bloom e K. Forgash.) Os estudos moleculares identificam a forma como diferentes regiões corticais interagem com os neurônios talâmicos para estabelecer modalidades funcionais específicas, tal como visão e sensação? E, uma vez estabelecida, a identidade regional pode ser modificada por eventos posteriores do desenvolvimento? Foi proposto que inicialmente não existem diferenças funcionais no córtex, mas que elas são induzidas pela incorporação de axônios talâmicos extrínsecos, que transmitem especificações posicionais e funcionais, o chamado “modelo protocórtex.” Entretanto, em contraste, evidências moleculares abundantes fornecidas anteriormente sugerem que as diferenças intrínsecas são estabelecidas cedo no neuroepitélio por determinantes moleculares que regulam a especificação territorial, incluindo o direcionamento dos axônios talâmicos, denominado modelo “protomapa”. Os mutantes precedentes fornecem agora testes experimentais desses dois modelos alternativos e indicam que nenhum deles é completamente correto. Embora haja regionalização molecular precoce do córtex, o direcionamento inicial dos axônios talâmicos para o córtex é independente dessas diferenças moleculares. Nos roedores, os aferentes talâmicos visam primeiro às suas regiões corticais habituais no período pré-natal, no embrião tardio. Contudo, quando os aferentes talâmicos chegam ao córtex, o que ocorre vários dias após o nascimento, as interações dos ramos dos axônios talâmicos com os indícios regionais locais levam a modificações da incorporação inicial e ao estabelecimento de conexões que estão em conformidade com as identidades moleculares territoriais. Além disso, o córtex em desenvolvimento exibe um nível notável e inesperado de flexibilidade na mediação das funções específicas da modalidade: no furão, a eliminação cirúrgica da via visual (núcleo geniculado lateral) em filhotes após o nascimento resulta na transferência da sinalização visual para o córtex auditivo, que intermedeia a visão com sucesso! Desse modo, a informação visual do animal é processada de maneira eficaz pelo córtex auditivo. O hipocampo O hipocampo é uma região da maior importância na esquizofrenia, na depressão, no autismo e em outros transtornos, e a definição dos mecanismos que regulam a formação hipocampal pode fornecer indícios das bases para o desenvolvimento desses transtornos. Em camundongos, o hipocampo está localizado na parede medial da vesícula telencefálica. No ponto em que ele se une à placa do teto, o futuro teto do terceiro ventrículo, há um centro sinalizador recentemente definido, a bainha cortical, que secreta BMPs, Wnts e FGFs (ver Fig. 1.3-6). Experimentos genéticos definiram genes padronizantes localizados na bainha cortical e nos primórdios hipocampais, cujas deleções resultam em uma variedade de defeitos morfogenéticos. Em camundongos que não têm Wnt3a, que é expresso na bainha cortical, o hipocampo é completamente ausente ou muito reduzido, enquanto o córtex cerebral vizinho costuma estar preservado. Um fenótipo semelhante é produzido pela deleção de um fator intracelular a jusante para a ativação do receptor de Wnt, o gene Lef1, sugerindo que a via Wnt3a-Lef1 seja necessária para a especificação e/ou proliferação das células hipocampais, questões que aguardam definição. Quando outro gene da bainha cortical, Lhx5, é deletado, os camundongos não formam a bainha e o plexo coroado vizinho, ambas fontes de fatores de crescimento. Porém, nesse caso, as células da bainha cortical, na verdade, proliferam em excesso, e os primórdios hipocampais podem estar presentes, mas desorganizados, exibindo anormalidades na proliferação, migração e diferenciação das células. Uma anormalidade relacionada é observada com a mutação de Lhx2. Por fim, uma sequência de fatores de transcrição bHLH desempenha papéis na neurogênese hipocampal: a diferenciação do giro dentado é defeituosa nos mutantes NeuroD e Mash1. Significativamente, a expressão de todos esses genes padronizantes hipocampais é regulada por fatores secretados pela prega neural anterior, pela placa do teto e pela bainha cortical, incluindo FGF8, Shh, BMPs e

Wnts. Além disso, a região do prosencéfalo basal secreta uma proteína relacionada a EGF, transformando o fator de crescimento (TFG-), que pode estimular a expressão da proteína marcadora límbica clássica, a proteína de associação à membrana lisossomal (LAMP). Esses vários sinais e genes são candidatos à perturbação em doenças humanas do hipocampo. Os gânglios da base Além das funções motoras e cognitivas, os gânglios da base assumem uma nova importância na função neocortical, uma vez que parecem ser a origem embrionária de praticamente todos os interneurônios GABA adultos, alcançando o neocórtex por meio de migração tangencial. Estudos de expressão gênica identificaram vários fatores de transcrição que aparecem nos precursores com origem nas eminências ganglionares do prosencéfalo ventral, permitindo que os interneurônios sejam acompanhados quando migram dorsalmente para as camadas corticais. De modo inverso, os mutantes de deleções genéticas exibem diminuição ou ausência de interneurônios, produzindo resultados em consonância com outras técnicas de rastreamento. Esses fatores de transcrição, incluindo Pax6, Gsh2 e Nkx2.1, estabelecem limites entre diferentes zonas precursoras na ZV do prosencéfalo ventral, por meio de mecanismos envolvendo repressão mútua. Como um modelo simplificado, a eminência ganglionar medial (EGM) expressa principal Células neurais 27 mente Nkx2.1 e dá origem à maioria dos interneurônios GABA do córtex e do hipocampo, enquanto a eminência ganglionar lateral (EGL) expressa Gsh2 e gera interneurônios GABA da zona supraventricular (ZSV) e do bulbo olfativo. O limite entre o prosencéfalo ventral e dorsal depende, então, da interação de EGL com o neocórtex dorsal, que expressa Pax6. Quando Nkx2.1 é deletado, a expressão do fator de transcrição EGL se estende ventralmente para o território de EGM, e há uma redução de 50% nos interneurônios GABA neocorticais e estriatais. Em contrapartida, a deleção de Gsh2 leva a expansão ventral dos marcadores moleculares corticais dorsais e a diminuições concomitantes nos interneurônios olfativos. Por fim, a mutação de Pax6 leva EGM e EGL a se estenderem lateralmente e para as áreas corticais dorsais, produzindo migração de interneurônios. As mudanças fenotípicas finais são complexas, visto que esses fatores exibem expressão única e superposta e interagem para controlar o destino celular.

**Especificação neuronal** Como foi indicado para os gânglios da base, em todo o sistema nervoso os fatores de transcrição participam nas decisões em vários níveis, incluindo a determinação da célula neural genérica, como neurônios ou células gliais, e também dos subtipos de neurônios. Mash1 pode promover um destino neuronal acima de um destino glial, bem como induzir o fenótipo do interneurônio GABA. Entretanto, outro fator bHLH, Olig1/2, pode gerar oligodendrócitos, enquanto promove a diferenciação de neurônios motores em outro lugar, indicando que a variedade de fatores expressos em uma célula específica leva a efeitos combinatórios e, desse modo, a diferentes desfechos para a diferenciação celular. O fator inibitório bHLH, Id, é expresso na transição do córtex somatossensorial para o córtex motor, implicando papéis de membros da família nas características territoriais. No hipocampo, o destino dos neurônios granulares é dependente de NeuroD e Math1, com número deficiente de células quando qualquer um deles é deletado. O papel de fatores específicos na determinação da camada celular cortical permanece uma área de investigação ativa, mas provavelmente inclui Tbr1, Otx1 e Pax6.

**UM NOVO MECANISMO PARA REGULAR A EXPRESSÃO GÊNICA: miRNAs** Ao longo da última década, um novo mecanismo que envolve microRNAs (miRNAs) para regular o ácido ribonucleico (mRNA) mensageiro, foi explorado em organismos simples a complexos. Sabemos, agora, que os miRNAs contribuem não apenas para o desenvolvimento e a função cerebral normal, mas também para transtornos cerebrais, como doença de Parkinson e de Alzheimer, tauopatias e câncer cerebral. Os miRNAs podem afetar a regulação da transcrição de RNA, de junções alternativas, de modificações moleculares ou de translação de RNA. Os miRNAs são moléculas de RNA de fita simples de 21 a 23 nucleotídeos. Diferentemente dos mRNAs, que codificam as instruções para a translação do complexo de ribossomos para proteínas, os miRNAs são RNAs não co



dificantes que não são traduzidos; em vez disso, são processados para formar estruturas de repetição (loop). Os miRNAs exibem uma sequência que é parcialmente complementar a um ou a diversos outros mRNAs celulares. Ao ligarem-se a transcrições do mRNA-alvo, os miRNAs atuam interferindo em sua função, desse modo regulando de forma descendente a expressão desses produtos genéticos. Esse silenciador genético envolve um mecanismo complexo: a transcrição primária maior de miRNA é processada primeiro pelo microprocessador, um complexo enzimático consistindo na nucleotidase Drosha e na proteína ligadora de RNA de fita dupla Pasha. O miRNA maduro liga-se a seu RNA complementar e, então, interage com a endonuclease Dicer que é parte do complexo silenciador induzido por RNA (RISC), resultando na clivagem do mRNA-alvo e do silenciador genético (Fig. 1.3-7). Hoje, 475 miRNAs foram identificados em humanos, e seu número total é estimado entre 600 e 3.441. Potencialmente, até 30% de todos os genes poderiam ser regulados por miRNAs, toda uma nova camada de complexidade molecular. Uma conexão entre miRNAs e diversas doenças cerebrais já foi feita. Por exemplo, miR-133b, que é expresso de forma específica nos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, é deficiente no tecido mesencefálico de pacientes com doença de Parkinson. Além disso, os miRNAs que codificam miR-9, miR-124a, miR-125b, miR-128, miR-132 e miR-219 são abundantemente representados no hipocampo fetal, são regulados de modo diferencial no cérebro de idosos e são alterados no hipocampo de pacientes com doença de Alzheimer. Espécies de RNA semelhantes, denominados RNAs de interferência curta (siRNAs), foram descobertas em plantas, nas quais previnem a transcrição de RNA viral. Os mecanismos envolvidos nesses efeitos têm estreita relação com os do miRNA. Portanto, os siRNAs estão agora sendo utilizados tanto na pesquisa básica como na pesquisa clínica para regular de forma descendente produtos genéticos celulares específicos, desse modo fazendo avançar o estudo das vias envolvidas no neurodesenvolvimento e fornecendo novos instrumentos seletivos para regular os genes causadores de doenças ou os alvos moleculares terapêuticos.

#### REGULAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO POR FATORES

**EXTRACELULARES** A interação de fatores extracelulares com determinantes genéticos intrínsecos que controlam a neurogênese de regiões específicas inclui sinais que regulam a proliferação, a migração, a diferenciação e a sobrevivência das células (Tab. 1.3-1). Os genes padronizantes controlam a expressão de receptores do fator de crescimento e o mecanismo molecular do ciclo de divisão celular. Sabe-se que os fatores extracelulares estimulam ou inibem a proliferação de precursores da ZV e se originam das próprias células, denominados autócrinos, de células/tecidos vizinhos, ou parácrinos, ou da circulação em geral, como nos endócrinos, todas fontes conhecidas por afetar a proliferação no cérebro pré e pós-natal. Embora definidos inicialmente em culturas de células, inúmeros fatores de crescimento mitogênicos são agora bem caracterizados in vivo, incluindo aqueles que estimulam a proliferação, como FGF básico (bFGF), EGF, IGF-I, Shh e sinais inibidores da divisão celular, como o polipeptídeo ativador da adenilato-ciclase hipofisário (PACAP), GABA e glutamato, e os membros da superfamília de TGF- $\beta$ . Entretanto, além de estimularem a reentrada de células no ciclo celular, denominada efeito mitogênico, os sinais extracelulares também aumentam a proliferação promovendo a sobrevivência da população mitótica, uma ação trófica. A estimulação de ambas as vias é necessária para produzir números máximos de células. Esses mecanismos mitogênicos e tróficos durante o desenvolvimento se comparam aos identificados na carcinogênese, refletindo os papéis de c-myc e bcl-2, respectivamente. Várias neurotrofinas, em especial BDNF e neurotrofina-3 (NT3), promovem a sobrevivência dos precursores mitóticos, bem como da progênie recém-gerada. A importância dos mitógenos extracelulares para o desenvolvimento é demonstrada pela expressão dos fatores e seus receptores na neurogênese e pelas consequências profundas e permanentes da alteração de suas atividades durante o desenvolvimento. Por exemplo, administrando fatores de crescimento a embriões e filhotes, pode-se induzir mudanças na proli

ferção na ZV cortical pré-natal, cerebelar pós-natal e no giro denteado 28 Compêndio de Psiquiatria Droscha Transcrição miRNA primário Pré-miRNA Dicer AAAA miRNA RISC Clivagem do mRNA-alvo FIGURA 1.3-7 mRNA-alvo Processamento e função do microRNA (miRNA). Após a transcrição, o miRNA primário assume uma conformação de grampo de cabelo. Essa estrutura permite que a enzima Droscha clive o transcrito, produzindo um pré-miRNA que, então, deixa o núcleo através dos poros nucleares. No citoplasma, Dicer cliva o grampo (stem loop) do pré-miRNA, resultando na formação de duas moléculas complementares de RNA de interferência curta. Apenas uma dessas moléculas é integrada no complexo silenciador induzido por RNA (RISC) e serve como uma fita-guia que permite o reconhecimento e a especificidade para o RNA-alvo devido à complementariedade de sua sequência. Após a integração no complexo RISC, o miRNA se combina com a fita do mRNA complementar e induz a degradação do mRNA duplex pela proteína argonauta, a enzima catalisadora do complexo RISC. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:55.)

hipocampal que produzem modificações permanentes no tamanho da população e na composição celular da região cerebral. Essas mudanças podem ser relevantes para as diferenças estruturais observadas em transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, esquizofrenia e autismo. Especificamente, na ZV do córtex cerebral de embriões de ratos, a proliferação é controlada por bFGF pró-mitogênico e por PACAP antimitogênico, que são expressos como sinais autócrinos/parácrinos. Foram demonstrados efeitos positivos e negativos em embriões vivos no útero por meio de injeções intracérebro-ventriculares (ICV) dos fatores ou antagonistas. A injeção ICV de bFGF produziu um córtex adulto maior composto de 87% mais neurônios, que empregavam glutamato, aumentando, desse modo, a proporção de neurônios piramidais excitatórios para neurônios inibitórios GABA, que ficaram inalterados. De modo inverso, a injeção embrionária de PACAP inibiu a proliferação de precursores corticais em 26%, reduzindo o número de neurônios marcados da camada 5/6 na placa cortical cinco dias depois. Uma redução semelhante foi efetuada pela deleção genética de bFGF pró-mitogênico ou do fator inibidor de leucócito (LIF)/fator neurotrófico ciliar (CNTF)/sinalizador gp130, diminuindo o tamanho cortical. Além disso, os efeitos dos sinais mitogênicos dependem, de maneira fundamental, do programa de desenvolvimento regional específico do estágio, uma vez que a injeção de bFGF em idades tardias, quando a gliogênese predomina, afetou seletivamente os números de células gliais. Portanto, é provável que a desregulação do desenvolvimento das vias mitogênicas devido a fatores genéticos e ambientais (hipoxia, infecção materna/fetal ou exposição a droga ou a substâncias tóxicas) vá produzir mudanças sutis no tamanho e na composição do córtex em desenvolvimento. Outros sinais que tendem a desempenhar papéis proliferativos incluem Wnts, TGF- $\beta$ , IGF-I e BMPs. Embora ainda reste definir as interações entre programas corticais intrínsecos e fatores extrínsecos, um novo estudo impressionante de células-tronco embrionárias de camundongos sugere que a especificação do prosencéfalo embrionário de mamíferos possa ser um programa intrínseco ancestral em termos de desenvolvimento, que surge na ausência de sinais extrínsecos. Em condições de cultura específicas que bloqueiam a sinalização da Shh endógena, as células-tronco embrionárias do camundongo podem sequencialmente gerar os vários tipos de neurônios que exibem os aspectos mais salientes de neurônios piramidais corticais genuínos. Quando enxertadas no córtex cerebral, essas células se diferenciam em neurônios que se projetam para alvos corticais (regiões visual e límbica) e subcorticais selecionados, correspondendo a uma ampla variedade de neurônios da camada piramidal. O entendimento do controle preciso da diferenciação neuronal abrirá novos caminhos a fim de realizar enxertos neuronais em humanos para reposição celular em várias doenças adquiridas e neurodegenerativas. De forma semelhante ao córtex cerebral, as populações de neurônios granulares gerados posteriormente, como por exemplo, no cerebelo e no giro denteado hipocampal,

também são sensíveis a manipulação do fator de crescimento, que é sobremaneira relevante às terapias administradas por via intravenosa a bebês prematuros e recém-nascidos no berçário neonatal. Como em humanos, os neurônios granulares cerebelares em ratos são produzidos no período pós-natal, mas por apenas 3 semanas, enquanto em ambas as espécies os neurônios do giro denteado são produzidos ao longo de toda a vida. Chama atenção que uma única injeção periférica de bFGF em filhotes recém-nascidos de ratos tenha cruzado rapidamente para o líquido cefalorraquidiano (LCR) e estimulado a proliferação na camada granular interna em 30%, bem como o dobro por 8 horas no giro denteado hipocampal, compatível com um mecanismo de ação endócrino. A consequência da estimulação mitogênica no cerebelo foi um aumento de 33% no número de neurônios da camada granular interna e um cerebelo 22% maior. No hipocampo, a estimulação mitótica induzida por uma única injeção de bFGF aumentou o número absoluto de neurônios granulares do giro denteado em 33% em 3 semanas, definido por estereologia, produzindo um hipocampo 25% maior, contendo mais neurônios e astrócitos, uma mudança que persistiu por toda a vida. De modo inverso, a deleção genética de bFGF resultou em cerebelo e hipocampo menores no nascimento e ao longo de toda a vida, indicando que os níveis do fator de crescimento eram fundamentais para a formação da região cerebral normal. Outros sinais proliferativos regulando a neurogênese granular cerebelar incluem Shh e PACAP, cujo rompimento contribui para o meduloblastoma humano, enquanto, no hipocampo, a família Wnt pode estar envolvida. Implicações clínicas Existem várias implicações clínicas desses efeitos surpreendentes do fator de crescimento observados em recém-nascidos. Primeiro, é provável que precisemos investigar possíveis efeitos neurogenéticos dos agentes terapêuticos que administramos no berçário de recém-nascidos para consequências de longo prazo. Segundo, visto que o bFGF é tão eficaz para estimular a neurogênese em adultos (ver texto subsequente) quanto em recém-nascidos, devido ao transporte específico através da barreira hematoencefálica (BHE), existe a possibilidade de que outras proteínas dos fatores de crescimento também sejam preferencialmente transportadas para o cérebro e alterem a neurogênese em andamento. De fato, em ratos, o IGF-I também estimula a neurogênese do giro denteado hipocampal maduro. Terceiro, outros agentes terapêuticos cruzam a BHE com eficiência devido a sua lipossolubilidade, como os esteroides, que inibem a neurogênese em todas as faixas etárias. Os esteroides são usados com frequência no período perinatal para promover amadurecimento pulmonar e tratar infecções e traumas, mas os efeitos sobre a formação do cérebro humano não foram examinados. Quarto, é bem conhecido o fato de que o desenvolvimento neurológico pode ser atrasado em crianças que vivenciam doença sistêmica grave associada com inúmeras citocinas inflamatórias, e podemos nos perguntar até que ponto isso reflete interferência com a neurogênese e com processos concomitantes, possivelmente produzindo diferenças a longo prazo no desenvolvimento funcional cognitivo e motor. Em suma, infecção materna durante a gravidez é um fator de risco conhecido para esquizofrenia, e as citocinas que cruzam a barreira placentária podem afetar de forma direta a proliferação e a diferenciação de células do cérebro do feto, bem como a migração, a escolha do alvo e o amadurecimento das sinapses, como é demonstrado em modelos animais, algumas vezes levando a inúmeras anormalidades cerebrais e comportamentais nos descendentes adultos.

**MIGRAÇÃO CELULAR** Em todo o sistema nervoso, neurônios recém-gerados normalmente migram das zonas proliferativas para alcançar destinos finais.

**Se TABELA 1.3-1 Regulação do neurodesenvolvimento por fatores extracelulares**

Fatores extracelulares	Proliferação	Migração	Diferenciação
Sobrevivência bFGF	↑	Córtex Cerebelo Hipocampo	↑ Nigrostriatal
Córtex Cerebelo	↑	↑	↑
Nigrostriatal Cerebelo	↑	↑	↑
Córtex IGF-1	↑	↑	↑
Cerebelo	↑	↑	↑
Córtex Cerebelo	↑	↑	↑
EGF	↑	↑	↑
Córtex ZSV adulta	↑	↑	↑
Córtex	↑	↑	↑
TGF-β	↓	↓	↓
Córtex Cerebelo	↓	↓	↓
Córtex Cerebelo	↓	↓	↓
Shh	↑	↑	↑
Córtex Cerebelo	↑	↑	↑
Cerebelo	↑	↑	↑
PACAP	↓	↓	↓
Córtex Cerebelo	↓	↓	↓
Cerebelo	↓	↓	↓
Cerebelo	↑	↑	↑
GABA	↓	↓	↓
Córtex	↑	↑	↑

Glutamato ↓ Córtex ↑ Córtex Cerebelo ↓ ↑ Neurônios piramidais Neurônios granulares  
 ↑ ↓ Neurônios imaturos Neurônios maduros TNF-α ↓ Neurônios — ↓ Neurônios  
 BDNF — ↑ Cerebelo ↑ Córtex ZSV adulta ↑ Córtex Cerebelo Wnt ↑ Células-tronco  
 embrionárias Hipocampo — ↑ Orientação dos axônios Medula espinal — NT3 ↓ Células-  
 tronco corticais ↑ Córtex ↑ Córtex ↑ Córtex LIF/CNTF/gp130 ↑ Córtex Células-tronco  
 embrionárias — ↑ Astrócitos — (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's  
 Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &  
 Wilkins; 2009:55.) 30 Compêndio de Psiquiatria esse processo for interrompido, o  
 resultado será localização e função celular anormais. Em humanos, foram descritas  
 mais de 25 síndromes com migração neuronal perturbada. Como já foi observado, os  
 neurônios migram de formas radiais e tangenciais durante o desenvolvimento e  
 podem estabelecer camadas de células de dentro para fora, ou o inverso, de acordo  
 com a região. No desenvolvimento do córtex cerebral, o mecanismo mais bem  
 caracterizado é a migração radial da ZV subjacente para camadas corticais  
 apropriadas de dentro para fora. Além disso, entretanto, os interneurônios GABA  
 inibitórios que são gerados nas eminências ganglionares mediais localizadas  
 ventralmente chegam ao córtex por meio da migração tangencial na zona  
 intermediária ao longo de processos axonais ou de outros neurônios. Os neurônios no  
 cerebelo em desenvolvimento também exibem migração tanto radial quanto  
 tangencial. As células de Purkinje deixam a ZV do quarto ventrículo e apresentam  
 migração radial, enquanto outros precursores do lábio rombóide migram  
 tangencialmente para cobrir a superfície cerebelar, estabelecendo a CGE, uma zona  
 proliferativa secundária. Da CGE, células granulares recém-geradas migram no  
 sentido radial para o interior a fim de criar a camada celular granular interna. Por fim,  
 os interneurônios granulares do bulbo olfativo mostram um tipo de migração diferente,  
 com origem na ZSV dos ventrículos laterais sobrepondo-se ao corpo estriado. Esses  
 neuroblastos dividem-se e migram de maneira simultânea na corrente migratória  
 rostral em trânsito para o bulbo, em uma via que inclui cadeias de células que apoiam  
 os movimentos de avanço. Os transtornos da migração neuronal humana mais  
 comumente reconhecidos são as lissencefalias extensivas (ver texto subsequente),  
 embora a migração incompleta de agregados de neurônios (heterotopias) mais  
 restritos com frequência esteja na base dos transtornos convulsivos focais. Os  
 modelos animais definiram as vias moleculares envolvidas na migração neuronal. O  
 movimento das células requer sinais para iniciar e parar a migração, moléculas de  
 adesão para guiá-la, e citoesqueleto funcional para mediar a translocação celular. O  
 modelo de migração neuronal aberrante em camundongos mais bem caracterizado é o  
 reeler, um mutante espontâneo no qual a posição laminar do neurônio cortical é  
 invertida, sendo gerada de fora para dentro. A reelina é uma glicoproteína extracelular  
 grande, secretada, produzida na fase embrionária pelos primeiros neurônios na pré-  
 placa cortical, nas células de Cajal-Retzius e no hipocampo e no cerebelo. Análises  
 moleculares e genéticas estabeleceram uma sequência sinalizadora na atividade da  
 reelina que inclui pelo menos dois receptores, o receptor de lipoproteína de densidade  
 muito baixa (VLDLR) e o receptor de apoproteína E-2 (ApoER2) e a proteína  
 adaptadora intracelular, disabled 1 (Dab1), identificada inicialmente no camundongo  
 mutante scrambler, uma fenocópia da reelina. Nos dias atuais, considera-se que o  
 sistema de reelina é um mediador da migração neuronal guiada pela glia radial,  
 embora suas funções específicas na iniciação ou interrupção da migração  
 permaneçam controversas. Os papéis dos receptores da VLDL e da ApoE2 são  
 intrigantes por suas possíveis contribuições para o risco de doença de Alzheimer.  
 Estudos recentes encontraram mutações do gene da reelina humana (RELN)  
 associadas com lissencefalia autossômica recessiva com hipoplasia cerebelar,  
 exibindo um córtex marcadamente espessado com paquigiria, formações hipocámpicas  
 anormais e hipoplasia cerebelar grave com ausência de folia. Outros estudos sugerem  
 que polimorfismos de reelina possam contribuir também para o risco de transtorno do  
 espectro autista (TEA). Com relação às proteínas citoesqueléticas, estudos do fungo

filamento *Aspergillus nidulans* surpreendentemente forneceram uma visão sobre o mecanismo molecular subjacente ao transtorno de migração humano, a síndrome de Miller-Dieker, uma lissencefalia associada com o cromossomo 17q13.3 anormal. A lissencefalia é um transtorno distinto caracterizado por uma superfície cortical lisa com ausência de giros e sulcos, com área de superfície cerebral bastante reduzida. A ausência de convoluções resulta de um defeito de migração: a maioria dos neurônios não consegue alcançar seus destinos finais. Na lissencefalia clássica (tipo I), o córtex cerebral é espesso e em geral com quatro camadas, enquanto na lissencefalia cobbstone (tipo II) o córtex é organizado de forma caótica com uma superfície em parte lisa e em parte áspera e laminação deficiente. As partes do cérebro mais gravemente afetadas são o córtex cerebral e o hipocampo, com o cerebelo menos afetado. No fungo, o gene *NudF* foi considerado essencial para a distribuição nuclear intracelular, um processo de translocação também envolvido na migração de células de mamíferos. O homólogo humano de *NudF* é LIS-1 ou PAFAH1B1, cuja mutação responde por até 60% dos casos de lissencefalia de patologia tipo I. O produto do gene LIS-1 interage com os microtúbulos e com os componentes motores relacionados dineína e dinactina, bem como com a doublecortina (DCX), que pode regular a estabilidade do microtúbulo. As mutações no gene DCX resultam em lissencefalia ligada ao X em homens e faixas de neurônios heterotópicos na substância branca em mulheres, aparecendo como um “córtex duplo” em estudos de imagem, produzindo retardo mental grave e epilepsia. Outros defeitos migratórios ocorrem quando as proteínas associadas com o citoesqueleto actina são afetadas, tal como mutação no gene filamina 1, responsável por heterotopias nodulares periventriculares em humanos e mutações de uma enzima fosfoquinase reguladora, o complexo CDK5/p35. A migração celular também depende de moléculas intermediando as interações celulares, que fornecem adesão celular para estabelecer relações neurônio-neurônio e neurônio-glia ou induzir atração ou repulsão. A astrotactina é uma proteína glial importante envolvida na migração neuronal nos processos gliais radiais, enquanto as neuroregulinas e seus receptores, ErbB2-4, desempenham papéis nas interações migratórias neuronais-gliais. Estudos genéticos recentes associam polimorfismos de neuroregulinas com esquizofrenia, sugerindo que essa doença do desenvolvimento possa depender de alterações nos números e nas atividades de oligodendrócitos e nas funções sinápticas. Além disso, alguns estudos sugerem que os próprios primeiros neurotransmissores, GABA e glutamato, e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) regulem a velocidade da migração. Em contraste com a migração radial da ZV cortical, os interneurônios de GABA gerados nas eminências ganglionares empregam mecanismos diferentes para deixar o prosencéfalo ventral e migrar dorsalmente para o córtex cerebral. Vários sistemas sinalizadores foram identificados, incluindo a proteína Slit e o receptor Robo, as semaforinas e seus receptores neuropilinas e o fator de crescimento de hepatócito e seu receptor c-Met, todos os quais parecem repelir os interneurônios de GABA do prosencéfalo basal, promovendo a migração tangencial para o córtex. De maneira significativa, o receptor c-Met foi recentemente associado com transtornos do espectro autista, sugerindo que a migração alterada do interneurônio de GABA para o córtex e déficits na sinalização inibitória possam contribuir para o fenótipo, incluindo convulsões e processamento cognitivo anormal. Finalizando, várias formas humanas de distrofia muscular congênita com defeitos de migração graves do cérebro e do olho resultam de mutações genéticas nas enzimas que transferem açúcares manose para os grupos OH de serina/treonina nas glicoproteínas, interrompendo, desse modo, as interações com diversas moléculas da matriz extracelular e produzindo lissencefalias cobbstone tipo II.

### DIFERENCIAÇÃO E EXCRESCÊNCIAS DO PROCESSO NEURONAL

Após chegarem a seus destinos finais, os neurônios e as células gliais recém-produzidos se diferenciam em células maduras. Para os neurônios, isso envolve crescimento de dendritos e extensão de processos axonais, formação de sinapses e produção de sistemas neurotransmissores, incluindo receptores e sítios de

receptação seletiva. Ciências neurais 31 A maioria dos axônios ficará isolada por bainhas de mielina produzidas por células oligodendrogliais. Muitos desses eventos ocorrem com um período máximo de 5 meses de gestação para a frente. Durante os primeiros anos de vida, muitos sistemas neuronais exibem um processo exuberante de crescimento e ramificações, que é posteriormente diminuído pela “poda” seletiva de axônios e sinapses, dependendo da experiência, enquanto a mielinização continua por vários anos após o nascimento e até a idade adulta. Embora haja enorme plasticidade sináptica no cérebro adulto, um aspecto fundamental do sistema nervoso é o mapeamento ponto a ponto ou topográfico de uma população de neurônios para outra. Durante o desenvolvimento, os neurônios estendem axônios para inervar diversos alvos distantes, como o córtex e a medula espinal. A estrutura que reconhece e responde aos indícios no ambiente é o cone de crescimento, localizado no topo do axônio. O processo axonal é apoiado estruturalmente por microtúbulos que são regulados por inúmeras proteínas associadas a eles (MAPs), enquanto o cone de crescimento terminal exibe uma transição para microfilamentos contendo actina. O cone de crescimento tem extensões semelhantes a varetas, denominadas filopódios, que sustentam os receptores para indícios de orientação específicos presentes nas superfícies da célula e na matriz extracelular. As interações entre os receptores de filopódios e indícios ambientais fazem os cones de crescimento avançarem, virarem e se retraírem. Estudos recentes identificaram as proteínas quinases moduladoras da actina envolvidas nos movimentos rápidos do cone de crescimento, tais como a LIM quinase (LIMK) que causa o fenótipo de linguagem associado com síndrome de Williams. O que talvez seja surpreendente é que a ativação dos receptores do cone de crescimento leva a translação de mRNA local para produzir proteínas sinápticas, enquanto os conceitos tradicionais supunham que todas as proteínas fossem transportadas para os terminais dos axônios dos somas de células neuronais distantes. A expressão de moléculas de orientação extracelular específicas da região, como as caderinas, regulada pelos genes padronizantes Pax6 e Emx2, resulta em crescimento de axônios altamente direcionado, denominado orientação axonal (pathfinding). Essas moléculas afetam a direção, a velocidade e a fasciculação de axônios, agindo por meio de regulação tanto positiva quanto negativa. As moléculas de orientação podem ser fatores extracelulares solúveis ou membranas celulares. Na última classe de sinais, está a recém-descoberta família de proteínas transmembrana, as efrinas. Com um papel importante no mapeamento topográfico entre populações de neurônios, as efrinas agem por intermédio da maior família conhecida de receptores de tirosina quinase no cérebro, os receptores Eph. As efrinas com frequência atuam como indícios quimiorrepelentes, regulando negativamente o crescimento ao impedir que os axônios em desenvolvimento entrem em campos-alvo incorretos. Por exemplo, o tecto óptico expressa as efrinas A2 e A5 em um gradiente que diminui ao longo do eixo posterior para o eixo anterior, enquanto as células ganglionares que inervam a retina expressam um gradiente de receptores Eph. Os axônios das células ganglionares da retina posterior, que contêm altos níveis de receptor Eph A3, inervarão de preferência o tecto anterior porque a expressão do baixo nível de efrina não ativa a quinase Eph que causa retração do cone de crescimento. Na categoria das moléculas solúveis, as netrinas servem principalmente como proteínas quimioatraentes secretadas, por exemplo, pela placa do teto da medula espinal para estimular interneurônios sensoriais espinotalâmicos na comissura anterior, enquanto o Slit é um fator quimiorrepulsivo secretado que, mediante seu receptor Robo (Roundabout), regula o cruzamento da linha média e a fasciculação e a orientação (pathfinding) axonais.

**AS BASES NEURODESENVOLVIMENTAIS DAS DOENÇAS PSÍQUIÁTRICAS**

Considera-se que um número cada vez maior de condições neuropsiquiátricas surge durante o desenvolvimento do cérebro, incluindo a esquizofrenia, a depressão, o autismo e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Definir quando uma condição tem início ajuda a direcionar a atenção para os mecanismos patogênicos subjacentes. O termo “neurodesenvolvimento” sugere que o cérebro seja

formado de modo anormal desde o início devido a rompimento de processos fundamentais, em contraste com um cérebro formado em parâmetros normais que é lesionado secundariamente ou que sofre alterações de generativas. Entretanto, o valor do termo “neurodesenvolvimental” precisa ser reconsiderado, devido ao uso diferente por médicos e patologistas. Além disso, dado que os mesmos sinais moleculares funcionam tanto no desenvolvimento quanto na maturidade, a alteração de um processo ontogenético inicial por mudanças na sinalização do fator de crescimento, por exemplo, provavelmente signifique que outras funções adultas também exigem desregulação contínua. Exemplificando, os pesquisadores clínicos da esquizofrenia consideram o transtorno neurodesenvolvimental porque, na época do início e do diagnóstico, o córtex pré-frontal e o hipocampo são menores, e os ventrículos estão aumentados já na apresentação adolescente. No entanto, os neuropatologistas usam o termo “neurodesenvolvimental” para certas alterações morfológicas nos neurônios. Se uma região do cérebro exibe uma citoarquitetura normal, mas com neurônios de diâmetro menor do que o normal, reminiscentes de estágios “imaturos”, isso pode ser considerado uma interrupção do desenvolvimento. Todavia, se as mesmas alterações celulares forem acompanhadas por sinais inflamatórios, como gliose e infiltração de leucócitos, isso é denominado neurodegeneração. Essas alterações morfológicas e celulares podem não ser mais adequadas para diferenciar transtornos originados do desenvolvimento versus da idade adulta, especialmente em vista dos papéis das células gliais, incluindo os astrócitos, os oligodendrócitos e a micróglia, como fontes de apoio neurotrófico durante ambos os períodos da vida. Por tanto, as anormalidades nas células gliais podem ocorrer em ambas as épocas para promover doença ou para agir como mecanismos de restauração. Muitos processos neurodegenerativos, como nas doenças de Alzheimer e de Parkinson, estão associados com células da micróglia. Por sua vez, disfunção neuronal na idade adulta, como o encolhimento celular, pode ocorrer sem alterações inflamatórias. Em modelos animais, a interrupção da sinalização neurotrófica de BDNF no cérebro adulto resulta em atrofia dos neurônios e dos dendritos no córtex cerebral sem suscitar proliferação de células gliais. Logo, encontrar neurônios pequenos sem gliose nos cérebros de pacientes com esquizofrenia ou autismo não significa necessariamente que a condição seja única ou, sobretudo, de origem desenvolvimental. Contudo, é possível que diversas suposições etiológicas sobre condições cerebrais clínicas necessitem ser reexaminadas. Visto que os mesmos processos que intermedeiam o desenvolvimento, incluindo a neurogênese, a gliogênese, o crescimento e a retração axonal, a sinaptogênese e a morte celular, também funcionam durante a idade adulta, uma nova síntese foi proposta. Todos esses processos, em forma talvez de formas mais sutis, contribuem para os processos adaptativos e patológicos. O envelhecimento bem-sucedido do sistema nervoso pode requerer a regulação precisa desses processos, permitindo que o cérebro se adapte adequadamente e neutralize os inúmeros eventos intrínsecos e extrínsecos que poderiam levar a neuropatologia. Por exemplo, a neurogênese e a plasticidade sináptica adultas são necessárias para manter os circuitos neuronais e garantir funções cognitivas apropriadas. A morte celular programada é crucial para prevenir a tumorigênese que pode ocorrer à medida que as células acumulam mutações ao longo da vida. Portanto, a desregulação desses processos ontogenéticos na idade adulta levará à interrupção da homeostase cerebral, expressando-se como várias doenças neuropsiquiátricas.

**Esquizofrenia** A hipótese do neurodesenvolvimento da esquizofrenia postula que fatores etiológicos e patogênicos ocorrendo antes do início da doença, ou seja, durante a gestação, interrompem o curso do desenvolvimento normal. Essas alterações precoces sutis em neurônios, glia e circuitos específicos conferem vulnerabilidade a outros fatores do desenvolvimento posteriores, levando, por fim, a disfunções. A esquizofrenia é claramente um transtorno multifatorial, comportando fatores genéticos e ambientais. Estudos clínicos usando avaliação de risco identificaram alguns fatores relevantes, incluindo complicações pré-natais e do parto

(hipoxia, infecção ou exposição a substâncias e a agentes tóxicos), história familiar, dis morfia corporal, sobretudo em estruturas de origem na crista neural, e presença de déficits pré-mórbidos leves nas funções social, motora e cognitiva. Esses fatores de risco podem afetar processos do desenvolvimento em andamento, como produção axonal e dendrítica dependente de experiência, morte celular programada, mielinização e poda sináptica. Um modelo animal interessante usando pneumonia induzida pelo vírus de influenza humano de camundongos fêmeas grávidas mostra que a resposta inflamatória mediada pelas citocinas produzida pela mãe pode afetar diretamente o desenvolvimento cerebral da prole, sem evidência do vírus no feto ou na placenta. Estudos de neuroimagem e patologia identificam anormalidades estruturais na apresentação da doença, incluindo córtex pré-frontal e hipocampo menores e ventrículos aumentados, sugerindo desenvolvimento anormal. Pacientes afetados com mais gravidade exibem um número maior de regiões atingidas com alterações maiores. Em alguns casos, o alargamento ventricular e a atrofia da substância cinzenta cortical aumentam com o tempo. Essas mudanças progressivas contínuas devem nos levar a reconsiderar o possível papel da degeneração ativa na esquizofrenia, seja devido a doença, seja devido a suas consequências, como estresse ou tratamento medicamentoso. Entretanto, os sinais clássicos de neurodegeneração com células inflamatórias não estão presentes. Neuroimagens estruturais apoiam fortemente a conclusão de que o hipocampo na esquizofrenia é bem menor, talvez em 5%. Por sua vez, a morfologia do cérebro tem sido usada para avaliar as contribuições etiológicas de fatores genéticos e ambientais. Comparações de concordância para esquizofrenia em gêmeos monozigóticos e dizigóticos apoiam influências de ambos os fatores. Entre gêmeos monozigóticos, apenas 40 a 50% de ambos os gêmeos têm a doença, indicando que a constituição genética isolada não garante a doença e sugerindo que o ambiente embrionário também contribua. Estudos de neuroimagem, farmacológicos e patológicos sugerem que alguns fatores genéticos confirmam suscetibilidade e que insultos secundários, como trauma no nascimento ou infecção viral perinatal, forneçam as outras. Esse modelo é compatível com estudos de imagens mostrando hipocampo pequeno tanto nos gêmeos monozigóticos afetados como nos que não apresentam a doença. Além disso, indivíduos saudáveis com risco genético apresentam volumes hipocámpicos (menores) mais semelhantes aos probandos afetados do que os controles normais. Logo, a redução do volume hipocámpico não é patognômica de esquizofrenia, mas pode representar um marcador biológico de suscetibilidade genética. Não é difícil imaginar a participação de reguladores do desenvolvimento alterados na produção de um hipocampo menor, que, por sua vez, limita a capacidade funcional. Um hipocampo menor pode resultar de diferenças sutis nos níveis de fatores de transcrição, como NeuroD, Math1 ou Lhx, sinalizando por Wnt3a e pelo mediador a jusante Lef1, ou do controle proliferativo mediado por bFGF, cujos membros da família exibem níveis de expressão alterados em amostras de cérebros de pessoas com esquizofrenia. Essas limitações genéticas só podem se manifestar após outro desafio do desenvolvimento, tal como infecção, estressores ou exposição a toxicantes durante a gestação. Um locus regional de patologia de esquizofrenia permanece incerto, mas pode incluir o hipocampo, o córtex entorrinal, o córtex de associação multimodal, o sistema límbico, a amígdala, o córtex cingulado, o tálamo e o lobo temporal medial. Apesar das reduções de tamanho em regiões específicas, as tentativas de definir mudanças nos números de células foram pouco compensadoras, uma vez que a maioria dos estudos não quantifica a população celular inteira, mas avalia apenas a densidade celular regional. Sem avaliar o volume total de uma região, as medidas de densidade celular isoladas são limitadas para revelar o tamanho da população. A maioria dos estudos não encontrou mudanças na densidade celular em diferentes regiões. Um estudo isolado que examinou com sucesso o número total de células no hipocampo encontrou densidade neuronal normal e uma redução de volume de 5% no esquerdo e de 2% no direito, não produzindo mudança significativa no número total de células. Em



comparação com os números totais de neurônios, usando marcadores específicos do tipo de célula neuronal, muitos estudos em contram uma diminuição da densidade de interneurônios de GABA não piramidais no córtex e no hipocampo. Em particular, interneurônios que expressam parvalbumina são reduzidos, enquanto células contendo calretinina são normais, sugerindo uma deficiência de um subtipo de interneurônio. Esses dados morfológicos são apoiados por evidência molecular de diminuição de neurônios de GABA, incluindo níveis reduzidos de mRNA e proteína da enzima sintetizadora de GABA, GAD67, no córtex e no hipocampo. Outro produto dos neurônios secretores de GABA adulto, a reelin, que inicialmente aparece nas células de Cajal-Retzius no cérebro embrionário, é reduzido em 30 a 50% na esquizofrenia e no transtorno bipolar com sintomas psicóticos. Tal deficiência, levando a diminuição da sinalização de GABA, pode estar na base de um aumento compensatório potencial na ligação do receptor GABA<sub>A</sub> detectado nos campos hipocámpais CA 2 a 4, tanto por neurônios piramidais quanto não piramidais, aparentemente seletivo uma vez que a ligação de benzodiazepina é inalterada. De modo mais geral, a deficiência em uma subpopulação de interneurônios de GABA levanta novas possibilidades desafiadoras para a etiologia da esquizofrenia. Como indicado na seção de padronização genética precedente, diferentes subpopulações de interneurônios de GABA do prosencéfalo se originam de diferentes precursores localizados no prosencéfalo basal embrionário. Portanto, os interneurônios de GABA corticais e hipocámpais podem derivar primariamente da EGM sob o controle do gene padronizante Nkx2.1, enquanto os neurônios da ZSV e olfativos derivam dos precursores de EGL que expressam Gsh2. Além disso, o momento e a sequência da geração de interneurônios de GABA podem depender de uma rede reguladora incluindo Mash1, Dlx1/2 e Dlx5/6, todos genes candidatos para o risco de esquizofrenia. De fato, a expressão do gene DLX1 é reduzida no tálamo de pacientes com psicose. Por conseguinte, a regulação anormal desses fatores pode diminuir de forma seletiva a formação de interneurônios de GABA, que, por sua vez, pode representar uma vulnerabilidade determinada geneticamente e contribuir para a diminuição do tamanho e/ou da função do cérebro. A evidência neuropatológica mais convincente de uma base desenvolvimental é o achado de neurônios localizados ou agrupados de forma aberrante em especial na lâmina II do córtex entorrinal e na substância branca subjacente ao córtex pré-frontal e às regiões temporal e para-hipocámpal. Essas anormalidades representam alterações da migração, sobrevivência e conectividade neuronais do desenvolvimento. Além disso, no hipocampo e no neocórtex, os neurônios piramidais parecem menores em muitos estudos, exibindo menos arborizações dendríticas e espinhas com neurópilos reduzidos, achados que estão associados com reduções nas moléculas neuronais, incluindo MAP2, espinofilina, sinaptofisina e SNAP25. Embora os genes associados com esquizofrenia sejam revistos de maneira extensiva em outros capítulos, vale a pena mencionar aqui um gene candidato particularmente interessante, DISC1, cuja proteína tem funções durante o desenvolvimento, incluindo regulação da migração celular, crescimento de neuritos e maturação neuronal, bem como no cérebro adulto, onde modula a função citoesquelética, a neurotransmissão e a plasticidade sináptica. A proteína DISC1 interage com muitas outras proteínas intimamente envolvidas na migração de células neuronais e forma um complexo de proteína com Lis1 e NudEL que é essencial na sinalização da reelin. Transtornos do espectro autista Outras condições que claramente têm origem no neurodesenvolvimento são os transtornos do espectro autista (TEAs), um grupo de transtornos complexo e heterogêneo caracterizado por anormalidades na interação social e na comunicação e pela presença de interesses e atividades restritos ou repetitivos. Na edição anterior do DSM (DSM-IV), os TEAs incluíam transtorno autista clássico, síndrome de Asperger e transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação. Esses três transtornos foram agrupados devido à sua ocorrência comum em famílias, indicando fatores genéticos relacionados e sinais e sintomas compartilhados. Conceituações recentes dos TEAs propõem que existem múltiplos “autismos”

diferindo nos mecanismos patogénéticos e nas manifestações subjacentes. É provável que os diferentes domínios de sintomas centrais (ou de outros endofenótipos) sejam mais hereditários do que o diagnóstico síndrômico, que foi construído para ser inclusivo. A grande diversidade de sinais e sintomas de TEA reflete a multiplicidade de anormalidades observadas em estudos patológicos e funcionais e inclui regiões do prosencéfalo e do rombencéfalo. Os neurónios do prosencéfalo no córtex cerebral e no sistema límbico têm papéis fundamentais na interação social, na comunicação e na aprendizagem e memória. Por exemplo, a amígdala, que se conecta aos córtices pré-frontal e temporal e ao giro fusiforme, tem um papel proeminente na cognição social e emocional. Nos TEAs, a amígdala e o giro fusiforme demonstram ativação anormal durante tarefas de reconhecimento facial e atribuição de emoções. Alguns pesquisadores lançaram a hipótese de que os TEAs reflitam disfunções em redes neurais específicas, tal como a rede social. No entanto, testes neurofisiológicos de potenciais corticais evocados e respostas oculomotoras indicam percepção normal de informações sensoriais primárias, mas processamento cognitivo superior perturbado. Os comprometimentos funcionais no processamento cognitivo de ordem superior e nos circuitos neocorticais sugerem um transtorno do desenvolvimento envolvendo organização sináptica, um mecanismo que pode estar presente de maneira uniforme em todo o cérebro, um modelo em nítido contraste com anormalidades de redes neurais específicas. Referências anteriores à expressão de *Wnt3a* em células que migraram amplamente durante o desenvolvimento e aparecem nos sistemas auditivos é outro exemplo de como as mudanças do desenvolvimento podem afetar redes funcionais isoladas, enquanto mudanças nas moléculas sinápticas comuns e expressas de forma extensiva, como as neuroliginas, representariam o outro mecanismo. A descoberta recente mais importante na patogenia do TEA foi o muito relatado e replicado fenótipo de crescimento cerebral: começando com tamanho provavelmente normal no nascimento, o cérebro exibe um aumento de volume acelerado no fim do primeiro ano, com paragem com o da criança de desenvolvimento típico, e esse processo continua dos 2 aos 4 anos de idade. Esses dados derivam tanto de estudos de neuroimagem como de medidas da circunferência da cabeça realizadas por diversos laboratórios. Não se sabe se isso reflete uma aceleração dos processos evolutivos normais ou, alternativamente, uma aberração específica da doença no desenvolvimento pós-natal, incluindo alterações nos números de células, nos processos neurais, na formação e nas modificações de sinapses ou na disfunção de células gliais, para nomear apenas algumas. As diferenças mais proeminentes são observadas nos córtices frontal e parietal, nos hemisférios cerebelares e na amígdala. Esses achados também estão de acordo com relatos recentes de macrocefalia em até ~20% de casos de TEA em bancos de cérebros e de DNA. Eles também levantam muitas questões a serem tratadas pelos neurocientistas do desenvolvimento. Estudos de neuroimagem funcional indicam disfunções amplas do prosencéfalo, mas também cerebelares, no TEA, e estudos patológicos clássicos sugeriram anormalidades restritas às estruturas límbicas e cerebelares. Entretanto, os estudos clássicos foram dificultados por tamanhos pequenos da amostra, controle deficiente para comorbidades como epilepsia e retardo mental, que afetam a neuroanatomia, e uso de medidas de densidade do tecido celular em oposição a métodos estereológicos imprecisos para estimar os números de neurónios regionais. Embora estudos anteriores descrevessem densidades aumentadas de neurónios pequenos nos núcleos límbicos interconectantes, incluindo os campos CA, o septo, os corpos mamilares e a amígdala, esses resultados não foram replicados por outros laboratórios. Por sua vez, a neuropatologia mais consistente foi observada no cerebelo (21 de 29 cérebros), mostrando reduções no número de neurónios de Purkinje sem sinais de lesões adquiridas no período pós-natal, como gliose, cestas vazias e perda retrógrada de neurónios olivares inferiores aferentes, indicando origens no período pré-natal. Um estudo mais recente identifica anormalidades generalizadas e não uniformes, sugerindo desregulação de muitos processos, incluindo

do proliferação, migração, sobrevivência e organização de neurônios e morte celular programada. Quatro de seis cérebros eram macrocefálicos, congruente com o aumento do tamanho definido por inúmeras patologias e estudos de neuroimagem. No córtex cerebral, havia espessamento ou diminuição da substância cinzenta, padrões laminares desorganizados, neurônios piramidais desorientados, neurônios ectópicos na substância branca superficial e profunda e aumento ou diminuição das densidades neuronais. Essa evidência de neurogênese e migração cortical anormal está bem de acordo com os déficits nas funções cognitivas. No tronco cerebral, a desorganização neuronal aparecia como neurônios descontínuos e mal posicionados nos núcleos olivar e denteado, neurônios ectópicos na medula e nos pedúnculos cerebelares e tratos fibrosos aberrantes. Havia diminuições generalizadas irregulares ou difusas de neurônios de Purkinje, às vezes associadas com aumento da glia de Bergmann ou com neurônios de Purkinje ectópicos na camada molecular. Atrofia neuronal hipocampal não foi observada, e a estereologia quantitativa não encontrou alteração consistente na densidade ou no número de neurônios. Além disso, um estudo neuropatológico recente usando inúmeros índices imunológicos relatou níveis aumentados de citocinas da imunidade no líquido cerebrospinal dos pacientes e em tecidos cerebrais, bem como de astrócitos que expressam altos níveis de proteína ácida fibrilar glial no córtex frontal e cingulado, na substância branca e no cerebelo, apontando para possível ativação do sistema imune sem evidência de um processo inflamatório. Aguardamos a confirmação desses importantes achados. Embora aparentemente incompatíveis, esses dados variados apoiam um modelo de anormalidades do desenvolvimento ocorrendo em momentos diferentes, alterando regiões de acordo com programas específicas de neurogênese e diferenciação. É notável que uma variedade semelhante de anormalidades tenha sido encontrada em estudos clássicos, mas tenha sido excluída, uma vez que não ocorriam em todos os cérebros examinados. Ademais, em 15 crianças expostas ao teratógeno talidomida durante o 20º ao 24º dias de gestação, quando a neurogênese craniana e de Purkinje ocorre no tronco cerebral, quatro casos exibiram autismo. Com base nesses dados, o autismo está associado com insultos na 3ª semana para talidomida, na 12ª semana quando os neurônios olivares inferiores estão migrando e por volta da 30ª semana quando os axônios olivares fazem sinapses com as células de Purkinje. Essas diferentes anormalidades na produção, sobrevivência, migração, organização e diferenciação celular tanto no rombencéfalo como no prosencéfalo indicam desenvolvimento cerebral perturbado ao longo de uma variedade de estágios. Estudos genéticos recentes definiram dois polimorfismos genéticos associados de modo consistente com TEA em diversos conjuntos de dados, ambos os quais influenciam processos do desenvolvimento cerebral. O primeiro é ENGRAILED-2, o gene padronizante cerebelar cuja desregulação causa déficits nos neurônios de Purkinje e granulares em modelos animais e age para controlar a proliferação e a diferenciação. O segundo é o receptor do fator de crescimento de hepatócito cMET, cuja função afeta a migração tangencial de interneurônios de GABA das eminências ganglionares do prosencéfalo ventral, possivelmente levando a desequilíbrios da neurotransmissão excitatória e inibitória. Além disso, ainda que os desarranjos celulares possam ter responsabilidade direta pelos sintomas centrais do autismo, existe uma hipótese alternativa: a regulação perturbada de processos do desenvolvimento produz uma lesão celular bioquímica até agora não identificada que pode estar associada com autismo. Essa proposição é apoiada pelas causas genéticas de autismo hoje conhecidas que respondem por 10% dos casos, abrangendo esclerose tuberosa, neurofibromatose, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Rett e retardo mental do X frágil. Essas etiologias genéticas interferem no controle da proliferação celular, na biossíntese de colesterol e na função de Shh e na translação e função de proteínas sinápticas e dendríticas, processos fundamentais na sequência do desenvolvimento. Uma possível ligação interessante nessas causas monogenéticas dos sintomas de autismo é a participação delas na síntese de proteína na sinapse,

especialmente quando regulada pela via de sinalização PI3K/Akt e do alvo do complexo de rapamicina (mTOR) de mamíferos, uma área de pesquisa ativa. A

### EXTRAORDINÁRIA DESCOBERTA DA NEUROGÊNESE ADULTA

Na década passada, houve uma mudança fundamental no paradigma relativo aos limites da neurogênese no cérebro, com implicações importantes para a plasticidade neural, os mecanismos de etiologia e tratamento de doenças e as possibilidades de restauração. Até época recente, de modo geral se sustentava que não havia produção de novos neurônios no cérebro após o nascimento (ou logo depois, considerando a CGE cerebelar); desse modo, a plasticidade e a restauração cerebral dependiam de modificações de uma rede neural numericamente estática. Temos, agora, evidências fortes do contrário: novos neurônios são gerados ao longo de toda a vida em certas regiões, o que é bem documentado por meio da árvore filogenética, incluindo pássaros, roedores, primatas e humanos. Sendo uma área de intenso interesse e investigação, podemos esperar rápido progresso ao longo das próximas duas décadas, provavelmente alterando os modelos descritos aqui. O termo “neurogênese” tem sido usado de forma inconsistente em diferentes contextos, indicando produção sequencial de elementos neurais durante o desenvolvimento, primeiro neurônios e, então, células gliais, mas, com frequência, denotando apenas geração de neurônios no cérebro adulto, em contraste com a gliogênese. Para esta discussão, usamos o primeiro significado, mais geral, e diferenciamos os tipos de células quando necessário. A primeira evidência de neurogênese em mamíferos, ou nascimento de novos neurônios, no hipocampo adulto foi relatada na década de 1960, na qual neurônios marcados com 3H-timidina foram documentados. Como um marcador comum para produção celular, esses estudos usaram a incorporação nuclear de 3H-timidina ao DNA recentemente sintetizado durante a replicação cromossômica, que ocorre antes que as células sofram divisão. Após um atraso, as células se dividem, produzindo duas progênies marcadas com 3H-timidina. A proliferação celular foi definida como um aumento absoluto no número de células, que ocorre apenas se a produção celular não é equilibrada por morte celular. Visto que nos dias atuais há pouca evidência de um aumento progressivo no tamanho do cérebro com a idade, exceto talvez para o hipocampo de roedores, a maioria da neurogênese no cérebro adulto parece ser compensada por perda celular. Estudos mais recentes da neurogênese empregam o análogo da timidina mais conveniente, BrdU, que pode ser injetado em animais vivos e, então, detectado por imuno-histoquímica. Durante o desenvolvimento embrionário, os neurônios são produzidos a partir de quase todas as regiões do neuroepitélio ventricular. A neurogênese no adulto, entretanto, é, em grande parte, restrita a duas regiões: a ZSV revestindo os ventrículos laterais e uma zona proliferativa estreita subjacente à camada granular do giro dentado (zona subgranular) no hipocampo. Em camundongos, roedores e macacos, neurônios recentemente produzidos migram da ZSV em uma direção anterior para o bulbo olfativo a fim de se tornarem interneurônios de GABA. O processo foi caracterizado de maneira refinada tanto no nível ultraestrutural como no molecular. Na ZSV, os neuroblastos (células A), em seu caminho para o bulbo olfativo, criam cadeias de células e migram através de um arcabouço de sustentação de células gliais suprido por astrócitos de divisão lenta (células B). Dentro dessa rede de cadeias de células, há grupos de precursores neurais de divisão rápida (células C). A evidência sugere que as células B deem origem às células C, que, por sua vez, se desenvolvem para as células A, os futuros interneurônios do bulbo olfativo. A existência de uma sequência de precursores com capacidades progressivamente restritas de gerar tipos de células neurais diferentes torna a definição dos mecanismos que regulam a neurogênese adulta in vivo um grande desafio. Como no cérebro em desenvolvimento, a neurogênese adulta também está sujeita a regulação por sinais extracelulares que controlam a proliferação e a sobrevivência dos precursores e, em muitos casos, exatamente os mesmos fatores. Após a descoberta inicial de células-tronco neurais adultas geradas sob estimulação de EFG, outros fatores reguladores foram definidos,

incluindo bFGF, IGF-I, BDNF e LIF/CNTF. Embora a marca das células-tronco neurais inclua a capacidade de gerar neurônios, astrócitos e oligodendróglia, denominada multipotencialidade, si niais específicos parecem produzir perfis de células diferentes que podem migrar para diferentes locais. A infusão intraventricular de EFG promove principalmente gliogênese na ZSV, com células migrando para o bulbo olfativo, o corpo estriado e o corpo caloso, enquanto bFGF favorece a geração de neurônios destinados ao bulbo olfativo. Ambos os fatores pa recém estimular a mitose de forma direta, com efeitos diferenciais sobre a linhagem celular produzida. Em contrapartida, o BDNF pode aumen tar a formação de neurônios na ZSV, bem como no corpo estriado e no hipotálamo, ainda que os efeitos possam ser, sobretudo, pela promoção da sobrevivência de neurônios recém-gerados que de outro modo sofrem morte celular. Por fim, o CNTF e o LIF relacionado podem promover gliogênese ou, alternativamente, apoiar a autorrenovação de células--tronco adultas em vez de aumentar uma categoria específica de células. É notável que, além das infusões intraventriculares diretas, a neu rogênese adulta também seja afetada por níveis periféricos de fatores de crescimento, hormônios e neuropeptídeos. A administração periférica tanto de bFGF como de IGF-I estimula a neurogênese, aumentando de maneira seletiva a marcação mitótica na ZSV e na zona subgranular hipocampal, respectivamente, indicando que existem mecanismos específicos para transporte de fatores por meio da BHE. De interesse, os níveis elevados de prolactina, induzidos por injeção periférica ou por gravidez natural, es timulam a proliferação de progenitores na ZSV de camundongos, levando a aumento dos interneurônios do bulbo olfativo, possivelmente tendo par ticipação na aprendizagem de novos aromas do bebê. Isso pode ser rele vante para as alterações na prolactina observadas na doença psiquiátrica. De modo inverso, nos paradigmas comportamentais do estresse social, tal como desafio territorial por intrusos machos, a ativação do eixo hipotalâ mico-hipofisário-suprarrenal com aumento de glicocorticoides leva a redu ção da neurogênese no hipocampo, aparentemente por meio de sinalização Ciências neurais 35 do glutamato local. Inibição também é observada após administração pe riférica de opiáceo, um modelo para abuso de substâncias. Desse modo, a neurogênese pode ser um processo-alvo afetado por alterações dos hormô nios e peptídeos associados com diversas condições psiquiátricas. A descoberta da neurogênese adulta naturalmente leva a ques tões sobre se novos neurônios podem se integrar na complexa citoar quitetura do cérebro maduro e a especulações sobre seu significado funcional, se houver. Em roedores, primatas e humanos, novos neurô nios são produzidos no giro denteado do hipocampo, uma área impor tante para a aprendizagem e a memória. Foi demonstrado que alguns neurônios gerados em humanos adultos sobrevivem por pelo menos dois anos. Além disso, células recentemente formadas no hipocampo de camundongos adultos de fato elaboram arborizações dendríticas e axonais extensivas apropriadas para o circuito neural e exibem aferên cias (inputs) sinápticas e potenciais de ação funcionais. De um ponto de vista funcional, a geração e/ou sobrevivência de novos neurônios tem forte correlação com inúmeros casos de aprendizagem e expe riência comportamentais. Por exemplo, a sobrevivência de neurônios recém-gerados é aumentada de forma acentuada por tarefas de apren dizagem dependentes do hipocampo e por um ambiente enriquecido, complexo em termos comportamentais. Talvez da maior importância seja o fato de que uma redução na neurogênese do giro denteado pre judique a formação de traços de memória, ou seja, quando um animal deve associar estímulos que estão separados no tempo, uma tarefa de pendente do hipocampo. Ainda, em pássaros canoros, a neurogênese é dependente de atividade e é aumentada pela busca de alimento e por aprendizagem de novas melodias, quer ela ocorra sazonalmente, quer seja induzida por administração de hormônios esteroides. Dos pontos de vista clínico e terapêutico, as questões funda mentais são se as mudanças na neurogênese contribuem para doenças e se neurônios de formação recente sofrem migração e integração em regiões de lesão, substituindo células mortas e levando a recupe ração funcional. Uma resposta neurogenética foi

demonstrada para inúmeras condições em adultos, incluindo lesão cerebral, AVC e epilepsia. Por exemplo, AVC isquêmico no corpo estriado estimula a neurogênese da ZSV adjacente com neurônios migrando para o local da lesão. Além disso, em um paradigma altamente seletivo não envolvendo dano tecidual local, a degeneração de neurônios corticais da camada 3 induziu neurogênese e reposição celular da ZSV. Esses estudos levantam a possibilidade de que os neurônios produzidos recentemente em geral participem na recuperação e possam ser estimulados como uma nova estratégia terapêutica. Entretanto, em contraste com as possíveis funções reconstrutivas, a neurogênese também pode desempenhar papéis na patogenia: em um modelo de aticamento (kindling) de epilepsia, foi verificado que neurônios recém-formados migravam para posições incorretas e participavam de circuitos neurais aberrantes, reforçando, desse modo, o estado epilético. De modo inverso, reduções na neurogênese podem contribuir para diversas condições que implicam disfunção ou degeneração da formação hipocampal. A neurogênese do giro denteado é inibida pelo aumento dos níveis de glicocorticoides observado em ratos idosos e pode ser revertida por antagonistas de esteroide e por adrenalectomia, observações potencialmente relevantes para a correlação entre níveis de cortisol humano elevado e volumes hipocampus reduzidos na presença de déficits de memória. De maneira semelhante, aumentos nos glicocorticoides humanos induzidos por estresse podem contribuir para a diminuição dos volumes hipocampus observada na esquizofrenia, na depressão e no transtorno de estresse pós-traumático. Um possível papel da alteração da neurogênese na doença obteve maior apoio em estudos recentes da depressão. Uma série de estudos com animais e com humanos sugere uma correlação da diminuição do tamanho hipocampus com sintomas depressivos, enquanto a terapia de antidepressivos clinicamente eficaz produz aumento do volume hipocampus e intensificação da neurogênese, com as relações causais ainda sendo definidas. Por exemplo, estudos de necropsia e de imagem cerebral indicam perda celular nas regiões corticolímbicas no transtorno bipolar e na depressão maior. De forma significativa, os estabilizadores do humor, como lítio e ácido valproico, bem como antidepressivos e eletroconvulsoterapia, ativam as vias intracelulares que promovem a neurogênese e a plasticidade sináptica. Ademais, em um modelo de primata útil, a tupaia adulta, o modelo de estresse psicossocial crônico provocou reduções de ~15% nos metabólitos cerebrais e uma diminuição de 33% na neurogênese (marcação mitótica de BrdU), efeitos que foram revertidos pela coadministração de um antidepressivo, a tianeptina. Mais importante, embora a exposição a estresse produzisse reduções pequenas nos volumes hipocampus, animais estressados tratados com antidepressivos exibiram aumento dos volumes hipocampus. Efeitos semelhantes foram encontrados em modelos de depressão de roedores. Além das relações estruturais já mencionadas, evidências recentes começaram a definir os papéis de sistemas neurotransmissores relevantes para os efeitos de antidepressivos sobre o comportamento e a neurogênese. Em um achado muito empolgante, uma ligação causal entre neurogênese induzida por antidepressivo e uma resposta comportamental positiva foi demonstrada. Em camundongos nulos para o receptor de serotonina 1A, a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina [ISRS] não produziu aumento da neurogênese nem melhora comportamental. Ademais, quando precursores neuronais hipocampus foram reduzidos seletivamente (85%) por irradiação-X, nem fluoxetina, nem imipramina induziram neurogênese ou recuperação comportamental. Em suma, um estudo usando culturas hipocampus de roedores normais e mutantes dá forte apoio a um papel neurogenético do NPY endógeno, que está contido nos interneurônios hilares do giro denteado. O NPY estimula a proliferação seletiva de precursores por meio do receptor Y1 (não Y2 ou Y5), um achado em consonância com os efeitos antidepressivos do NPY mediados por receptores em modelos animais e com o impacto dos níveis de NPY tanto na aprendizagem dependente do hipocampo como nas respostas a estresse. No total, essas observações sugerem que as alterações de volume observadas com depressão

humana e terapia possam estar diretamente relacionadas com as alterações na neurogênese em andamento. De forma mais geral, a descoberta da neurogênese adulta levou a mudanças importantes em nossas perspectivas sobre as capacidades de regeneração do cérebro humano.

**REFERÊNCIAS** DiCicco-Bloom E, Falluel-Morel A. Neural development and neurogenesis. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: A road to remission? *Science*. 2012;338:72. Hsieh J, Eisch AJ. Epigenetics, hippocampal neurogenesis, and neuropsychiatric disorder: Unraveling the genome to understand the mind. *Neurobiol Dis*. 2010;39:73. Kobayashi M, Nakatani T, Koda T, Matsumoto KI, Ozaki R, Mochida N, Keizo T, Miyakawa T, Matsuoka I. Absence of BRINP1 in mice causes increase of hippocampal neurogenesis and behavioral alterations relevant to human psychiatric disorders. *Mol Brain*. 2014;7:12. Levenson CW, Morris D. Zinc and neurogenesis: Making new neurons from development to adulthood. *Adv Nutr*. 2011;2:96. Molina-Holgado E, Molina-Holgado F. Mending the broken brain: Neuroimmune interactions in neurogenesis. *J Neurochem*. 2010;114:1277. Sanes DH, Reh TA, Harris WA. Development of the Nervous System. 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press; 2011. Sek T, Sawamoto K, Parent JM, Alvarez-Buylla A, eds. Neurogenesis in the Adult Brain I: Neurobiology. New York: Springer; 2011. Sek T, Sawamoto K, Parent JM, Alvarez-Buylla A, eds. Neurogenesis in the Adult Brain II: Clinical Implications. New York: Springer; 2011. Shi Y, Zhao X, Hsieh J, Wichterle H, Impey S, Banerjee S, Neveu P, Kosik KS. MicroRNA regulation of neural stem cells and neurogenesis. *J Neurosci*. 2010;30:14931.

**36 Compêndio de Psiquiatria 1.4 Neurofisiologia e neuroquímica** O estudo da comunicação química interneuronal é denominado neuroquímica, e, nos últimos anos, houve uma explosão de conhecimento no entendimento da transmissão química entre os neurônios e os receptores afetados por aquelas substâncias químicas. De modo semelhante, os avanços na ciência da fisiologia aplicada ao cérebro e de como o cérebro funciona foram igualmente influenciados. O foco deste capítulo é a heterogeneidade complexa dessas duas áreas para ajudar a explicar a complexidade de pensamentos, sentimentos e comportamentos que constituem a experiência humana.

**NEUROTRANSMISSORES MONOAMINAS** Os neurotransmissores monoaminas e a acetilcolina têm sido historicamente implicados na fisiopatologia e no tratamento de uma ampla variedade de transtornos não psiquiátricos. Cada neurotransmissor monoamina modula muitas vias neurais diferentes, que facilitam inúmeros processos comportamentais e fisiológicos. De maneira inversa, cada processo comportamental do sistema nervoso central (SNC) provavelmente seja modulado por inúmeros sistemas de neurotransmissores interativos, incluindo as monoaminas. Essa complexidade impõe um desafio importante ao entendimento das vias precisas ao nível molecular, celular e de sistemas pelas quais vários neurotransmissores monoaminas afetam os transtornos neuropsiquiátricos. Entretanto, avanços recentes na genética e genômica humanas, bem como na neurociência experimental, lançaram uma luz sobre essa questão. A clonagem molecular identificou inúmeros genes que regulam a neurotransmissão monoaminérgica, tais como as enzimas, os receptores e os transportadores que intermedeiam a síntese, as ações celulares e a recaptação celular desses neurotransmissores, respectivamente. Estudos da genética humana forneceram evidências de ligações irresistíveis entre variantes alélicas em genes específicos relacionados a monoamina e transtornos psiquiátricos e anormalidades de traço, em quanto a capacidade de modificar a função dos genes e a atividade celular em cobaias animais esclareceu os papéis de genes e vias neurais específicos na intermediação de processos comportamentais. As monoaminas agem em células-alvo ligando-se a receptores específicos na superfície da célula. Existem inúmeros subtipos de receptor para cada monoamina, que são expressos em diferentes regiões e locais subcelulares e que envolvem uma variedade de vias sinalizadoras intracelulares. Esse impressionante conjunto de receptores, portanto, permite que cada

neurotransmissor monoamina module as células-alvo de muitas maneiras; a mesma molécula pode ativar algumas células enquanto inibe outras, dependendo do subtipo de receptor que é expresso pelas células. As várias monoaminas são discutidas a seguir. Serotonina Embora apenas 1 em 1 milhão de neurônios do SNC produza serotonina, essas células influenciam praticamente todos os aspectos da função do SNC. Os corpos celulares desses neurônios serotoninérgicos são agrupados nos núcleos da rafe na linha média do tronco cerebral; os núcleos rostrais da rafe enviam projeções axonais ascendentes para todo o cérebro, enquanto seus núcleos caudais enviam projeções para a medula, o cerebelo e a medula espinal (Fig. 1.4-1). As fibras serotoninérgicas descendentes que inervam o corno dorsal da medula espinal foram implicadas na supressão das vias nociceptivas, um achado que pode estar relacionado aos efeitos analgésicos de alguns antidepressivos. O disparo tônico dos neurônios de serotonina do SNC varia ao longo do ciclo de sono-vigília, com uma ausência de atividade durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM). Um aumento no disparo serotoninérgico é observado durante comportamentos motores rítmicos e sugere que a serotonina module algumas formas de atividade motora. A maior parte da inervação serotoninérgica do córtex e do sistema límbico se origina dos núcleos dorsal e mediano da rafe no mesencéfalo; os neurônios serotoninérgicos nessas áreas enviam projeções por meio do feixe prosencefálico medial para regiões-alvo no prosencefalo. A rafe mediana fornece a maior parte das fibras serotoninérgicas que inervam o sistema límbico, enquanto o núcleo da rafe dorsal fornece a maior parte das fibras serotoninérgicas que inervam o corpo estriado e o tálamo. Além dos diferentes campos-alvo desses núcleos serotoninérgicos, existem também diferenças no nível celular entre seus neurônios constituintes. As fibras serotoninérgicas da rafe dorsal são finas, com pequenas dilatações bulbosas chamadas varicosidades, enquanto as fibras da rafe mediana têm varicosidades grandes em forma de esfera ou contas. Não é claro em que medida a serotonina age como um neurotransmissor sináptico ou “privado” verdadeiro versus ação como um hormônio endócrino local ou “transmissor social”, ou se seus papéis diferem dependendo do tipo de fibra do qual ela é liberada. Essas fibras apresentam sensibilidade diferencial aos efeitos neurotóxicos do análogo da amfetamina 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA, ecstasy), que lesiona os axônios finos da rafe dorsal enquanto poupa os axônios espessos arredondados da rafe mediana. A importância dessas diferenças morfológicas não é clara, embora um trabalho recente tenha identificado diferenças funcionais entre os neurônios serotoninérgicos dos núcleos dorsal e mediano da rafe.

**Dopamina** Os neurônios dopaminérgicos são mais amplamente distribuídos do que os das outras monoaminas, localizando-se na substância negra e na área tegmental ventral do mesencéfalo e no cinza periaquedutal, no hipotálamo, no bulbo olfativo e na retina. Na periferia, a dopamina é encontrada nos rins, onde funciona para produzir vasodilatação renal, diurese e natriurese. Três sistemas dopaminérgicos têm alta relevância para a psiquiatria: o nigrostriatal, o mesocorticolímbico e o túbero-hipofisário (Fig. 1.4-2). A degeneração do sistema nigrostriatal causa a doença de Parkinson.

**Norepinefrina e epinefrina** Os neurônios simpáticos pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo liberam norepinefrina, resultando em efeitos periféricos generalizados, incluindo taquicardia e pressão arterial elevada. A medula suprarrenal libera epinefrina, que



produz efeitos semelhantes; os tumores feocromocitoma secretores de epinefrina produzem surtos de ativação simpática, excitação central e ansiedade. FIGURA 1.4-2 Vias dopaminérgicas do cérebro (em ratos). As três vias dopaminérgicas principais: (1) via nigroestriatal, (2) via mesocorticolímbica e (3) via túbero-hipofisária. AMG, amígdala; CBM, cerebelo; cc, corpo caloso; PC, putame caudado; CTX, neocórtex; HI, hipocampo; HY, hipotálamo; LC, locus ceruleus; NAc, nucleus accumbens; BO, bulbo olfativo; CPF, córtex pré-frontal; HIP, hipófise; SNC, substância negra pars compacta; TE, tecto; TH, tálamo; ATV, área tegmental ventral. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2009:66.)

Na doença de Parkinson e levou a um foco de pesquisa intenso sobre o desenvolvimento e a função dos neurônios de dopamina nos núcleos de substância negra do mesencéfalo. Os corpos celulares de dopamina na divisão pars compacta dessa região enviam projeções ascendentes para o corpo estriado dorsal (especialmente para o núcleo caudado e o putame) e, desse modo, modulam o controle motor. Pensa-se que os efeitos extrapiramidais de medicamentos antipsicóticos resultem do bloqueio desses receptores estriatais de dopamina. A área tegmental ventral (ATV) do mesencéfalo situa-se imediatamente à substância negra e contém neurônios dopaminérgicos que dão origem ao sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Esses neurônios enviam projeções ascendentes que inervam as estruturas límbicas, tais como o nucleus accumbens e a amígdala; a via mesoaccumbens é um elemento central na representação neural da recompensa, e, nos últimos anos, pesquisas intensas têm sido dedicadas a essa área. Todas as drogas de abuso conhecidas ativam a via de dopamina do mesoaccumbens, e pensa-se que alterações plásticas nessa via estejam na base da adição a drogas. Acredita-se que a projeção mesolímbica seja o alvo principal para as propriedades antipsicóticas de drogas antagonistas do receptor de dopamina de controlar os sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios. Neurônios de dopamina da ATV também se projetam para as estruturas corticais, como o córtex pré-frontal, e modulam a memória de trabalho e a atenção; é sugerido que a diminuição da atividade nessa via esteja na base dos sintomas negativos da esquizofrenia. Portanto, medicamentos antipsicóticos que diminuem os sintomas positivos pelo bloqueio dos receptores de dopamina na via mesolímbica podem, simultaneamente, piorar esses sintomas negativos por bloquearem receptores de dopamina semelhantes na via mesocortical. Pensa-se que a diminuição do risco de efeitos colaterais extrapiramidais observados com a clozapina (versus outros medicamentos antipsicóticos típicos) se deva a seus efeitos relativamente seletivos sobre essa projeção mesocortical. O sistema túbero-hipofisário consiste em neurônios de dopamina nos núcleos arqueado e paraventricular do hipotálamo que se projetam para a glândula hipófise e, desse modo, inibem a liberação de prolactina. Medicamentos antipsicóticos que bloqueiam os receptores de dopamina na hipófise podem, portanto, desinibir a liberação de prolactina e causar galactorreia. Neurônios produtores de norepinefrina são encontrados dentro do cérebro, na ponte e na medula, em dois agrupamentos principais: o locus ceruleus (LC) e os núcleos noradrenérgicos tegmentais laterais (Fig. 1.4-3). Projeções noradrenérgicas dessas duas regiões ramificam-se de forma extensiva enquanto se projetam para todo o neuroeixo. Em humanos, o LC é encontrado na porção dorsal da ponte caudal e contém cerca de 12 mil neurônios hermeticamente embalados de cada lado do cérebro. Essas células fornecem as principais projeções noradrenérgicas para o neocórtex, o hipocampo, o tálamo e o tecto mesencefálico. A atividade de neurônios do LC varia com o nível de alerta do animal. As taxas de disparo são reativas a estímulos novos e/ou estressantes, com respostas maiores a estímulos que interrompem comportamento em curso e reorientam a atenção. Ao todo, os estudos fisiológicos indicam um papel para essa estrutura na regulação do estado de excitação, da vigilância e da resposta ao estresse. As projeções dos neurônios do núcleo tegmental lateral, que são livremente disseminadas por toda a ponte e medula ventrais, se sobrepõem em parte às do LC.

Fibras de ambos os grupos de células inervam a amígdala, o septo e a medula espinal. Outras regiões, como o hipotálamo e o tronco cerebral inferior, recebem informações adrenérgicas sobretudo do núcleo tegmental lateral. Os bem poucos neurônios que utilizam epinefrina como neurotransmissor estão localizados na ponte e na medula caudais, intercalados com neurônios noradrenérgicos. Projeções desses grupos ascendem para inervar o hipotálamo, o LC e os núcleos viscerais eferentes e aferentes do mesencéfalo. Histamina A histamina talvez seja mais conhecida por seu papel nas alergias. Ela é um mediador inflamatório armazenado nos mastócitos e liberada na interação celular com alérgenos. Uma vez liberada, a histamina causa derrame vascular e edema e outros sintomas de alergia facial e tópica. Em contraste, apenas mais recentemente as vias neurais histaminérgicas centrais foram caracterizadas por imunocitoquímica

**FIGURA 1.4-3 Vias noradrenérgicas cerebrais (em ratos).** Projeções de neurônios noradrenérgicos localizados no locus ceruleus (LC) e núcleos noradrenérgicos tegmentais laterais (NTL). AMG, amígdala; CBM, cerebelo; cc, corpo caloso; PC, putame caudado; CTX, neocórtex; HI, hipocampo; HY, hipotálamo; BO, bulbo olfativo; TE, tecto; TH, tálamo. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:66.)

**38 Compêndio de Psiquiatria** O hipotálamo recebe a inervação histaminérgica mais densa, compatível com um papel para seu transmissor na regulação de processos autônomos e neuroendócrinos. Além disso, forte inervação histaminérgica é observada nos núcleos monoaminérgicos e colinérgicos.

**FIGURA 1.4-4 Vias histaminérgicas cerebrais (em ratos).** Neurônios histaminérgicos estão localizados no núcleo tuberomamilar do hipotálamo caudal (TM) e se projetam para o hipotálamo (HY) e para regiões mais distantes do cérebro. CBM, cerebelo; cc, corpo caloso; PC, putame caudado; CTX, neocórtex; HI, hipocampo; NAc, nucleus accumbens; BO, bulbo olfativo; TE, tecto; TH, tálamo. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:67.)

usando anticorpos para a enzima sintética histidina descarboxilase e para histamina. Corpos celulares histaminérgicos estão localizados em uma região do hipotálamo posterior denominada núcleo tuberomamilar. A atividade dos neurônios tuberomamilares é caracterizada por disparos que variam ao longo do ciclo de sono-vigília, com a atividade mais alta durante o estado de vigília, disparos mais lentos durante o sono de onda lenta e ausência de disparo durante o sono REM. Fibras histaminérgicas projetam-se de forma difusa por todo o cérebro e a medula espinal (Fig. 1.4-4). Projeções ascendentes ventrais percorrem o feixe prosencefálico medial e, então, inervam o hipotálamo, a faixa diagonal, o septo e o bulbo olfativo. Projeções ascendentes dorsais inervam o tálamo, o hipocampo, a amígdala e o prosencéfalo rostral. Projeções descendentes viajam através da substância cinzenta mesencefálica para o rombencéfalo e medula espinal dorsais. As fibras contêm varicosidades que raramente estão associadas com sinapses clássicas, e foi proposto que a histamina aja a uma distância de seus locais de liberação, como um hormônio local.

**FIGURA 1.4-5 Vias de projeção colinérgica do cérebro (em ratos).** A maioria dos neurônios de projeção colinérgicos está localizada no complexo prosencefálico basal (CPB) e no complexo mesopontino (CMP). AMG, amígdala; CBM, cerebelo; cc, corpo caloso; PC, putame caudado; CTX, neocórtex; HI, hipocampo; HY, hipotálamo; LC, locus ceruleus; NAc, nucleus accumbens; BO, bulbo olfativo; SN, substância negra; TE, tecto; TH, tálamo. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:67.)

No cérebro, os processos axonais dos neurônios colinérgicos podem se projetar para regiões distantes do cérebro (neurônios de projeção) ou se comunicar com células locais dentro da mesma estrutura (intra-neurônios). Dois grandes agrupamentos de neurônios de projeção colinérgicos são encontrados no cérebro: o complexo prosencefálico basal e o complexo mesopontino (Fig. 1.4-5). O complexo prosencefálico basal fornece a maior parte da inervação colinérgica para o

telen céfalo não estriatal. Ele consiste em neurônios colinérgicos dentro do núcleo basal de Meynert, nas faixas diagonais horizontais e verticais de Broca e no núcleo septal medial. Esses neurônios projetam-se para amplas áreas do córtex e da amígdala, para o giro cingulado anterior e bulbo olfativo e para o hipocampo, respectivamente. Na doença de Alzheimer, há significativa degeneração de neurônios no núcleo basal, levando a redução substancial na inervação colinérgica cortical. O grau de perda neuronal está correlacionado com o grau de demência, e o déficit colinérgico pode contribuir para o declínio cognitivo nessa doença, em concordância com os efeitos benéficos dos medicamentos que promovem sinalização de acetilcolina nesse transtorno. O complexo mesopontino consiste em neurônios colinérgicos dentro dos núcleos pedunculopontino e tegmental laterodorsal do mesencéfalo e da ponte e fornece inervação colinérgica para o tálamo e para áreas do mesencéfalo (incluindo os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral e da substância negra) e inervação descendente para outras regiões do tronco cerebral, como o LC, a rafe dorsal e os núcleos do nervo craniano. Em comparação com os neurônios serotoninérgicos, noradrenérgicos e histaminérgicos centrais, os neurônios colinérgicos podem continuar a disparar durante o sono REM, e foi proposto que tenham um papel na indução nessa fase do sono. A acetilcolina também é encontrada nos interneurônios de diversas regiões cerebrais, incluindo o corpo estriado. A modulação da transmissão colinérgica estriatal foi implicada nas ações antiparkinsonianas de agentes anticolinérgicos. Na periferia, a acetilcolina é um neurotransmissor proeminente, localizado em motoneurônios que innervam o músculo esquelético, em neurônios autônomos paraganglionares e em neurônios parassimpáticos pós-ganglionares. A acetilcolina periférica intermedeia os efeitos pós-sinápticos característicos do sistema parassimpático, incluindo bradicardia e redução da pressão arterial e aumento da função digestiva.

**SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E DEGRADAÇÃO DAS MONOAMINAS** Além das semelhanças neuroanatômicas, as monoaminas também são sintetizadas, armazenadas e degradadas de formas semelhantes (Fig. 1.4-6). Elas são sintetizadas nos neurônios de precursores de aminoácido comuns (Fig. 1.4-6, passo 1) e absorvidas para as vesículas sinápticas por meio de um transportador de monoamina vesicular (Fig. 1.4-6, passo 2). Sob estimulação, as vesículas nas terminações nervosas fundem-se com o terminal pré-sináptico e liberam o neurotransmissor na fenda sináptica (Fig. 1.4-6, passo 3). Uma vez liberadas, as monoaminas interagem com receptores pós-sinápticos para alterar a função das células pós-sinápticas (Fig. 1.4-6, passo 4) e também podem agir nos autorreceptores pré-sinápticos na terminação nervosa para suprimir liberação adicional (Fig. 1.4-6, passo 5). Além disso, as monoaminas liberadas podem ser reabsorvidas da fenda sináptica para a terminação nervosa por proteínas transportadoras da membrana plasmática (Fig. 1.4-6, passo 6), um processo conhecido como recaptação. A recaptação tem um papel importante na limitação da magnitude total e da duração temporal da sinalização monoaminérgica. Uma vez absorvidas, as monoaminas podem ser submetidas a degradação enzimática (Fig. 1.4-6, passo 7) ou protegidas contra degradação por recaptação para as vesículas. O processamento da acetilcolina difere do esquema e é descrito posteriormente nesta seção.

**SEROTONINA** O SNC contém menos de 2% da serotonina do corpo; a serotonina periférica está localizada nas plaquetas, nos mastócitos e nas células enterocromafins. Mais de 80% de toda a serotonina do corpo é encontrada no sistema gastrointestinal, onde modula a motilidade e as funções digestivas. A serotonina plaquetária promove a agregação e a coagulação por meio de um mecanismo muito incomum: a ligação covalente de moléculas de serotonina com proteínas pequenas ligantes de GTP (guanosina trifosfato), que podem, então, ativar

essas proteínas, é um processo denominado “serotonilação”. A serotonina periférica não consegue cruzar a barreira hematoencefálica, então é sintetizada também no cérebro. Ela é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, que é derivado da dieta. O passo limitante da velocidade na síntese de serotonina é a hidroxilação de triptofano pela enzima triptofano hidroxilase para formar 5-hidroxitriptofano (5-HT) (Fig. 1.4-7). Existem duas isoformas do triptofano hidroxilase – uma é encontrada principalmente na periferia, enquanto a segunda é restrita ao SNC. Sob circunstâncias normais, a concentração de triptofano é limitante da velocidade na síntese de serotonina. Portanto, muita atenção tem sido dada aos fatores que determinam a disponibilidade de triptofano. Diferentemente da serotonina, o triptofano é absorvido para o cérebro por meio de um mecanismo de transporte ativo saturável. Visto que o triptofano compete com outros aminoácidos neutros grandes por transporte, a captação cerebral desse aminoácido é determinada tanto por sua quantidade circulante como por sua proporção para outros aminoácidos neutros grandes. Essa proporção pode ser elevada pela absorção de carboidrato, que induz a liberação de insulina e a captação de muitos aminoácidos neutros grandes nos tecidos periféricos. De maneira inversa, alimentos ricos em proteína tendem a ser relativamente pobres em triptofano, baixando, desse modo, essa proporção.

Além disso, a administração de dietas especializadas pobres em triptofano produz declínios significativos nos níveis de serotonina do cérebro. Após a hidroxilação do triptofano, 5-hidroxitriptofano é rapidamente descarboxilado por aminoácidos aromáticos descarboxilase (uma enzima envolvida na síntese de dopamina) para formar serotonina. O primeiro passo na degradação de serotonina é mediado por monoaminoxidase tipo A (MAOA), que oxida o grupo amino para formar um aldeído. A MAOA está localizada nas membranas mitocondriais e é inespecífica na especificidade de seu substrato; além da serotonina, ela oxida norepinefrina. Acredita-se que a elevação dos níveis de serotonina por inibidores da MAO (IMAOs) esteja na base da eficácia antidepressiva dessas drogas. Após a oxidação por MAOA, o aldeído resultante é oxidado de novo para ácido 5-hidróxi-indolacético (5-HIAA). Os níveis de 5-HIAA são frequentemente medidos como um correlato da atividade do sistema serotoninérgico, embora a relação desses níveis com atividade neuronal serotoninérgica permaneça obscura.

40 Compêndio de Psiquiatria

**Catecolaminas** As catecolaminas são sintetizadas do aminoácido tirosina, que é absorvido no cérebro por meio de um mecanismo de transporte ativo (Fig. 1.4-8). Nos neurônios catecolaminérgicos, a tirosina hidroxilase catalisa a adição de um grupo hidroxil à posição meta da tirosina, produzindo L-dopa. Esse passo limitante da velocidade das catecolaminas está sujeito a inibição por altos níveis de catecolaminas (produto final inibição). Visto que a tirosina hidroxilase é em geral saturada com substrato, a manipulação de seus níveis não afeta prontamente a velocidade da síntese de catecolamina. Uma vez formada, a L-dopa é logo convertida em dopamina por dopa descarboxilase, que está localizada no citoplasma. É agora reconhecido que essa enzima age não apenas sobre a L-dopa, mas também sobre todos os L-aminoácidos aromáticos de ocorrência natural, incluindo triptofano, e, portanto, é denominada com mais propriedade como aminoácido aromático descarboxilase.

Nos neurônios noradrenérgicos e adrenérgicos, a dopamina é transportada ativamente para as vesículas de armazenamento, onde é oxidada por dopamina β-hidroxilase para formar norepinefrina. Nos neurônios adrenérgicos e na medula

**TIPOFANO MAO A 5-HIDROXITRIPTOFANO 5-HIDROXITRIPTAMINA** Triptofano hidroxilase Aminoácido descarboxilase Monoaminoxidase Aldeído desidrogenase ÁCIDO 5-HIDRÓXI-INDOLACÉTICO

**FIGURA 1.4-7 Síntese e catabolismo de serotonina.** (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:68.)

**FIGURA 1.4-8 Dopamina β-hidroxilase PNMT Síntese de catecolaminas.** (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:69.)

suprarrenal, a norepinefrina é convertida em epinefrina por feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), que está localizada no compartimento citoplasmático. Duas enzimas que desempenham papéis importantes na degradação das catecolaminas são a monoaminoxidase e a catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO está localizada na membrana externa das mitocôndrias, incluindo-as nos terminais das fibras adrenérgicas, e desamina por oxidação as catecolaminas para seus aldeídos correspondentes. Duas isoenzimas da MAO com diferentes especificidades de substrato foram identificadas: MAOA, que desamina preferencialmente serotonina e norepinefrina, e MAO tipo B (MAOB), que desamina dopamina, histamina e um amplo espectro de feniletilaminas. Os neurônios contêm ambas as isoformas da MAO. O bloqueio do catabolismo das monoaminas por inibidores da MAO produz elevações nos níveis de monoamina do cérebro. A MAO também é encontrada em tecidos periféricos, como o trato gastrointestinal e o fígado, onde previne o acúmulo de aminas tóxicas. Por exemplo, a MAO periférica degrada a tiramina dietética, uma amina que pode deslocar a norepinefrina das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares, produzindo hipertensão se a tiramina estiver presente em quantidades suficientes. Portanto, pacientes tratados com inibidores da MAO devem ser advertidos para evitar alimentos em conserva e fermentados, que costumam ter altos níveis de tiramina. A catecol-O-metiltransferase (COMT) está localizada no citoplasma e é amplamente distribuída por todo o cérebro e tecidos periféricos, embora pouca ou nenhuma seja encontrada nos neurônios adrenérgicos. Ela tem uma especificidade de substrato ampla, catalisando a transferência de grupos metil de S-adenosil metionina para o grupo m-hidroxil da maioria dos compostos catecol. Os metabólitos de catecolamina produzidos por essas e por outras enzimas são com frequência medidos como indicadores da atividade dos sistemas catecolaminérgicos. Em humanos, os metabólitos predominantes de dopamina e norepinefrina são ácido homovanílico (HVA) e 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), respectivamente. Histamina Assim como no caso da serotonina, o cérebro contém apenas uma pequena porção da histamina encontrada no corpo. A histamina é distribuída pela maioria dos tecidos do corpo, sobretudo nos mastócitos. Visto que ela não cruza facilmente a barreira hematoencefálica, acredita-se que seja sintetizada no cérebro. Lá, ela é formada pela descarboxilação do aminoácido histidina por uma L-histidina descarboxilase específica. Essa enzima normalmente não é saturada com substrato, portanto a síntese é sensível aos níveis de histidina. Isso está de acordo com a observação de que a administração periférica de histidina eleva os níveis de histamina no cérebro. A histamina é metabolizada no cérebro por histamina N-metiltransferase, produzindo metil-histamina. Por sua vez, a metil-histamina sofre desaminação oxidativa pela MAOB. Acetilcolina A acetilcolina é sintetizada pela transferência de um grupo acetil da acetil coenzima A (ACoA) para colina em uma reação mediada pela enzima colina acetiltransferase (ChAT). A maioria da colina no cérebro é transportada do sangue em vez de ser sintetizada de novo. A colina é absorvida nos neurônios colinérgicos por um mecanismo de transporte ativo de alta afinidade, e essa captação é o passo limitante da velocidade na síntese de acetilcolina. A velocidade do transporte de colina é regulada de modo que o aumento da atividade neural colinérgica esteja associada com aumento da captação de colina. Após a síntese, a acetilcolina é armazenada nas vesículas sinápticas por meio da ação de um transportador de acetilcolina vesicular. Após a liberação nas vesículas, a acetilcolina é rapidamente degradada por Ciências neurais 41 hidrólise pela enzima acetilcolinesterase, localizada na fenda sináptica. Grande parte da colina produzida por essa hidrólise é, então, reabsorvida no terminal pré-sináptico por meio do transportador de colina. Vale destacar que, embora a acetilcolinesterase esteja localizada em especial nos neurônios colinérgicos e nas sinapses, uma segunda classe de colinesterase, denominada butirilcolinesterase, é encontrada sobretudo no fígado e no plasma, bem como na glia. No tratamento da doença de Alzheimer, as estratégias visando intensificar a função colinérgica, principalmente pelo uso de inibidores da colinesterase para prevenir degradação

normal da acetilcolina, de mostraram eficácia moderada na melhora da disfunção cognitiva, assim como de distúrbios comportamentais. Os inibidores da colinesterase também são utilizados no tratamento de miastenia grave, uma doença caracterizada por fraqueza devida a bloqueio da transmissão neuromuscular por autoanticorpos para receptores de acetilcolina. Transportadores Muito progresso tem sido feito na caracterização molecular das proteínas da membrana plasmática de transporte de monoamina. Essas proteínas membranares intermedeiam a recaptação de monoaminas liberadas sinapticamente no terminal sináptico. Esse processo também envolve cotransporte de íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e é dirigido pelo gradiente de concentração de íons gerado pela membrana plasmática  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. A recaptação de monoaminas é um mecanismo importante para limitar a extensão e a duração da ativação de receptores monoaminérgicos. A recaptação também é um mecanismo primário para reabastecer as reservas do neurotransmissor monoamina dos terminais. Além disso, os transportadores servem como alvos moleculares para uma série de medicamentos antidepressivos, psicoestimulantes e neurotoxinas monoaminérgicas. Embora as moléculas de transporte de serotonina (SERT), dopamina (DAT) e norepinefrina (NET) tenham sido bem caracterizadas, transportadores seletivos para histamina e epinefrina não foram demonstrados. Entre as drogas de abuso, a cocaína liga-se com alta afinidade a todos os três transportadores de monoaminas conhecidos, embora as propriedades estimulantes da droga tenham sido atribuídas sobretudo a seu bloqueio de DAT. Essa visão foi recentemente apoiada pela ausência de estimulação locomotora induzida por cocaína em uma linhagem de camundongos mutantes manipulados para não possuírem essa molécula. De fato, os psicoestimulantes produzem uma supressão locomotora paradoxal nesses animais, que foi atribuída a seu bloqueio do transportador de serotonina. As propriedades gratificantes da cocaína também têm sido atribuídas principalmente à inibição do transportador de dopamina, ainda que outros alvos também intermedeiem esses efeitos, uma vez que a cocaína ainda tem efeitos gratificantes em camundongos que não possuem o transportador de dopamina. Parece que mecanismos serotoninérgicos e também dopaminérgicos podem estar envolvidos. Os transportadores também podem fornecer as vias que permitem às neurotoxinas penetrarem e danificarem os neurônios monoaminérgicos; exemplos incluem a neurotoxina dopaminérgica 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) e a neurotoxina serotoninérgica MDMA. Transportador vesicular de monoaminas Além da recaptação de monoaminas para o terminal nervoso pré-sináptico, um segundo processo de transporte serve para concentrar e armazenar monoaminas nas vesículas sinápticas. O transporte e o armazenamento de monoaminas nas vesículas podem servir a diversos propósitos: (1) permitir a liberação regulada de transmissores sob estimulação fisiológica apropriada, (2) proteger as monoaminas de degradação por MAO e (3) proteger os neurônios dos efeitos tóxicos dos radicais livres produzidos pela oxidação de monoaminas citoplasmáticas. Em contraste com os transportadores da membrana plasmática, acredita-se que um único tipo de transportador vesicular de monoamina intermedeie a captação de monoaminas nas vesículas sinápticas dentro do cérebro. Em consonância com isso, foi verificado que o bloqueio desse transportador vesicular de monoaminas pelo medicamento anti-hipertensivo reserpina esgota os níveis cerebrais de serotonina, norepinefrina e dopamina e aumenta o risco de suicídio e de disfunção afetiva. RECEPTORES Em última análise, os efeitos das monoaminas sobre a função e o comportamento do SNC dependem de suas interações com moléculas receptoras. A ligação das monoaminas a essas proteínas da membrana plasmática inicia uma série de eventos intracelulares que modulam a excitabilidade neuronal. Diferentemente dos transportadores, existem inúmeros subtipos de receptores para cada neurotransmissor de monoamina (Tab. 1.4-1). Receptores de serotonina Os receptores de 5-hidroxitriptofano tipo 1 (5-HT<sub>1</sub>) compreendem a maior subfamília de receptores de serotonina, com os subtipos humanos designados 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> e 5-HT<sub>1F</sub>. Todos os cinco subtipos do receptor 5-HT<sub>1</sub> exibem estruturas gênicas com ausência de íntrons, altas

afinidades por serotonina e inibição de adenilato ciclase. Destes, o mais intensivamente estudado foi o receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Esse subtipo é encontrado em membranas pós-sinápticas de neurônios prosencefálicos, em particular no hipocampo, no córtex e no septo e nos neurônios serotoninérgicos, nos quais funciona como um autorreceptor somatodendrítico inibitório. Há significativo interesse no receptor 5-HT<sub>1A</sub> como modulador tanto de ansiedade como de depressão. A regulação descendente de autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> pela administração crônica de inibidores da recaptação de serotonina foi implicada em seus efeitos antidepressivos, e os ISRSs podem produzir alguns efeitos comportamentais por meio de aumentos na neurogênese hipocampal mediada pela ativação do receptor 5-HT<sub>1A</sub> pós-sináptico. Além disso, os agonistas parciais do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, como a buspirona, exibem propriedades tanto ansiolíticas como antidepressivas. Muita atenção tem sido dada atualmente às contribuições dos receptores 5-HT<sub>2A/C</sub> para as ações de drogas antipsicóticas atípicas, como clozapina, risperidona e olanzapina. A análise das propriedades de ligação ao receptor dessas drogas levou à hipótese de que o bloqueio do receptor 5-HT<sub>2A</sub> esteja correlacionado com a eficácia terapêutica dos antipsicóticos atípicos. De interesse, o receptor 5-HT<sub>2A</sub> também foi implicado no processo cognitivo da memória de trabalho, uma função que se acredita estar comprometida na esquizofrenia. O receptor 5-HT<sub>2C</sub> é expresso em altos níveis em muitas regiões do SNC, incluindo a formação hipocampal, o córtex pré-frontal, a amígdala, o corpo estriado, o hipotálamo e o plexo coróide. Foi proposto que a estimulação dos receptores 5-HT<sub>2C</sub> produza efeitos ansiogênicos e anoréticos, que podem resultar de interações com as vias hipotalâmicas de melancortina e leptina. Os receptores 5-HT<sub>2C</sub> também podem desempenhar um papel no ganho de peso e no desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 associado com tratamento de antipsicótico atípico. De fato, uma linhagem de camundongos sem esse subtipo de receptor exibe uma síndrome de obesidade associada com comer excessivo e com aumento da suscetibilidade a convulsão, sugerindo que esse receptor regule a excitabilidade da rede neuronal. Uma variedade de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos antagoniza os receptores 5-HT<sub>2C</sub> com alta afinidade. Inversamente, alucinógenos 42

Compêndio de Psiquiatria TABELA 1.4-1 Receptores de monoaminas: visão geral Transmissor Subtipo Efeitor primário Relevância clínica proposta

Transmissor	Subtipo	Efeitor primário	Relevância clínica proposta
Histamina	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	
Epinefrina/Norepinefrina	H <sub>2</sub>	H <sub>2</sub>	
Serotonérgico	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	
	H <sub>4</sub>	H <sub>4</sub>	
	α <sub>1A,B,D</sub>	α <sub>1A,B,D</sub>	
	α <sub>2A,B,C</sub>	α <sub>2A,B,C</sub>	
	β <sub>1</sub>	β <sub>1</sub>	
	β <sub>2</sub>	β <sub>2</sub>	
	β <sub>3</sub>	β <sub>3</sub>	
5-HT	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	
	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	
	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>1D</sub>	
	5-HT <sub>1E</sub>	5-HT <sub>1E</sub>	
	5-HT <sub>1F</sub>	5-HT <sub>1F</sub>	
	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	
	5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	
	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	
	5-HT <sub>3</sub>	5-HT <sub>3</sub>	
	5-HT <sub>4</sub>	5-HT <sub>4</sub>	
	5-HT <sub>5</sub>	5-HT <sub>5</sub>	
	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>6</sub>	
	5-HT <sub>7</sub>	5-HT <sub>7</sub>	
↑ Turnover	PI	↑AC	↓AC
↓AC	↓AC	↑Turnover	PI
↓AC	↑AC	↑AC	↓AC
↑AC	↑AC	↓AC	↑correntes GIRK
↑ Turnover	PI	Canal de Na <sup>+</sup>	despolarização da membrana celular
↑AC	↑AC	Dopaminérgico	Família tipo D <sub>1</sub> (D <sub>1</sub> , D <sub>5</sub> )
↑AC	Família tipo D <sub>2</sub> (D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> )	↓AC	Antagonistas usados como agentes antialérgicos e anti-inflamatórios, também promovem sedação, ganho de peso
Antagonistas	Antagonistas usados para tratar úlceras pépticas, refluxo GI e sangramento GI	Antagonistas propostos para tratar transtornos do sono, obesidade, demência	Possível papel dos antagonistas como agentes anti-inflamatórios
Antagonistas	Antagonistas usados no tratamento de doença da próstata	Agonistas sedativos e hipertensivos	Regulação da função cardíaca, antagonistas podem ser ansiolíticos
Agonistas	Agonistas usados como broncodilatadores	Possível papel dos antagonistas para tratar obesidade	Ansiolíticos agonistas parciais (buspirona), papel na neurogênese hipocampal
Antagonistas	Antagonistas de 5-HT <sub>1B/D</sub> usados como agentes antieméticos (triptanos)	Antagonistas de 2A	→ efeitos antipsicóticos, agonistas 2A
→ alucinógenos	Agonismo de 2B	→ valvulopatia cardíaca	Agonistas de 2C
→ sob desenvolvimento	como anorexígenos, anti-epilépticos?	Agonistas (ondansetrona)	são antieméticos. Agonistas parciais usados na IBS (tegaserod)
Indefinida	Indefinida	Antagonistas	podem ter potencial antidepressivo
Agonistas D <sub>1</sub>	usados na doença de Parkinson	Antagonistas D <sub>2</sub>	são antipsicóticos (p. ex., haloperidol)
Agonistas D <sub>3</sub>	usados na doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas (p. ex., pramipexol)	De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:71.)	como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) exibem atividade ago

nista nos subtipos de receptor de serotonina 5HT<sub>2</sub> (e outros). Transcrições do receptor 5-HT<sub>2C</sub> também sofrem edição do RNA, produzindo isoformas do receptor com atividade basal versus induzida por serotonina bastante alterada. Alterações na edição do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) no receptor 5-HT<sub>2C</sub> foram encontradas nos cérebros de vítimas de suicídio com história de depressão maior, e foi demonstrado que os ISRSs alteram os padrões de edição. Receptores de dopamina Em 1979, foi claramente reconhecido que as ações da dopamina são intermediadas por mais de um subtipo de receptor. Dois receptores de dopamina, denominados D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, foram distinguidos com base em afinidades de ligação diferenciais de uma série de agonistas e antagonistas, mecanismos efetores distintos e padrões de distribuição distintos no SNC. Foi verificado, a seguir, que a eficácia terapêutica dos medicamentos antipsicóticos tem forte correlação com suas afinidades pelo receptor D<sub>2</sub>, implicando esse subtipo como um local importante de ação do medicamento antipsicótico. Estudos recentes de clonagem molecular identificaram outros três genes receptores de dopamina codificando os receptores de dopamina D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> e D<sub>5</sub>. Com base em sua estrutura, farmacologia e mecanismos efetores primários, os receptores D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> são considerados "D<sub>2</sub>-similar", e o receptor D<sub>5</sub>, "D<sub>1</sub>-similar". Os papéis funcionais dos subtipos recém-descobertos ainda precisam ser definitivamente esclarecidos. O receptor D<sub>1</sub> foi, a princípio, diferenciado do subtipo D<sub>2</sub> por sua alta afinidade pelo antagonista SCH 23390 e pouca afinidade por butirofenonas como o haloperidol. Enquanto a ativação do receptor D<sub>1</sub> estimula a formação de adenosina monofosfato cíclica (cAMP), a estimulação do receptor D<sub>2</sub> produz o efeito oposto. Receptores adrenérgicos Como para os receptores 1, as funções dos subtipos de receptor 2 (designados 2A, 2B e 2C) têm sido difíceis de determinar devido a uma ausência de agonistas e antagonistas seletivos; os receptores 2 exibem tanto autorreceptores pré-sinápticos como ações pós-sinápticas, e todos parecem inibir a formação de cAMP e ativar canais de potássio com resultante hiperpolarização de membrana. Esses receptores regulam a liberação de neurotransmissores das terminações nervosas simpáticas periféricas. No cérebro, a estimulação de receptores 2 (provavelmente do subtipo 2A) inibe o disparo dos neurônios noradrenérgicos do LC, que foram implicados nos estados de excitação. Foi proposto que esse mecanismo esteja na base dos efeitos sedativos do agonista do receptor 2 clonidina. Também foi proposto que a estimulação dos receptores 2 do tronco cerebral reduza a atividade do sistema nervoso simpático e aumente a do sistema parassimpático. Essa ação pode estar relacionada com a utilidade da clonidina para diminuir a pressão arterial e para suprimir a hiperatividade simpática associada com abstinência de opiáceos. A ativação de receptores 2 inibe a atividade dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe, enquanto a ativação de receptores 1 locais estimula a atividade desses neurônios, e considera-se que isso seja um estímulo ativador importante para o sistema serotoninérgico. Receptores de histamina Foi proposto que os sistemas histaminérgicos modulem a excitação, a vigília, o comportamento alimentar e as respostas neuroendócrinas. Quatro subtipos de receptores histaminérgicos foram identificados e denominados H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>. O receptor H<sub>4</sub> foi recém-identificado e é detectado predominantemente na periferia, em regiões como o baço, a medula óssea e os leucócitos. Os outros três receptores de histamina têm expressão proeminente no SNC. Os H<sub>1</sub> são expressos em todo o corpo, em particular na musculatura lisa do trato gastrintestinal e nas paredes brônquicas, bem como em células endoteliais vasculares. Esses receptores são amplamente distribuídos no SNC, com níveis bastante altos no tálamo, córtex e cerebelo. A ativação do receptor H<sub>1</sub> está associada com ativação de Gq e estimulação do turnover de fosfoinosítídeos e tende a aumentar as respostas neurais excitatórias. Esses receptores são os alvos de agentes anti-histaminérgicos clássicos usados no tratamento de rinite e conjuntivite alérgicas. Os efeitos sedativos bem conhecidos desses compostos foram atribuídos a suas ações no SNC e implicaram a histamina na regulação da excitação e do ciclo sono-vigília. Correspondentemente, uma linhagem



de camundongos mutantes sem histamina exibe déficits na vigília e na atenção. Além disso, a sedação e o ganho de peso produzidos por inúmeros medicamentos antipsicóticos e anti depressivos foram atribuídos a antagonismo do receptor H1. De maneira inversa, os agonistas do receptor H1 estimulam a excitação e suprimem a ingestão de comida em modelos animais.

**Receptores colinérgicos** Os receptores M1 são os receptores muscarínicos expressos de forma mais abundante no prosencéfalo, incluindo o córtex, o hipocampo e o corpo estriado. Evidências farmacológicas sugeriram seu envolvimento na memória e na plasticidade sináptica, e uma avaliação recente de camundongos sem o gene receptor de M1 revelou déficits nas tarefas de memória que acredita-se, requeiram interações entre o córtex e o hipocampo.

**Receptores nicotínicos** foram implicados nas funções cognitivas, em especial a memória de trabalho, a atenção e a velocidade de processamento. Receptores nicotínicos de acetilcolina corticais e hipocámpais parecem ser significativamente diminuídos na doença de Alzheimer, e a administração de nicotina melhora os déficits de atenção em alguns pacientes. O inibidor da acetilcolinesterase galantamina, usado no tratamento da doença de Alzheimer, também age para modular de forma positiva a função do receptor nicotínico. O subtipo de receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  foi implicado como um dos muitos possíveis genes de suscetibilidade para esquizofrenia, com níveis mais baixos desse receptor estando associados com filtro (gating) sensorial prejudicado. Algumas formas raras da síndrome de epilepsia familiar noturna do lobo frontal autossômica dominante (ADNFLE) estão associadas com mutações nas subunidades 4 ou 2 do receptor nicotínico de acetilcolina. Por fim, foi proposto que as propriedades reforçadoras do uso do tabaco envolvam a estimulação dos receptores nicotínicos de acetilcolina localizados nas vias dopaminérgicas mesolímbicas da recompensa.

**AMINOÁCIDOS NEUROTRANSMISORES** Por mais de 50 anos, as aminas biogênicas dominaram o pensamento sobre o papel dos neurotransmissores na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. Entretanto, ao longo da década passada, acumularam-se evidências de estudos de necropsia, de imagens cerebrais e genéticos de que os aminoácidos neurotransmissores, em particular ácido glutâmico e ácido -aminobutírico (GABA), têm um papel importante, senão central, na fisiopatologia de uma ampla variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão maior, doença de Alzheimer e transtornos de ansiedade.

**Ácido glutâmico** O glutamato intermedeia a neurotransmissão excitatória rápida no cérebro e é o transmissor para aproximadamente 80% das sinapses cerebrais, em particular aquelas associadas com as espinhas dendríticas. A repolarização das membranas neuronais, que foram despolarizadas por neurotransmissão glutamatérgica, pode responder por cerca de 80% do gasto de energia no cérebro. A concentração de glutamato no cérebro é de 10 mM, a mais alta de todos os aminoácidos, dos quais em torno de 20% representam o reservatório (pool) de neurotransmissores glutamato. Os efeitos pós-sinápticos do glutamato são mediados por duas famílias de receptores. A primeira são os canais de cálcio controlados por glutamato, que são responsáveis pela neurotransmissão rápida. O segundo tipo de receptores de glutamato são os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), que são acoplados à proteína G, como os receptores -adrenérgicos e os receptores de dopamina. Os mGluRs modulam primariamente a neurotransmissão glutamatérgica.

**Principais vias glutamatérgicas no cérebro.** Todos os sistemas aferentes sensoriais primários parecem usar o glutamato como seu neurotransmissor, incluindo as células ganglionares retinais, as células cocleares, o nervo trigêmeo e os aferentes espinhais. As projeções talamocorticais que distribuem amplamente as informações aferentes para o córtex são glutamatérgicas. Os neurônios piramidais das regiões corticolímbicas, a fonte principal de projeções excitatórias intrínsecas, associativas e eferentes do córtex, são glutamatérgicos. Um circuito do lobo temporal que é uma parte importante no desenvolvimento de novas memórias é uma série de quatro sinapses glutamatérgicas: a via perfurante inerva as células granulares hipocámpais, que inervam as células piramidais CA3, que inervam

as células piramidais CA1. As fibras trepadeiras que inervam o córtex cerebelar são glutamatérgicas, bem como os tratos corticoespinais. Receptores ionotrópicos de glutamato. Três famílias de receptores ionotrópicos de glutamato foram identificadas com base na ativação seletiva por análogos de glutamato de conformação restrita ou sintética. Estas incluem os receptores do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5 metil-4-isoxazol-propionico (AMPA), do ácido cáinico (KA) e do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Uma clonagem subsequente revelou 16 genes de mamíferos que codificam proteínas estruturalmente relacionadas, que representam subunidades que se reúnem nos receptores funcionais. Os receptores de canais iônicos controlados por glutamato parecem ser tetrâmeros, e a composição da unidade afeta tanto os aspectos farmacológicos como biofísicos do receptor. 44 Compêndio de Psiquiatria Receptores metabotrópicos de glutamato. Esses receptores são assim designados porque seus efeitos são mediados por proteínas G. Todos os mGluRs são ativados por glutamato, embora suas sensibilidades variem notavelmente. Até o momento, oito mGluRs foram clonados. Esses genes codificam para sete proteínas transmembranares que são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína-G. O papel dos astrócitos. Pós-terminais especializados dos astrócitos cercam as sinapses glutamatérgicas. O astrócito expressa os dois transportadores de glutamato dependentes de  $\text{Na}^+$  que têm o principal papel na remoção do glutamato das sinapses, desse modo terminando sua ação: EAAT1 e EAAT2 (transportador de aminoácido excitatório). O transportador de glutamato neuronal, EAAT3, é expresso nos neurônios motores superiores, enquanto o EAAT4 é expresso sobretudo nas células de Purkinje cerebelares, e o EAAT5, na retina. Camundongos homozigóticos para mutações nulas de EAAT1 ou EAAT2 exibem glutamato extracelular elevado e neurodegeneração excitotóxica. Notavelmente, diversos estudos descreveram a perda da proteína EAAT2 e da atividade de transporte no corno ventral na esclerose lateral amiotrófica. Os astrócitos expressam receptores de AMPA a fim de poder monitorar a liberação sináptica de glutamato. O GlyT1, que mantém as concentrações subsaturantes de glicina na sinapse, é expresso na membrana plasmática do astrócito. O GlyT1 transporta para fora três  $\text{Na}^+$  para cada molécula de glicina transportada para dentro do astrócito. Essa estequiometria resulta em uma forte reversão da direção do transporte quando o glutamato liberado na sinapse ativa os receptores de AMPA no astrócito, desse modo despolarizando o astrócito. Portanto, a liberação de glicina na sinapse por GlyT1 é coordenada com neurotransmissão glutamatérgica. De modo similar, a ativação dos receptores de AMPA do astrócito faz a proteína de interação do receptor de glutamato (GRIP) se dissociar do receptor de AMPA e se ligar à serina racemase, ativando-a para sintetizar D-serina. Os níveis de D-serina também são determinados por D-aminoácido oxidase (DAAO) com baixos níveis de D-serina no cerebelo e no tronco cerebral, nos quais a expressão de DAAO é alta, e altos níveis de D-serina são encontrados nas regiões corticolímbicas do cérebro, no qual a expressão de DAAO é bastante baixa. Em contrapartida, a expressão de GlyT1 é mais alta no cerebelo e no tronco cerebral. Essa distribuição sugere que a D-serina seja o principal modulador do receptor NMDA no prosencéfalo, enquanto a glicina é mais proeminente no tronco cerebral e no cerebelo. Plasticidade na neurotransmissão glutamatérgica. Foi demonstrado que a extinção do medo condicionado é um processo ativo mediado pela ativação dos receptores NMDA na amígdala. O tratamento de ratos com antagonistas do receptor NMDA impede a extinção do medo condicionado, enquanto o tratamento com o agonista parcial do local de modulação da glicina D-cicloserina facilita a extinção do medo condicionado. (D-cicloserina é um antibiótico usado para tratar tuberculose que tem 50% da eficácia da glicina no receptor NMDA.) Para determinar se o fenômeno se generaliza para humanos, foi administrado a pacientes com acrofobia placebo ou uma única dose de D-cicloserina junto com terapia cognitivo-comportamental (TCC). D-cicloserina mais TCC resultou em uma redução muito significativa nos sintomas acrofóbicos que persistiu por pelo menos três meses, em comparação com placebo mais TCC. Outros

ensaios clínicos controlados por placebo apoiam a noção de que a D-cicloserina é um potencializador robusto da TCC, sugerindo que a plasticidade neural aumentada farmacologicamente pode ser usada para apoiar intervenções psicológicas. A proteína do retardo mental do X frágil (FMRP), que é deficiente em indivíduos com a síndrome do X frágil, parece ser sintetizada localmente nas espinhas durante períodos de ativação do receptor NMDA e também tem um papel no transporte de mRNAs específicos para a espinha para translação. Em particular, camundongos nos quais o gene FMRP foi inativado por meio de uma mutação null, bem como pacientes com síndrome do X frágil, têm menos espinhas dendríticas, cuja preponderância tem uma morfologia imatura. A perda de FMRP exagera as respostas de mGluR5, que estimula a síntese de proteína dendrítica, e o tratamento com um antagonista de mGluR5 reverte o fenótipo do tipo X frágil em camundongos com o gene FMRP inativado.

**Excitotoxicidade.** No início da década de 1970, foi demonstrado que a administração sistêmica de grandes quantidades de glutamato monossódico a animais imaturos resultou em neurodegeneração em regiões do cérebro em que a barreira hematoencefálica era deficiente. A excitotoxicidade também foi implicada na causa imediata de degeneração neuronal na doença de Alzheimer. A maior parte das evidências aponta as consequências tóxicas de agregados de  $\beta$ -amiloide, especialmente  $\beta$ -amiloide 1-42. As fibrilas de  $\beta$ -amiloide despolinizam os neurônios, resultando em perda do bloqueio de  $Mg^{2+}$  e aumento da sensibilidade do receptor NMDA a glutamato. As fibrilas também prejudicam o transporte de glutamato para os astrócitos, aumentando, desse modo, a concentração extracelular de glutamato.  $\beta$ -amiloide promove diretamente estresse oxidativo e inflamação, que contribui ainda mais para a vulnerabilidade neuronal a glutamato. Portanto, vários mecanismos contribuem para a vulnerabilidade neuronal a excitotoxicidade mediada pelo receptor NMDA na doença de Alzheimer. A memantina, um tratamento recém-aprovado para doença de Alzheimer leve a moderada, é um inibidor não competitivo fraco dos receptores NMDA. Ela reduz a sensibilidade tônica dos receptores NMDA a excitotoxicidade, mas não interfere na neurotransmissão "fásica", atenuando, dessa forma, a degeneração neuronal na doença de Alzheimer.

**Aminoácidos inibitórios:**

**GABA** O GABA é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro, no qual é amplamente distribuído e ocorre em concentrações milimolares. Em vista de seus efeitos e distribuições fisiológicas, não é surpresa que a disfunção da neurotransmissão GABAérgica tenha sido implicada em uma ampla variedade de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo transtornos de ansiedade, esquizofrenia, dependência de álcool e transtornos convulsivos. Quimicamente, o GABA difere do ácido glutâmico, o principal neurotransmissor excitatório, apenas pela remoção de um único grupo carboxil deste. O GABA é sintetizado do ácido glutâmico por ácido glutâmico descarboxilase (GAD), que catalisa a remoção do grupo -carboxil. No SNC, a expressão de GAD parece ser restrita a neurônios GABAérgicos, embora na periferia ele seja expresso em células de ilhotas pancreáticas. Dois genes distintos, mas relacionados, codificam o GAD. O GAD65 está localizado nos terminais nervosos, onde é responsável por sintetizar o GABA que está concentrado nas vesículas sinápticas. Congruente com seu papel na neurotransmissão inibitória rápida, camundongos homozigóticos para uma mutação null de GAD65 têm um risco elevado para convulsões. O GAD67 parece ser a principal fonte para GABA neuronal, porque camundongos homozigóticos para uma mutação null de GAD67 morrem ao nascer, apresentam fenda palatina e exibem reduções importantes no GABA cerebral. O GABA é catabolizado por GABA transaminase (GABA-T) para produzir semialdeído succínico. A transaminação geralmente ocorre quando o composto original,  $\alpha$ -cetoglutarato, está presente para receber o grupo amino, regenerando, desse modo, o ácido glutâmico. O semialdeído succínico é oxidado por semialdeído succínico desidrogenase (SSADH) para ácido succínico, que entra novamente no ciclo de Krebs. O GABA-T é uma enzima da superfície celular ligada à membrana expressa por neurônios e pela glia, que é orientada para o compartimento extracelular. Como seria

esperado, medicamentos que inibem o catabolismo de GABA têm propriedades neurológicas. Um dos mecanismos de ação do ácido valproico é a inibição competitiva de GABA-T. O  $\gamma$ -Vinil-GABA é um inibidor do substrato suicida de GABA-T que é usado como anticonvulsivante na Europa (vigabatrina). A ação sináptica do GABA também é terminada por transporte de alta afinidade de volta para o terminal pré-sináptico, bem como para os astrócitos. Quatro transportadores de alta afinidade de GABA geneticamente distintos foram identificados com diferentes características cinéticas e farmacológicas. Todos eles compartilham homologia com outros transportadores de neurotransmissores com a característica de 12 domínios transmembranares. O transporte ativo é dirigido pelo gradiente sódico de modo que, na despolarização, o transporte de GABA para fora do neurônio seja favorecido. O GABA transportado para os astrócitos é catabolizado por GABA-T e, por fim, convertido de volta para o terminal pré-sináptico para síntese de GABA. A tiagabina é um inibidor potente do transporte de GABA que é usado para tratar epilepsia. Resultados preliminares sugerem que ele também possa ser eficaz no transtorno de pânico.

**Receptores GABAA.** Os receptores de GABAA são distribuídos por todo o cérebro. O complexo GABAA, quando ativado, intermedeia um aumento na condutância da membrana com um potencial de equilíbrio próximo do potencial de repouso da membrana de  $-70$  mV (Fig. 1.4-9). No neurônio maduro, isso resulta normalmente de um influxo de  $\text{Cl}^-$ , causando hiperpolarização da membrana. A hiperpolarização é inibitória porque aumenta o limiar para geração de um potencial de ação. Em neurônios imaturos, que têm níveis muito altos de  $\text{Cl}^-$  intracelular, a ativação do receptor GABAA pode, com trintuitivamente, causar despolarização. Por essa razão, anticonvulsivantes que agem aumentando a atividade do receptor GABAA podem, na verdade, exacerbar as convulsões no período neonatal. Barbitúricos como fenobarbital e pentobarbital são conhecidos por suas atividades sedativas e anticonvulsivantes. Eles aumentam, por alosterismo, as afinidades dos sítios de ligação para GABA e benzodiazepínicos em concentrações farmacologicamente relevantes. Também afetam as dinâmicas do canal por aumentarem de forma marcante o estado aberto longo e reduzirem o estado aberto curto, incrementando, desse modo, a inibição de  $\text{Cl}^-$ . Foi demonstrado, em estudos comportamentais, que GABA BZ FIGURA 1.4-9 GABA

**Representação esquemática do receptor GABAA.** O complexo receptor-canal é um heteropentâmero. O sítio de ligação de GABA é na interface das subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . O sítio de ligação de benzodiazepínicos é na interface entre as subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$ . (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:81.) que os análogos de progesterona e corticosterona modificados quimicamente têm efeitos sedativos e ansiolíticos por meio de sua interação com o complexo receptor GABAA. Eles compartilham características com os barbitúricos, embora ajam em um local bem diferente. Portanto, aumentam, por alosterismo, a ligação do agonista ao receptor, bem como a duração da abertura do canal de cloro. Uma variedade de efeitos comportamentais associados com administração de esteroides ou flutuação de esteroides endógenos e de efeitos sexo-específicos de medicamentos GABAérgicos foi associada com a ação de neuroesteroides endógenos. Em relação aos antagonistas do receptor GABAA, a picrotoxina, como os barbitúricos, altera as dinâmicas do canal, mas na direção oposta, reduzindo os estados abertos longos e favorecendo o estado aberto mais breve. O pró-convulsivante pentilenotetrazol também age reduzindo a permeabilidade do canal de cloro. A penicilina, que em altas concentrações é pró-convulsivante, liga-se a resíduos positivamente carregados no canal, desse modo ocluindo-o. Como uma classe geral, os anestésicos, incluindo os barbitúricos, os esteroides e os anestésicos voláteis, aumentam a condutância de cloro, inibindo, assim, a neurotransmissão. Os aminoácidos no domínio transmembrana das subunidades do receptor GABA conferem sensibilidade aos anestésicos. O mecanismo exato pelo qual o etanol aumenta a função do receptor GABAA permanece obscuro devido a resultados inconsistentes, sugerindo que a composição da subunidade

possa ser importante. Entre tanto, estudos recentes sugerem que o etanol aumenta a resposta das correntes tônicas ativadas por GABA, que contêm a subunidade e exibem afinidade bastante alta com GABA. Recentemente, estratégias de DNA recombinante explorando a mutagênese dirigida ao sítio permitiram a identificação de sítios nas subunidades específicas que intermedeiam a ação farmacológica de medicamentos como os benzodiazepínicos. A remoção da capa citada de ligação para benzodiazepínicos estabeleceu que a subunidade 1 tem um papel importante nos efeitos sedativos e amnésicos dos benzodiazepínicos, enquanto a desativação do sítio de benzodiazepínicos na subunidade 2 elimina seu efeito ansiolítico. Receptores GABAB. Os receptores GABAB são diferenciados no aspecto farmacológico dos GABAA pelo fato de serem insensíveis ao antagonista de receptor GABAA canônico bicuculina e de serem potencialmente ativados por baclofen [-(ácido 4-clorofenil)--aminobutírico], que é inativo nos receptores de GABAA. Eles são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína-G, mas são bastante incomuns, uma vez que são constituídos de um dímero de duas subunidades de sete domínios transmembranares. Os receptores GABAB são bastante distribuídos por todo o sistema nervoso, e sua localização é tanto pré-sináptica como pós-sináptica. Esses receptores pós-sinápticos causam uma hiperpolarização de longa duração pela ativação dos canais de potássio. Quando pós-sinápticos, agem como autorreceptores e heterorreceptores para inibir a liberação de neurotransmissores. A glicina como neurotransmissor. A glicina é um neurotransmissor inibitório principalmente no tronco cerebral e na medula espinal, embora a expressão de subunidades de receptor de glicina no tálamo, no córtex e no hipocampo sugira um papel mais amplo. A glicina é um aminoácido não essencial sintetizado no cérebro a partir de L-serina por serina hidroximetiltransferase. Ela é concentrada nas vesículas sinápticas pelo transportador de aminoácido inibitório vesicular dependente de H<sup>+</sup> (VIAAT ou VGAT), que também transporta GABA. O término da ação sináptica da glicina ocorre pela recaptação para o terminal pré-sináptico pelo transportador de glicina II (GlyT2), que é muito diferente do GlyT1 que é expresso nos astrócitos e modula a função do receptor NMDA. 46

Compêndio de Psiquiatria Os efeitos inibitórios da glicina são mediados por um canal de cloro dependente de ligando, que também pode responder a -alanina, taurina, L-alanina, L-serina e prolina, mas não a GABA. O antagonista canônico para o receptor de glicina é a planta alcaloide estricnina. O receptor foi identificado pela primeira vez por meio da ligação específica de [3H]estricnina. A [3H]Glicina liga-se a dois sítios: um que é deslocável por estricnina e representa o receptor A de glicina e um segundo que é insensível a estricnina e é designado receptor B de glicina, representando o sítio modulador de glicina no receptor NMDA. Implicações neuropsiquiátricas dos aminoácidos transmissores Esquizofrenia. Evidências acumuladas de estudos de necropsia, farmacológicos e genéticos estão mudando o foco da fisiopatologia da esquizofrenia da dopamina para glutamato e GABA. De fato, após o uso de antagonistas do receptor D2 como único tratamento da esquizofrenia pelos últimos 50 anos, mais de dois terços dos pacientes tratados permanecem substancialmente incapacitados. Os primeiros estudos de necropsia indicaram uma redução na atividade de GAD no córtex em pacientes com esquizofrenia, comparados com controles apropriados. Com o advento da imunocitoquímica e de técnicas de expressão gênica, foi possível definir com mais precisão o déficit GABAérgico no transtorno. Parece que os interneurônios GABAérgicos positivos para parvalbumina nas camadas intermediárias do córtex sofrem as consequências da patologia, que inclui expressão reduzida de GAD67, de parvalbumina e do transportador de GABA (GAT). O achado de que os receptores GABAA são regulados de forma ascendente, conforme medido por autorradiografia ou com anticorpos, apoia a teoria de que essas mudanças refletem hipofunção dos neurônios GABAérgicos pré-sinápticos. Esses interneurônios GABAérgicos em particular, que incluem as células em candelabro, têm um papel importante na inibição do feedback negativo para as células piramidais no córtex. Apesar dessa neuropatologia altamente reproduzível, os genes relacionados à função

GABAérgica não teve ram posição de destaque em pesquisas globais do genoma (genome--wide), sugerindo que os déficits GABAérgicos possam ser uma consequência a jusante de alguns defeitos genéticos mais proximais. A teoria de que a hipofunção dos receptores NMDA seja um fator etiológico na esquizofrenia surgiu, a princípio, da observação de que a fenciclidina (PCP) e anestésicos dissociativos relacionados que bloqueiam os receptores NMDA produzem uma síndrome que pode não ser distinguível de esquizofrenia (Fig. 1.4-10). Os anestésicos dissociativos são assim chamados porque impedem a aquisição de novas memórias enquanto o paciente está aparentemente consciente. De fato, sob condições laboratoriais, a infusão de quetamina em doses baixas pode produzir os sintomas positivos, os sintomas negativos e déficits cognitivos específicos associados com esquizofrenia na consciência clara. Estudos subsequentes indicaram que baixas doses de quetamina também podem causar aumento da liberação de dopamina subcortical induzida por amfetamina, como é observado na esquizofrenia, bem como em potenciais corticais relacionados a eventos (PREs) anormais, e interrupção da inibição pré-pulso em animais de laboratório. Uma série de supostos genes de risco para esquizofrenia está estreitamente associada com a função do receptor NMDA. A DAO, que codifica uma proteína que ativa a D-aminoácido oxidase, foi repetidamente associada ao risco de esquizofrenia. A própria D-aminoácido oxidase foi associada com aumento do risco. Recentemente, uma variante alélica de serina racemase na região promotora também foi associada com o risco para o transtorno. Cada uma dessas variantes gênicas poderia reduzir a disponibilidade de D-serina no córtex, prejudicando, desse modo, a função do receptor NMDA. Notavelmente, os níveis de D-serina – Parvalbumina+ Neurônio GABAérgico NMDAR + GABAA Célula piramidal + Cetamina Ácido cinurênico D-serina baixa FIGURA 1.4-10

ATV Dopamina Circuito patológico na esquizofrenia. Os receptores NMDA nos interneurônios GABAérgicos de disparo rápido que expressam parvalbumina (PV) nos níveis intermediários do córtex são desproporcionalmente sensíveis a antagonistas ou à perda do coagonista, D-serina. A hipofunção do receptor NMDA causa redução na expressão de PV, GAD67 e do transportador de GABA e regulação ascendente de receptores GABAA nos neurônios piramidais. A desinibição dos neurônios piramidais causa disfunção cognitiva e sintomas negativos e estimula a liberação excessiva de dopamina subcortical, resultando em psicose. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:83.)

do líquido cefalorraquidiano (LCS) e do sangue são bastante reduzidos em pacientes com esquizofrenia. A neuroregulina 1 parece ser um gene de risco convincente e interage de forma direta com os receptores NMDA. A disbindina, outro gene de risco, é expressa nos terminais glutamatérgicos. O mGluR3, que regula de forma descendente a liberação de glutamato, também foi associado com esquizofrenia. Achados recentes forneceram uma ligação entre a neuropatologia GABAérgica e hipofunção do receptor NMDA. O tratamento crônico de ratos com antagonistas do receptor NMDA causa uma regulação descendente de GAD67 de parvalbumina e de GAT. A subpopulação sensível de neurônios GABAérgicos são os interneurônios de disparo rápido que fornecem a inervação perissomática das células piramidais. Seus receptores NMDA parecem ser muito mais sensíveis a antagonistas do que aqueles neurônios GABAérgicos e células piramidais menos ativos. A inibição GABAérgica sutilmente reduzida resulta em uma desinibição da atividade glutamatérgica piramidal. Essa degradação do feedback inibitório poderia explicar os déficits cognitivos e os sintomas negativos na esquizofrenia, e a atividade desinibida também resulta em liberação elevada de dopamina subcortical e psicose. Portanto, a psicose seria considerada um evento a jusante resultante de uma interrupção na função sináptica glutamatérgica-GABAérgica crucial no córtex cerebral. Ansiedade e depressão. Disfunção GABAérgica tem sido associada com transtornos de ansiedade, em especial transtorno de pânico, bem como com transtorno depressivo maior. Clinicamente, há considerável comorbidade entre transtornos de ansiedade e afetivos.

Uma diminuição nos níveis dos moduladores do receptor GABAA, os três esteroides neuroativos -reduzidos, foi encontrada tanto no plasma como no LCS no transtorno depressivo maior. O tratamento eficaz com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) aumenta os níveis de neuroesteroides. Por sua vez, em pacientes com transtorno de pânico, os níveis plasmáticos de neuroesteroides eram significativamente elevados, talvez como um mecanismo compensatório. A espectroscopia por ressonância magnética (MRS) revelou reduções importantes nos níveis de GABA no cíngulo anterior e nos gânglios da base de pacientes com transtorno de pânico que foram medicados. As varreduras com tomografia por emissão de pósitrons (PET) revelam uma redução bastante seletiva nos sítios do receptor de benzodiazepínicos bilateralmente no córtex insular nesse transtorno. Uma análise global do genoma mostrou ligação relevante em 15q em uma região contendo genes da subunidade do receptor GABAA e transtorno de pânico. A MRS revela reduções significativas tanto no GABA como no glutamato/glutamina (Glx) no córtex pré-frontal no transtorno depressivo maior. Estudos de necropsia indicam regulação ascendente nas subunidades 1 e 3 do receptor GABAA nos córtices cerebrais de pacientes deprimidos que cometeram suicídio, compatível com uma redução na neurotransmissão GABAérgica. Os níveis reduzidos de GABA no córtex occipital em episódios de transtorno depressivo maior normalizaram-se com o tratamento eficaz com ISRS ou com terapia eletroconvulsiva. A disfunção glutamatérgica também foi implicada na depressão. Os antagonistas do receptor NMDA têm efeitos antidepressivos em diversos modelos animais de depressão, incluindo nado forçado, suspensão pela cauda e impotência aprendida. Uma única injeção de quetamina fornece proteção contra a indução de comportamento de desespero em ratos por até 10 dias. O tratamento crônico com antidepressivos altera a expressão de subunidades do receptor NMDA e diminui a ligação B do receptor de glicina. Dois ensaios clínicos controlados por placebo demonstraram que uma única dose de quetamina pode produzir uma redução rápida, substancial e persistente nos sintomas em pacientes com transtorno depressivo maior. Alcoolismo. O etanol em concentrações associadas com intoxicação tem uma ação dupla de aumentar a função do receptor GABAérgico e atenuar a função do receptor NMDA. Os efeitos do receptor GABA podem estar associados com os efeitos ansiolíticos do etanol. O abuso persistente e a dependência de etanol resultam em uma regulação descendente dos receptores GABAA e ascendente dos receptores NMDA, de modo que a descontinuação aguda dessa substância produz um estado de hiperexcitação caracterizado por delírium tremens. Além disso, receptores NMDA supersensíveis no contexto de deficiência de tiamina podem contribuir para a neurodegeneração excitotóxica da síndrome de Wernicke-Korsakoff. O acamprosato é um derivado da homotaurina que foi desenvolvido como um agente para reduzir o consumo de álcool, a fissura e a recaída em pacientes alcoolistas, para os quais ele exibe eficácia moderada em ensaios clínicos. Devido à semelhança da taurina com GABA, foi cogitado que o acamprosato agisse por meio dos receptores GABAA, porém estudos eletrofisiológicos encontraram poucas evidências para apoiar essa hipótese. Estudos subsequentes demonstraram que ele inibe as respostas dos receptores NMDA em fatias corticais e em receptores NMDA recombinantes. O mecanismo exato pelo qual o acamprosato altera a função dos receptores NMDA, entretanto, permanece obscuro. A síndrome de alcoolismo fetal é a causa evitável mais comum de retardo mental. Há evidências convincentes de que a microcefalia associada com exposição fetal a álcool resulta da inibição da função do receptor NMDA, que causa apoptose neuronal generalizada no córtex imaturo. A ativação do receptor NMDA é essencial para a sobrevivência e a diferenciação dos neurônios imaturos. NEUROPEPTÍDEOS Os neuropeptídeos representam a classe mais diversa de moléculas sinalizadoras no SNC. Descobertos, a princípio, por seu papel na regulação da secreção de hormônios, a tabela 1.4-2 Neuropeptídeos transmissores selecionados Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) Angiotensina Peptídeo natriurético atrial Bombesina Calcitonina Peptídeo relacionado ao gene de

calcitonina (CGRP) Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART)  
 Colecistocinina (CCK) Fator liberador de corticotrofina (CRF) Dinorfina-endorfina Leu-  
 encefalina Met-enkefalina Galanina Gastrina Hormônio liberador de gonadotrofina  
 (GnRH) Hormônio do crescimento Hormônio liberador do hormônio do crescimento  
 (GHRH; GRF) Insulina Motilina Neuropeptídeo S Neuropeptídeo Y (NPY) Neurotensina  
 Neuromedina N Orfanina FQ/Nociceptina Orexina Oxitocina Polipeptídeo pancreático  
 Prolactina Secretina Somatostatina (SS; SRIF) Substância K Substância P Hormônio  
 liberador de tireotrofina (TRH) Urocortina (1, 2 e 3) Polipeptídeo intestinal vasoativo  
 (VIP) Vasopressina (AVP; ADH) (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan &  
 Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott  
 Williams & Wilkins; 2009:84.)

gulação hipotalâmica da secreção dos hormônios hipofisários, o papel complexo dos peptídeos na função cerebral emergiu ao longo dos últimos 30 anos. Muitos neuropeptídeos e seus receptores são amplamente distribuídos no SNC, no qual têm uma série extraordinária de efeitos diretos ou neuromoduladores, variando da modulação da liberação de neurotransmissores e de padrões de disparo neuronal à regulação da emotividade e de comportamentos complexos. Mais de 100 neuropeptídeos biologicamente ativos foram identificados no cérebro, um subgrupo dos quais é apresentado na Tabela 1.4-2. Aumentando a complexidade dos sistemas de neuropeptídeos no SNC, as ações de muitos peptídeos são mediadas por múltiplos subtipos de receptores localizados em diferentes regiões do cérebro. De fato, a descoberta de novos peptídeos e subtipos de receptores ultrapassou nosso entendimento dos papéis desses peptídeos na função normal ou aberrante do SNC. Abordagens farmacológicas, moleculares e genéticas estão agora indicando o caminho em nosso entendimento da contribuição dos sistemas de neuropeptídeos nos transtornos psiquiátricos. Os neuropeptídeos foram implicados na regulação de uma variedade de processos comportamentais e fisiológicos, incluindo

48 Compêndio de Psiquiatria

termorregulação, consumo de alimento e água, sexo, sono, locomoção, aprendizagem e memória, respostas a estresse e dor, emoção e cognição social. O envolvimento nesses processos comportamentais sugere que os sistemas neuropeptidérgicos possam contribuir para os sintomas e os comportamentos exibidos em doenças psiquiátricas maiores, como psicoses, transtornos do humor, demências e transtornos do espectro autista. Investigando a função dos neuropeptídeos Os papéis dos neuropeptídeos na função do SNC e no comportamento foram examinados por meio de inúmeras técnicas experimentais. Os níveis de análise incluem o seguinte: estrutura molecular e biossíntese do peptídeo e seu(s) receptor(es), a localização neuroanatômica do peptídeo e seu(s) receptor(es), a regulação da expressão e liberação do peptídeo e os efeitos comportamentais do peptídeo. A maior parte das informações sobre a biologia dos neuropeptídeos é derivada de estudos com animais de laboratório; entretanto, há um banco de dados cada vez maior sobre a localização, a atividade e a possível relevância psiquiátrica de diversos sistemas de neuropeptídeos em humanos. A maioria das estruturas de neuropeptídeos foi identificada com base na análise química de peptídeos ativos purificados biologicamente, levando, no fim, a clonagem e caracterização dos genes que os codificam. A caracterização da estrutura gênica dos peptídeos e de seus receptores forneceu uma visão sobre a regulação molecular desses sistemas, e sua localização no cromossomo é útil em estudos genéticos que examinam os possíveis papéis desses genes nos transtornos psiquiátricos. A caracterização estrutural permite a produção de sondas imunológicas e moleculares que são úteis para determinar a distribuição e a regulação dos peptídeos no cérebro. Radioimunoensaios quantitativos em regiões microdissecadas do cérebro ou imunocitoquímica em seções do cérebro são normalmente usados para localizar a distribuição de peptídeos nesse órgão. Ambas as técnicas utilizam anticorpos específicos gerados contra o neuropeptídeo para detectar a presença do peptídeo. A imunocitoquímica permite que os pesquisadores visualizem a localização celular exata das células sintetizadoras de peptídeo, bem como suas projeções em todo o cérebro, embora a técnica em geral



não seja quantitativa. Com sondas moleculares análogas ao mRNA que codifica os peptídeos ou o receptor, a hibridização in situ pode ser usada para localizar e quantificar a expressão gênica em seções do cérebro. Essa é uma técnica poderosa para examinar a regulação molecular da síntese de neuropeptídeo com resolução neuroanatômica precisa, que é impossível para outras classes de neurotransmissores não peptídeos que não são derivados diretamente da translação de mRNAs, como a dopamina, a serotonina e a norepinefrina. De modo geral, os efeitos comportamentais dos neuropeptídeos são investigados, a princípio, por infusões de peptídeo diretamente no cérebro. Diferentemente de muitos neurotransmissores não peptídeos, a maioria dos neuropeptídeos não penetra a barreira hematoencefálica em quantidades suficientes para produzir efeitos no SNC. Além disso, enzimas no soro e nos tecidos tendem a degradar os peptídeos antes que cheguem a seus locais-alvo. A degradação costuma ser resultado da clivagem de sequências de aminoácidos específicas visadas por uma peptidase em particular designada para esse propósito. Portanto, infusões de peptídeos intracerebroventriculares (ICV) ou em determinados locais em modelos animais geralmente são necessárias para sondar os efeitos comportamentais dos peptídeos. Entretanto, há alguns exemplos de administração de neuropeptídeos por meio de infusões intranasais em humanos que, em alguns casos, demonstrou permitir o acesso do peptídeo ao cérebro. Um dos maiores impedimentos à exploração dos papéis e dos possíveis valores terapêuticos dos neuropeptídeos é a incapacidade dos peptídeos ou de seus agonistas/antagonistas de penetrar a barreira hematoencefálica. Por isso, os efeitos comportamentais da maioria dos peptídeos em humanos não são investigados, com exceção de poucos estudos utilizando administração intranasal. Porém, em alguns casos, foram desenvolvidos agonistas/antagonistas não peptídeos de molécula pequena que podem ser administrados periféricamente e permear a barreira hematoencefálica em quantidades suficientes para afetar a ativação do receptor. A utilização de amostras de LCS pré e pós-tratamento ou de amostras obtidas durante o estado de doença ativa versus quando o paciente está em remissão aborda algumas das graves limitações no modelo do estudo. Para doenças progressivas, como esquizofrenia ou doença de Alzheimer, amostras de LCS seriadas podem ser um indicador valioso de progressão da doença ou de resposta ao tratamento. Mesmo com essas restrições, um progresso significativo foi feito na descrição dos efeitos de vários estados de doença psiquiátrica sobre os sistemas de neuropeptídeos no SNC. Biossíntese Diferentemente de outros neurotransmissores, a biossíntese de um neuropeptídeo envolve a transcrição de um mRNA de um gene específico, a translação de um pré-pró-hormônio polipeptídeo codificado por aquele mRNA e, então, o processamento pós-translacional envolvendo clivagem proteolítica do pré-pró-hormônio para produzir o neuropeptídeo ativo. Ao longo dos últimos 25 anos, as estruturas gênicas e as vias biossintéticas de muitos neuropeptídeos foram esclarecidas. A estrutura gênica de neuropeptídeos selecionados é ilustrada na Figura 1.4-11. Os genes neuropeptídeos são geralmente compostos de múltiplos éxons que codificam uma proteína pré-pró-hormônio. O N-terminal do pré-pró-hormônio contém uma sequência de peptídeo-sinal, que guia o polipeptídeo em crescimento para a membrana do retículo endoplasmático rugoso (RER). A única molécula de pré-pró-hormônio com frequência contém as sequências de múltiplos peptídeos que são, em seguida, separados por clivagem proteolítica por enzimas específicas. Por exemplo, a translação do gene que codifica NT produz um pré-pró-hormônio que, sob clivagem enzimática, produz tanto NT quanto neuromedina N. Distribuição e regulação Embora muitos neuropeptídeos tenham sido originalmente isolados da hipófise e de tecidos periféricos, logo foi verificado que a maioria deles foi encontrada distribuída de forma ampla em todo o cérebro. Os peptídeos envolvidos na regulação da secreção hipofisária estão concentrados no hipotálamo. Os fatores de liberação e inibição hipotalâmica são produzidos em neurônios neurosecretores adjacentes ao terceiro ventrículo, que enviam projeções para a eminência mediana, onde entram em contato e liberam peptídeo no sistema circulatório do portal

hipotalâmico-hipofisário. Os peptídeos produzidos nesses neurônios são com frequência sujeitos a regulação pelos hormônios periféricos que regulam. Por exemplo, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) regula a secreção de hormônios tireoidianos, e os hormônios tireoidianos respondem negativamente na expressão gênica de TRH. Entretanto, os neurônios que expressam neuropeptídeos e suas projeções são encontrados em muitas outras regiões do cérebro, incluindo estruturas límbicas, mesencéfalo, rombencéfalo e medula espinal. Sinalização neuropeptídica Os neuropeptídeos podem agir como neurotransmissores, neuromoduladores ou neuro-hormônios. Normalmente, os neurotransmissores são liberados dos terminais dos axônios para uma sinapse em que alteram o potencial da membrana pós-sináptica, despolarizando TRH CRH OT/AVP íntron 1 Éxon 1 AVP SP Neuromedina-N da NT SP FIGURA 1.4-11 SP íntron 2 Éxon 2 neurofisina mRNA do pré-pró TRH Peptídeo do TRH SP Éxon 3 glicoproteína mRNA do pré-pró CRF CRF Éxon 3 NmN Éxon 2 neurofisina Éxon 1 SP OT mRNA da NmN da pré-pró NT NT Esquema ilustrando a estrutura gênica, o RNA mensageiro (mRNA) do pré-pró-hormônio e os neuropeptídeos processados do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), do fator liberador de corticotrofina (CRF), da oxitocina (OT), da arginina vasopressina (AVP) e da neurotensina (NT). As regiões em caixas indicam as localizações dos éxons nos respectivos genes. As regiões sombreadas e tracejadas indicam regiões de codificação. Cada pré-pró-hormônio começa com uma sequência de peptídeo-sinal (SP). As caixas pretas indicam as localizações das sequências codificando o neuropeptídeo. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:87.) ou hiperpolarizando a célula. Para os neurotransmissores clássicos, isso com frequência envolve a modulação direta de canais de íons dependentes de voltagem. Em contrapartida, os neuromoduladores e os neuro-hormônios não afetam diretamente o disparo da célula-alvo em si, mas alteram a resposta da célula a outros neurotransmissores por meio da modulação das vias de segundo mensageiro. A liberação de neuropeptídeos não é restrita a sinapses ou a terminais do axônio; ela pode ocorrer em todo o axônio ou mesmo a partir dos dendritos. A sinalização celular dos neuropeptídeos é mediada por receptores de neuropeptídeos específicos. Portanto, entender a função desses receptores é essencial para entender a biologia dos neuropeptídeos. Os receptores de neuropeptídeos passaram pelo mesmo processo de descoberta e caracterização que os receptores para outros neurotransmissores. A maioria dos receptores de neuropeptídeos é constituída de receptores de sete domínios transmembranares acoplados à proteína-G que fazem parte da mesma família de proteínas a que pertencem os receptores de monoamina. A tecnologia molecular tornou possível clonar e caracterizar os genes receptores de neuropeptídeos e os DNAs complementares (cDNAs). Isso é realizado com mais frequência em uma de três formas. Primeiro, a proteína receptora de neuropeptídeo é bioquimicamente purificada e parcialmente sequenciada, o que permite o desenvolvimento de sondas de 50 Compêndio de Psiquiatria oligonucleotídeos que podem ser usadas para isolar o cDNA que codifica a proteína a partir de uma biblioteca de cDNA. Uma segunda abordagem envolve a produção de bibliotecas de expressão nas quais células contendo o cDNA do receptor podem ser isoladas com base em sua capacidade de se ligar a um ligando de peptídeo radiomarcado. Por fim, muitos receptores de neuropeptídeo estão agora isolados com base em sua homologia de sequência com outros receptores de peptídeo conhecidos. Uma vez que tenha sido isolado o cDNA do receptor, ele pode ser usado para produzir proteína receptora purificada para estudos estruturais e funcionais. Pela mutação de aminoácidos específicos na estrutura do receptor e determinação de afinidades de ligação relativas dos peptídeos com várias substituições de aminoácidos, é possível esclarecer a natureza da interação ligando-receptor. Essa informação facilita o desenvolvimento de medicamentos que modulam de maneira específica a função do receptor, incluindo medicamentos não peptídicos, levando à capacidade de manipular

sistemas de peptídeos de formas que atualmente são possíveis para neuro transmissores mais clássicos. A disponibilidade de cDNAs que codificam o receptor também permite o mapeamento neuroanatômico das células produtoras de receptores no cérebro, que é fundamental para entender os circuitos neurais modulados pelo peptídeo. Finalizando, com o receptor clonado em mãos, é possível usar técnicas transgênicas, como a sobre-expressão do gene de interesse ou inativações (knockouts) de genes, para esclarecer ainda mais as funções desses receptores. As técnicas de siRNA possibilitam, agora, a interrupção da síntese de interesse de populações de receptores específicos, permitindo que os pesquisadores examinem os papéis dessas populações na fisiologia e no comportamento. Os três fatores seguintes determinam os papéis biológicos de um hormônio neuropeptídeo: (1) a liberação temporal-anatômica do peptídeo, (2) o acoplamento funcional do receptor de neuropeptídeo às vias de sinalização intracelulares e (3) o tipo de célula e os circuitos nos quais o receptor é expresso. Estudos genéticos demonstram que sequências regulatórias que flanqueiam a região de codificação do receptor determinam o padrão de expressão do receptor e, portanto, a resposta fisiológica e comportamental ao neuropeptídeo.

**Peptidases** Diferentemente dos neurotransmissores monoaminas, os peptídeos não são absorvidos ativamente pelos terminais nervosos pré-sinápticos. Antes, os peptídeos liberados são degradados em fragmentos menores e, algumas vezes, em aminoácidos individuais por enzimas específicas denominadas peptidases. As enzimas podem ser encontradas ligadas a

**TABELA 1.4-3 Estruturas de neuropeptídeos selecionadas**

Nome	Sequência de aminoácido	Hormônio liberador de
tireotrofina (TRH)	pE-H-P-NH <sub>2</sub>	Tireotrofina
Fator liberador de corticotrofina (CRF)	S-E-E-P-P-I-S-L-D-L-T-F-H-L-L-R--E-V-L-E-M-A-R-A-E-Q-L-A-Q--Q-A-H-S-N-R-K-L-M-E-I-I-NH <sub>2</sub>	Corticotrofina
Arginina vasopressina (AVP)	C-Y-I-Q-N-C-P-L-G-NH <sub>2</sub>	Arginina vasopressina
Oxitocina (OT)	pE-L-Y-E-N-K-P-R-R-P-Y-I-L-OH	Oxitocina
Neurotensina (NT)		Neurotensina

Note as glutaminas ciclizadas no N-terminal de TRH e NT indicadas por pE-, as ligações (pontes) dissulfeto cisteína-cisteína de AVP e OT e os C-terminais amidizados de TRH, CRF, AVP e OT. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:85.)

membranas neurais pré e pós-sinápticas ou em solução no citoplasma e no líquido extracelular e são distribuídas amplamente em órgãos periféricos e no soro, bem como no SNC. Como resultado, os neuropeptídeos em geral têm meias-vidas na ordem de minutos uma vez liberados. Neuropeptídeos específicos como protótipos da biologia dos neuropeptídeos

**Hormônio liberador de tireotrofina.** Em 1969, o TRH, um tripeptídeo piroglutamil-histidilprolinamida (Tab. 1.4-3), tornou-se o primeiro dos hormônios liberadores hipotalâmicos a ser isolado e caracterizado. A descoberta da estrutura desse hormônio levou à demonstração conclusiva de que os hormônios peptídeos secretados do hipotálamo regulam a secreção de hormônios da hipófise anterior. O gene para TRH em humanos encontra-se no cromossomo 3q13.3-q21. No rato, ele consiste em três éxons (regiões codificantes) separados pelos dois íntrons (sequências não codificantes) (ver Fig. 1.4-11). O primeiro éxon contém a região não traduzida 5' do mRNA que codifica o pré-pró-hormônio do TRH; o segundo contém a sequência do peptídeo-sinal (SP) e grande parte da extremidade do N-terminal remanescente do peptídeo precursor; e o terceiro contém a sequência restante, incluindo cinco cópias da sequência do precursor de TRH, a região do C-terminal e a região não traduzida 3'. A região 5' que flanqueia o gene, ou promotor, contém sequências homólogas ao receptor de glicocorticoide e aos sítios de ligação ao DNA do receptor do hormônio tireoidiano, fornecendo um mecanismo para a regulação desse gene por cortisol e feedback negativo por hormônio tireoidiano. O processamento enzimático do TRH começa com a excisão dos peptídeos progenitores por carboxi peptidases, amidização C-terminal de prolina e ciclização N-terminal de glutamina para produzir cinco moléculas de TRH por molécula de pró-hormônio. O TRH é amplamente distribuído no SNC, com neurônios imuno-reativos de TRH sendo localizados nos bulbos olfativos, nos córtices entorrinais, no hipocampo, na amígdala

estendida, no hipotálamo e em estruturas mesoencefálicas. Como ocorre com a maioria dos neuropeptídeos, o receptor de TRH também é um membro da família dos receptores acoplados à proteína-G, dos sete domínios transmembranares. Os neurônios de TRH hipotalâmico projetam terminações nervosas para a eminência mediana; lá, liberam TRH para o sistema portal hipotálamo-hipofisário, onde ele é transportado para a adeno-hipófise, causando a liberação de hormônio estimulador da tireoide (TSH) na circulação sistêmica. Subsequentemente, o TSH estimula a liberação dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) da glândula tireoide. Os neurônios de TRH no núcleo paraventricular (NPV) contêm receptores de hormônio tireoidiano e respondem a aumentos em sua secreção com uma redução na expressão gênica e na síntese de TRH. Esse feedback negativo dos hormônios tireoidianos nos neurônios sintetizadores de TRH foi demonstrado pela primeira vez por uma diminuição no conteúdo de TRH na eminência mediana, mas não no NPV do hipotálamo, após tireoidectomia. Esse efeito pode ser revertido com tratamento de hormônio tireoidiano exógeno. O tratamento de ratos normais com esse tipo de hormônio diminui a concentração no NPV e no núcleo posterior do hipotálamo. Com uma sonda contra o mRNA do pré-pró-hormônio TRH, estudos de hibridização in situ demonstraram que o mRNA do TRH é aumentado no NPV 14 dias após a tireoidectomia. A capacidade dos hormônios tireoidianos de regular o mRNA do TRH pode ser suplantada por outros estímulos que ativam o eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano (HHT). Nesse sentido, a exposição repetida ao frio (que libera TRH da eminência mediana) induz aumentos nos níveis do mRNA do TRH no NPV apesar das concentrações neurais 51 vezes concomitantemente elevadas de hormônios tireoidianos. Outras evidências dos níveis diferentes de comunicação do eixo HHT são observadas na capacidade do TRH de regular a produção de mRNA para o receptor de TRH hipofisário e para as concentrações de TRH para regular a codificação do mRNA para as subunidades e da molécula de tireotrofina (TSH). Além disso, botões sinápticos contendo TRH foram observados em contato com corpos celulares contendo TRH nas subdivisões medial e periventricular do núcleo paraventricular, fornecendo, desse modo, evidência anatômica de regulação de feedback ultracurto da liberação de TRH. O feedback negativo por hormônios tireoidianos pode ser limitado aos neurônios de TRH hipotalâmicos porque um feedback negativo na síntese de TRH por esses hormônios não foi encontrado em neurônios de TRH extra-hipotalâmicos. A disponibilidade inicial de instrumentos adequados para avaliar a função do eixo HHT (i.e., radioimunoensaios e peptídeos sintéticos), junto com observações de que hipotireoidismo primário está associado com sintomatologia depressiva, assegurou as investigações extensivas do envolvimento desse eixo nos transtornos afetivos. Os primeiros estudos estabeleceram a distribuição hipotalâmica e extra-hipotalâmica do TRH. Essa presença extra-hipotalâmica do TRH rapidamente levou à especulação de que ele poderia funcionar como um neurotransmissor ou neuromodulador. De fato, uma grande quantidade de evidências apoia tal papel para o TRH. No SNC, esse hormônio é conhecido por modular vários neurotransmissores diferentes, incluindo dopamina, serotonina, acetilcolina e os opiídeos. Foi demonstrado que o TRH desperta animais hibernantes e neutraliza a resposta comportamental e a hipotermia produzida por uma variedade de depressores do SNC, incluindo barbitúricos e etanol. O uso do TRH como agente provocativo para a avaliação da função do eixo HHT evoluiu rapidamente após ele ser isolado e sintetizado. O uso clínico de um teste de estimulação de TRH padronizado, que mede respostas de feedback negativo, revelou embotamento da resposta de TSH em cerca de 25% de pacientes eutireoidianos com depressão maior. Esses dados foram amplamente confirmados. O embotamento do TSH observado em pacientes deprimidos não parece resultar de feedback negativo excessivo devido a hipertireoidismo, porque medidas tireoidianas, como concentrações plasmáticas basais de TSH e de hormônios tireoidianos, em geral estão na variação normal nesses pacientes. É possível que o embotamento do TSH seja um reflexo da regulação descendente do receptor de TRH hipofisário como resultado de

hipersecreção da eminência mediana de TRH endógeno. De fato, a observação de que as concentrações de TRH do LCS são elevadas em pacientes deprimidos, comparados com controles, apoia a hipótese de hipersecreção de TRH, mas não esclarece a origem regional desse tripeptídeo no SNC. Na verdade, a expressão de mRNA do TRH no NPV do hipotálamo é diminuída em pacientes com depressão maior. Entretanto, não é claro se o eixo HHT alterado representa um mecanismo causal subjacente aos sintomas de depressão ou apenas um efeito secundário de alterações associadas a depressão em outros sistemas neurais. Fator liberador de corticotrofina (CRF) e urocortinas. Há evidências consistentes apoiando a hipótese de que o CRF e as urocortinas têm um papel complexo na integração das respostas endócrinas, autônomas, imunológicas e comportamentais de um organismo ao estresse. Embora tenha sido originalmente isolado devido a suas funções na regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HHS), o CRF apresenta ampla distribuição em todo o cérebro. O NPV do hipotálamo é o principal local dos corpos celulares contendo o CRF que influenciam a secreção de hormônio da hipófise anterior. Esses neurônios originam-se na região parvocelular do NPV e enviam terminais axônicos para a eminência mediana, onde o CRF é liberado no sistema portal em resposta a estímulos estressantes. Um pequeno grupo de neurônios do NPV também se projeta para o tronco cerebral e a medula espinal, onde regulam os aspectos autônomos da resposta ao estresse. Neurônios contendo CRF também são encontrados em outros núcleos hipotalâmicos, no neocórtex, na amígdala estendida, no tronco cerebral e na medula espinal. A infusão central de CRF em animais de laboratório produz alterações fisiológicas e efeitos comportamentais semelhantes aos observados após estresse, incluindo aumento da atividade locomotora, aumento da reação de sobresalto a estímulo acústico e diminuição do comportamento exploratório em um campo aberto. Os papéis fisiológicos e comportamentais das urocortinas são menos compreendidos, mas diversos estudos indicam que as urocortinas 2 e 3 são ansiolíticas e podem amortecer a resposta ao estresse. Isso levou à hipótese de que o CRF e as urocortinas ajam em oposição, mas isso é sobretudo demasiado simplista. A urocortina 1 é sintetizada principalmente no núcleo de Edinger-Westphal, no núcleo olivar lateral, e no núcleo hipotalâmico supraóptico. A urocortina 2 é sintetizada especialmente no hipotálamo, enquanto corpos celulares de urocortina 3 são encontrados mais amplamente na amígdala estendida, na área perifornical e na área pré-óptica. A hiperatividade desse eixo na depressão maior continua sendo um dos achados mais consistentes na psiquiatria biológica. As alterações desse eixo reportadas na depressão maior incluem hipercortisolemia, resistência à supressão de dexametasona da secreção de cortisol (uma medida de feedback negativo), respostas de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) embotadas à provocação de CRF intravenoso, aumento das respostas de cortisol no teste combinado de dexametasona/CRF e elevação das concentrações de CRF do LCS. O(s) mecanismo(s) patológico(s) exato(s) subjacente(s) à desregulação do eixo HHS na depressão maior e em outros transtornos afetivos ainda deve(m) ser esclarecido(s). Mecanicamente, duas hipóteses foram apresentadas para explicar o embotamento de ACTH após a administração de CRF exógeno. A primeira sugere que a regulação descendente do receptor de CRF hipofisário ocorra como resultado de hipersecreção hipotalâmica de CRF. A segunda postula uma sensibilidade alterada da hipófise a feedback negativo de glicocorticoide. Apoio substancial existe em favor da primeira hipótese. Entretanto, estudos neuroendócrinos representam uma medida secundária da atividade do SNC; as respostas de ACTH hipofisário refletem principalmente a atividade do CRF hipotalâmico mais do que a dos circuitos de CRF cortico-límbico. É mais provável que a última das duas esteja envolvida na fisiopatologia da depressão. De particular interesse é a demonstração de que as concentrações elevadas de CRF do LCS em pacientes deprimidos livres de medicação sejam significativamente diminuídas após tratamento bem-sucedido com eletroconvulsoterapia (ECT), indicando que as concentrações de CRF do LCS, como a hipercortisolemia, representam um marcador mais de

estado do que de traço. Outros estudos recentes confirmaram essa normalização das concentrações de CRF do LCS após tratamento bem-sucedido com fluoxetina. Um grupo demonstrou uma redução importante das concentrações elevadas de CRF do LCS em 15 mulheres com depressão maior que permaneceram livres de depressão por pelo menos seis meses após tratamento antidepressivo, compara do com efeito de tratamento pouco significativo sobre as concentrações de CRF do LCS em nove pacientes que sofreram recaída nesse período de seis meses. Isso sugere que concentrações elevadas ou crescentes de CRF do LCS durante tratamento antidepressivo possam ser o prenúncio de uma resposta pobre na depressão maior apesar da melhora sintomática inicial. De interesse é o fato de que o tratamento 52

Compêndio de Psiquiatria de indivíduos sadios com desipramina ou, como já foi observado, de indivíduos com depressão usando fluoxetina está associado com uma redução nas concentrações de CRF do LCS. Se a hipersecreção de CRF for um fator na fisiopatologia da depressão, então reduzir ou interferir na neurotransmissão de CRF poderia ser uma estratégia eficaz para aliviar sintomas depressivos. Ao longo dos últimos anos, inúmeras empresas farmacêuticas dedicaram consideráveis esforços ao desenvolvimento de antagonistas do receptor CRF1 de moléculas pequenas que podem penetrar de maneira eficaz na barreira hematoencefálica. Diversos compostos foram produzidos, com características alegadamente promissoras. Oxitocina (OT) e vasopressina (AVP). Os efeitos vasopressores de extratos da hipófise posterior foram descritos pela primeira vez em 1895, e os extratos potentes foram denominados AVP. Os mRNAs de OT e AVP estão entre as mensagens mais abundantes no hipotálamo, sendo fortemente concentradas nos neurônios magno celulares do NPV e do núcleo supraóptico do hipotálamo, que envia projeções axônicas para a neuro-hipófise. Esses neurônios produzem toda OT e AVP que é liberada na corrente sanguínea, na qual esses peptídeos agem como hormônios em alvos periféricos. A OT e a AVP são em geral sintetizadas em neurônios separados no hipotálamo. A OT liberada da hipófise está mais frequentemente associada com funções relacionadas a reprodução feminina, tais como regulação das contrações uterinas durante o parto e o reflexo de ejeção de leite durante a lactação. A AVP, também conhecida como hormônio antidiurético, regula a retenção de água nos rins e a vasoconstrição por meio de interações com os subtipos de receptores V2 e V1a da vasopressina, respectivamente. A AVP é liberada na corrente sanguínea da neuro-hipófise após uma variedade de estímulos, incluindo osmolaridade plasmática, hipovolemia, hipertensão e hipoglicemia. As ações da OT são mediadas por um único subtipo de receptor (o receptor de oxitocina, OTR), que é distribuído na periferia e no SNC límbico. Diferentemente do OTR, há três subtipos de receptores de vasopressina, V1a, V1b e V2, sendo cada um receptor dos sete domínios transmembranares, acoplados à proteína-G. O receptor V2 está localizado nos rins e não é encontrado no cérebro. O V1a é distribuído amplamente no SNC, e acredita-se que intermedie a maioria dos efeitos comportamentais da AVP. O receptor V1b é concentrado na hipófise anterior, e alguns relatos descrevem mRNA do receptor V1b no cérebro, embora sua função seja desconhecida. Neurotensina (NT) Embora seja encontrada em inúmeras regiões do cérebro, a NT foi investigada de forma mais completa em termos de sua associação com outros sistemas neurotransmissores, em particular o sistema do paminérgico mesolímbico, e obteve o interesse das pesquisas sobre a fisiopatologia da esquizofrenia. Existem várias linhas de evidência indicando que a NT e seus receptores devam ser considerados alvos potenciais para intervenção farmacológica nesse transtorno. Primeiro, o sistema de NT é posicionado anatomicamente para modular os circuitos neurais implicados na esquizofrenia. Segundo, foi demonstrado que a administração periférica de medicamentos antipsicóticos modula de modo consistente os sistemas de NT. Terceiro, há evidências de que os sistemas centrais de NT são alterados em pacientes com esquizofrenia. A interação da NT com os sistemas de dopamina foi demonstrada pela primeira vez durante a caracterização de suas atividades poderosas de potencialização hipotérmica e sedativa. Um estudo

subsequente indicou que ela tinha muitas propriedades também compartilhadas por medicamentos antipsicóticos, incluindo a capacidade de inibir a esquivas, mas não a resposta de fuga, em uma tarefa de esquivas ativa condicionada; a capacidade de bloquear os efeitos de agonistas de dopamina indiretos ou de dopamina endógena na produção de comportamento locomotor; e a capacidade de induzir aumentos na liberação e na renovação (turnover) de dopamina. Talvez o mais importante seja que tanto os medicamentos antipsicóticos quanto a neurotransmissão da NT aumentam o filtro (gating) sensorio-motor. O filtro (gating) sensorio-motor é a capacidade de peneirar informações sensoriais relevantes, cujo déficit pode levar a uma inundação involuntária de dados sensoriais indiferentes. Cada vez mais as evidências mostram que os déficits no filtro sensorio-motor são um aspecto fundamental da esquizofrenia. Tanto os agonistas de dopamina como os antagonistas de NT interrompem o desempenho em tarefas visando medir o filtro sensorio-motor. Diferentemente dos medicamentos antipsicóticos, a NT não é capaz de deslocar a dopamina de seu receptor. Como foi observado anteriormente, a NT é colocalizada em certos subgrupos de neurônios de dopamina e é coliberada com dopamina nas regiões terminais da dopamina do córtex pré-frontal mesolímbico e mesodial que estão implicadas como locais de desregulação de dopamina na esquizofrenia. Os medicamentos antipsicóticos que agem nos receptores D2 e D4 aumentam a síntese, a concentração e a liberação de NT nas regiões terminais da dopamina, mas não em outras. Aquele efeito dos medicamentos antipsicóticos de aumentar as concentrações de NT persiste após meses de tratamento e é acompanhado pelo aumento e perado nas concentrações de mRNA de NT, bem como pela expressão do “gene precoce imediato” c-fos em algumas horas do início do tratamento medicamentoso. A alteração na regulação da expressão de NT por medicamentos antipsicóticos aparentemente se estende às peptidases que degradam o peptídeo, visto que relatos recentes revelaram diminuição do metabolismo de NT em fatias de cérebros de ratos 24 horas após a administração aguda de haloperidol. Quando ocorre administração direta no cérebro, a NT de preferência se opõe à transmissão de dopamina no núcleo accumbens, mas não no corpo estriado (caudado e putame). No núcleo accumbens, os receptores de NT estão localizados predominantemente nos neurônios GABAérgicos, que liberam GABA nos terminais de dopamina, inibindo, desse modo, a liberação. Diminuições nas concentrações de NT do LCS foram relatadas em diversas populações de pacientes com esquizofrenia quando comparadas com as concentrações de controles ou de outros transtornos psiquiátricos. Embora tenha sido observado que o tratamento com medicamentos antipsicóticos aumenta as concentrações de NT no LCS, não se sabe se esse aumento é causal ou meramente acompanha a redução nos sintomas psicóticos observada com tratamento bem-sucedido. Estudos de necropsia demonstraram uma elevação nas concentrações de NT na área 32 de Brodmann do córtex frontal, rica em dopamina, mas esse resultado pode ter sido confundido pelo tratamento antipsicótico antes da morte. Outros pesquisadores não encontraram alterações pós-morte nas concentrações de NT de uma ampla amostragem de regiões subcorticais. Diminuições nas densidades do receptor de NT no córtex entorrinal foram relatadas em amostras de necropsia de pacientes com esquizofrenia. Um teste fundamental da hipótese de que a NT possa agir como uma substância semelhante a um antipsicótico endógeno aguarda o desenvolvimento de um agonista do receptor de NT que possa penetrar a barreira hematoencefálica. Outros neuropeptídeos Uma série de outros neuropeptídeos foi implicada na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos. Estes incluem, mas não são limitados a, a colecistocinina (CCK), substância P e neuropeptídeo Y. A CCK, descoberta originalmente no trato gastrointestinal, e seu receptor são encontrados em áreas do cérebro associadas com emoção, motivação e processamento sensorial (p. ex., córtex, corpo estriado, hipotálamo, hipocampo e amígdala). A CCK é com frequência colocalizada com dopamina nos neurônios da via mesolímbica e mesocortical. Como a NT, que compreendem os circuitos de dopamina mesolímbica e mesocortical. Como a NT,

a CCK diminui a liberação de dopamina. Há relatos de que infusões de um fragmento de CCK induziram pânico em indivíduos saudáveis, e pacientes com transtorno de pânico exibem aumento de sensibilidade ao fragmento de CCK, comparados com contro les sadios. A pentagastrina, um agonista de CCK sintético, provocou aumento da pressão arterial, do pulso, da ativação do HHS e dos sintomas físicos de pânico dependente da dose. Recentemente, um polimorfismo do gene receptor de CCK foi associado com esse transtorno. O undecapeptídeo substância P está localizado na amígdala, no hipotálamo, no cinza periaquedutal, no LC e no núcleo parabraquial e é colocalizado com norepinefrina e serotonina. A substância P serve como um neurotransmissor de dor, e a administração a animais induz efeitos comportamentais e cardiovasculares que lembram a resposta ao estresse. Dados mais recentes sugerem um papel para a substância P na depressão maior e no TEPT. Tanto pacientes deprimidos como os com TEPT tinham concentrações elevadas de substância P no LCS. Além disso, em pacientes com TEPT, aumentos marcantes nas concentrações de substância P no LCS foram detectados após a precipitação de sintomas do transtorno. Um estudo indicou que um antagonista do receptor de substância P (denominado receptor de neurocinina 1 [NK1]) capaz de passar a barreira hematoencefálica é mais eficaz do que placebo e tão eficaz quanto a paroxetina em pacientes apresentando depressão maior com gravidade dos sintomas moderada a grave, embora estudos subsequentes não tenham sido capazes de confirmar esses achados. O neuropeptídeo Y (NPY) é um peptídeo de 36 aminoácidos encontrado no hipotálamo, no tronco cerebral, na medula espinal e em várias estruturas límbicas e está envolvido na regulação do apetite, da recompensa, da ansiedade e do equilíbrio de energia. O NPY é colocalizado com neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos, e pensa-se que facilite a contenção dos efeitos negativos após exposição a estresse. Há relatos de vítimas de suicídio com diagnóstico de depressão maior que mostram uma redução pronunciada nos níveis de NPY no córtex frontal e no núcleo caudado. Ademais, os níveis de NPY no LCS estão diminuídos em pacientes deprimidos. A administração crônica de medicamentos antidepressivos aumenta as concentrações do neuropeptídeo Y no neo córtex e no hipocampo em ratos. Foi verificado que os níveis plasmáticos de NPY eram elevados em soldados submetidos ao “estresse incontrolável” de interrogatórios, e os níveis de NPY estavam correlacionados com os sentimentos de dominância e confiança durante o estresse. Além disso, resposta baixa de NPY a estresse foi associada com aumento da vulnerabilidade a depressão e TEPT.

**NOVOS NEUROTRANSMISSORES**

**Óxido nítrico** A descoberta de que os gases poderiam funcionar como neurotransmissores revelou que existiam modos de sinalização altamente atípicos entre os neurônios. No início da década de 1990, o óxido nítrico foi o primeiro gás ao qual foi atribuída uma função de neurotransmissor e provou ser um neurotransmissor atípico por diversas razões. Primeiro, ele não era armazenado nas vesículas sinápticas ou liberado delas, visto que, por ser um gás simples, poderia se propagar com liberdade no neurônio-alvo. Segundo, seu alvo não era um receptor específico na superfície de um neurônio-alvo, mas proteínas intracelulares cuja atividade poderia ser modulada diretamente por óxido nítrico, levando a neurotransmissão. Também falta ao óxido nítrico um mecanismo de recaptação para removê-lo da sinapse. Embora a existência de sua inativação enzimática seja postulada, o óxido nítrico parece ter uma meia-vida muito curta, de poucos segundos. O óxido nítrico foi inicialmente descoberto como um composto bactericida liberado dos macrófagos e, como uma célula endotelial, produzia um fator de relaxamento derivado, permitindo a dilatação dos vasos sanguíneos. Uma de suas funções no cérebro foi acompanhada, revelando um papel do gás na neurotransmissão, nos processos de aprendizagem e na memória, na neurogênese e em doenças degenerativas.

**Óxido nítrico e comportamento** A neurotransmissão do óxido nítrico pode ter um papel no comportamento, visto que camundongos machos com deficiência de óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) exibem tendências agressivas exageradas e aumento da atividade sexual. Em camundongos fêmeas, o contrário é



verdadeiro, uma vez que elas têm agressividade reduzi da. Visto que pacientes bipolares maníacos podem apresentar tanto hipersexualidade quanto agressividade, a via do óxido nítrico pode ter uma participação na psicopatologia de estados afetivos. Na periferia, o nNOS se localiza nos neurônios que inervam os vasos sanguíneos do pênis, incluindo o corpo cavernoso. A estimulação desses nervos libera óxido nítrico, levando a formação de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), relaxamento das paredes dos vasos sanguíneos e vasodilatação, ingurgitamento peniano e início da ereção. A fase de sustentação da ereção também depende do óxido nítrico; o fluxo sanguíneo turbulento leva a fosforilação de eNOS e produção continuada de óxido nítrico. Os medicamentos usados no tratamento de disfunção peniana – sildenafil, tadalafil e vardenafil – agem para inibir a fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), uma enzima que degrada cGMP no pênis (Fig. 1.4 12), potencializando, desse modo, a neurotransmissão de óxido nítrico e a ereção peniana. Inúmeras linhas de evidência sugeriram um papel para o óxido nítrico na regulação dos ciclos de sono-vigília. nNOS expressando neurônios ocorrem em diversas áreas que iniciam o sono REM, incluindo a ponte, o núcleo dorsal da raia, o tegmento laterodorsal e o tegmento pedúnculo-pontino. Em modelos animais, a microinjeção de compostos que liberam óxido nítrico resulta em diminuição do alerta e aumento do sono de onda lenta. Em conformidade com isso, os inibidores da NOS mostram uma tendência a diminuir o sono de onda lenta e o sono REM. Estudos com camundongos com deficiência de NOS sugerem que o óxido nítrico possa desempenhar um papel mais complexo do que meramente promover o sono. Animais com deficiência de nNOS também apresentam sono REM reduzido; entretanto, camundongos com deficiência de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) demonstram o inverso, sugerindo uma interação complexa entre isoformas enzimáticas de NOS. Óxido nítrico e transtornos do humor. Os neurônios que expressam NOS são bem representados em áreas implicadas na depressão, incluindo o núcleo dorsal da raia e o córtex pré-frontal. Um papel para esse elemento foi sugerido na resposta a antidepressivos, uma vez que os antidepressivos ISRSs podem inibir diretamente a atividade de NOS. Além disso, em estudos com animais, como o teste do nado forçado, os inibidores de NOS e de guanilato ciclase solúvel podem alcançar efeitos semelhantes aos de antidepressivos. Os níveis plasmáticos de óxido nítrico eram elevados em pacientes com transtorno bipolar, comparados com controles saudáveis. Entre tanto, em indivíduos deprimidos, estudos encontraram diminuição dos níveis de óxido nítrico e aumento do nitrito plasmático, um sub produto do óxido nítrico. Redução de NOS também foi descrita no núcleo paraventricular de pacientes com esquizofrenia e depressão, comparados a controles. A capacidade do óxido nítrico de regular a neurotransmissão nas terminações nervosas de serotonina, norepinefrina e dopamina foi questionada. Contudo, não houve um consenso claro, e o óxido nítrico parece ser capaz de aumentar ou diminuir a atividade nesses neurônios dependendo do momento de sua ativação e da região do cérebro estudada.

54 Compêndio de Psiquiatria Neurotransmissor convencional armazenado nas vesículas G Receptor do neurotransmissor com proteína-G ATP Ativação de adenilato ciclase AMP cíclico cAMP PDE Proteína quinase A Neurotransmissor gasoso sintetizado sob demanda Drogas inibidoras NO NO NO NO (Óxido nítrico) GTP cGMP PDE Nova expressão gênica LTP, LTD GMP cíclico Ativação de guanilato ciclase Proteína quinase G Nova expressão gênica LTP, LTD

FIGURA 1.4-12 Neurotransmissores e funções de sinalização do óxido nítrico (NO) por meio da produção de guanosina monofosfato cíclico (cGMP). O óxido nítrico gasoso é gerado enzimaticamente e se propaga com liberdade para um neurônio adjacente (canto superior direito). Em comparação com os neurotransmissores tradicionais (canto superior esquerdo), o óxido nítrico (NO) não age por meio de um receptor de neurotransmissor específico na superfície da membrana de um neurônio. Em vez disso, ele se propaga livremente através da membrana neuronal e ativa a enzima guanilato ciclase, que converte guanosina 5'-trifosfato (GTP) no segundo mensageiro, cGMP. Os efeitos do óxido nítrico são mediados, em parte, por ativação de cGMP de

proteínas quinases neuronais, nova expressão gênica e efeitos sobre a potenciação de longo prazo (LTP) e depressão de longo prazo (LTD) neuronais. ATP, adenosina trifosfato. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:104.)

Óxido nítrico e esquizofrenia. O óxido nítrico foi investigado como uma molécula candidata que contribui para os sintomas de esquizofrenia. Dois estudos genéticos identificaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associado com esquizofrenia em CA PON, uma proteína que se associa com nNOS. Os próprios SNPs em nNOS foram relacionados com esquizofrenia, embora outros estudos não tenham sido capazes de reproduzir tais achados. Alterações nos níveis de NOS foram relatadas em amostras de cérebro post-mortem de indivíduos com esse transtorno. Anormalidades foram observadas no córtex, no cerebelo, no hipotálamo e no tronco cerebral, ainda que nenhuma tendência específica possa ser distinguida. Foi verificada atividade elevada de NOS nas plaquetas de indivíduos com esquizofrenia não tratados e tratados com medicamentos. Alguns pesquisadores encontram aumento na atividade de óxido nítrico, e outros, o inverso. Em amostras de necropsia, foi constatado que pacientes com esquizofrenia têm neurônios expressando NOS anormalmente localizados no córtex pré-frontal, no hipocampo e no lobo temporal lateral, congruente com a migração anormal desses tipos de neurônios durante o desenvolvimento. Em um modelo de ratos, estresse pré-natal levou a redução de NOS expressando neurônios na fáscia denteada e no hipocampo. Papéis neuropatológicos do óxido nítrico. Há muitas evidências de que o óxido nítrico seja um participante direto em uma variedade de eventos neuropáticos. O superóxido, um subproduto do metabolismo celular, pode reagir com óxido nítrico para formar peroxinitrito (fórmula química ONOO<sup>-</sup>). Esse composto lábil e tóxico forma adutos químicos com resíduos da proteína tirosina, um processo denominado nitração de proteínas, e com ácido desoxirribonucleico (DNA), levando a disfunção celular. A perda celular que resulta em AVC isquêmico é mediada, em parte, por hiperestimulação do receptor NMDA de glutamato, um processo denominado excitotoxicidade. O óxido nítrico produzido por ativação de NMDA parece mediar uma porção significativa dessa morte neuronal excitotóxica, e o dano do AVC é reduzido em camundongos com uma deleção genética de nNOS. A S-nitrosilação também foi implicada em processos patológicos no cérebro. Mutações na proteína parkina estão associadas com início precoce de doença de Parkinson. A parkina é uma ubiquitina ligase E3 que adiciona moléculas de ubiquitina a proteínas e as torna alvos para destruição no proteossoma da célula. Na doença de Parkinson esporádica (i.e., sem a mutação de início precoce), o óxido nítrico pode nitrosilar a proteína parkina e inibir sua função protetora de ubiquitina ligase E3. Ciências neurais 55 Um excesso de óxido nítrico sinalizador pode, portanto, predispor a disfunção e a morte celular de neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson, interferindo nas proteínas essenciais para o funcionamento celular. Na doença de Alzheimer, o excesso de oxidação de proteínas, lipídeos e carboidratos cerebrais há muito tem sido avaliado, mas o estresse nitrosativo do excesso de óxido nítrico também parece ter participação na doença. A dissulfeto isomerase (PDI) é uma proteína proteotora celular que pode ajudar a combater a acumulação de proteínas mal enoveladas (misfolded), como as fibrilas de amiloide que ocorrem na doença. Tanto nos cérebros de pessoas com doença de Alzheimer como nos daquelas com doença de Parkinson, a PDI parece ser S-nitrosilada de uma forma prejudicial, que impede sua função de proteção celular. A descoberta de que o óxido nítrico participa nos processos neurodegenerativos levanta a possibilidade de melhoria dos processos diagnósticos, tal como detectar dano aos componentes celulares produzidos por óxido nítrico antes do início de sintomas plenamente desenvolvidos. Além disso, podem ser criados medicamentos para atenuar o dano às proteínas neuronais cruciais que protegem contra o início da doença. Entretanto, é provável que inibir ou estimular NOS completa e não especificamente produza efeitos colaterais significativos devido a suas atividades de amplo alcance em todo o corpo. Monóxido de carbono Embora seja mais

bem conhecido como um poluente do ar derivado de reações de combustão, o monóxido de carbono (CO) é produzido fisiologicamente em uma grande variedade de organismos, variando de humanos a bactérias. Considerado, no passado, um subproduto MAP quinase p38 Adenilato ciclase solúvel Heme Monóxido de carbono tóxico de reações metabólicas, o monóxido de carbono é cada vez mais reconhecido com um importante papel na regulação de uma variedade de processos fisiológicos no cérebro e em outros órgãos. Esses diversos efeitos incluem regulação da neurotransmissão olfativa, relaxamento de vasos sanguíneos, proliferação de células da musculatura lisa e agregação plaquetária. O monóxido de carbono é muito mais conhecido por seus efeitos tóxicos do que por suas atividades em concentrações fisiológicas. Ele se liga firmemente a moléculas do grupo heme na hemoglobina, formando carboxi-hemoglobina, que não pode mais transportar oxigênio para os tecidos. Fumantes de 1 a 2 cartelas de cigarro por dia têm 3 a 8% de sua hemoglobina como carboxi-hemoglobina, ao passo que não fumantes têm menos de 2%. Após envenenamento agudo por monóxido de carbono, 5 a 10% de carboxi-hemoglobina estão associadas com prejuízo do alerta e da cognição, e 30 a 50% dessa substância levam a quedas significativas no transporte de oxigênio para os tecidos. Monóxido de carbono e neurotransmissão. O monóxido de carbono parece ter participação na neurotransmissão da percepção de odorantes. Os odorantes levam a produção de monóxido de carbono e subsequente síntese de cGMP, que promove a adaptação a longo prazo a estímulos odoríferos. O monóxido de carbono tem o potencial de regular uma variedade de processos perceptuais e cognitivos que ainda não foram testados. De forma similar, na retina do rato, longos períodos de exposição à luz levaram a aumento na expressão de HO1, na produção de monóxido de carbono e na sinalização Biliverdina + Heme oxigenase Cyt P450 redutase FIGURA 1.4-13 Biliverdina redutase Espécies reativas de oxigênio Bilirrubina Síntese de monóxido de carbono (CO), um neurotransmissor inesperado. O monóxido de carbono gasoso é sintetizado enzimaticamente nos neurônios por meio da enzima heme oxigenase (HO), também convertendo heme para a molécula biliverdina e liberando ferro livre (Fe). Semelhante ao óxido nítrico, o CO não é armazenado nas vesículas neuronais e pode se propagar livremente através das membranas neuronais. O CO também atua de forma semelhante a guanilato ciclase solúvel e leva à ativação de múltiplas moléculas sinalizadoras intracelulares, como a MAP quinase p38. O CO exerce suas funções de neurotransmissor e sinalizador em concentrações bem abaixo daquelas em que ocorre a toxicidade de CO clássica. O significado dessa via nos neurônios é enfatizado pela existência de duas enzimas heme oxigenase distintas, uma das quais é expressa predominantemente no cérebro. A biliverdina é convertida para bilirrubina por meio da enzima biliverdina redutase. Semelhante ao CO, a bilirrubina não é mais relegada à condição de subproduto tóxico e pode ser um antioxidante importante. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:107.) 56

Compêndio de Psiquiatria cAMP. Esse elemento também pode participar na adaptação a dor crônica. Animais com deficiência de HO2 manifestam redução na hiperalgesia e alodinia após exposição crônica a estímulos dolorosos. Ele pode, portanto, estabelecer o limiar para percepção de dor, embora não seja claro se o efeito ocorre no sistema nervoso central ou periférico. À parte seu papel na promoção da produção de cAMP, o monóxido de carbono também pode se ligar diretamente a, e abrir o canal de potássio ativado por cálcio de alta condutância (BKCa), levando a efeitos ainda não caracterizados sobre a neurotransmissão. No sistema nervoso gastrointestinal (GI), o monóxido de carbono atua como um neurotransmissor para relaxar o esfíncter anal interno em resposta a estimulação nervosa não colinérgica não adrenergica (NANC) e a peptídeo intestinal vasoativo (VIP). O monóxido de carbono foi implicado no desenvolvimento de LTP hipocámpal, embora as linhas de evidência sejam contraditórias. Monóxido de carbono e estimulação tetânica dos nervos levam a aumento dos potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSPs). Os inibidores da heme

oxigenase (HO) que bloqueiam a produção de monóxido de carbono levam a prejuízo na indução de LTP e redução da liberação cálcio-dependente do neurotransmissor de glutamato. Entretanto, animais com deficiência de HO2 não manifestam quais quer diferenças na LTP. Esses achados díspares podem ser explicados por um papel do HO1 na LTP ou uma capacidade dos inibidores de HO de bloquear não especificamente alguns outros processos importantes para a indução de LTP. Em níveis tóxicos, o monóxido de carbono é conhecido por prejudicar o transporte de oxigênio por ligar-se à hemoglobina com uma afinidade mais alta do que o oxigênio. Causa surpresa o fato de o próprio monóxido de carbono ter um papel fisiológico no mecanismo pelo qual o corpo carotídeo percebe o oxigênio. A HO, expressa nas células glômicas do corpo carotídeo, usa o oxigênio como substrato na produção de monóxido de carbono (Fig. 1.4-13). Quando os níveis de oxigênio caem, o mesmo ocorre com a produção de monóxido de carbono, levando a um reestabelecimento do limiar no qual o corpo carotídeo percebe o oxigênio. O mecanismo molecular pode ocorrer por meio da regulação de monóxido de carbono do canal iônico BK do corpo carotídeo.

**Endocanabinoides: da maconha à neurotransmissão** Seja conhecida como Cannabis, cânhamo, haxixe ou uma variedade de grãos, a maconha tem sido cultivada e utilizada por milhares de anos. Apesar do longo debate quanto a seus riscos e benefícios se equilibram, apenas nas últimas décadas foram revelados alguns dos mistérios pelos quais a maconha exerce seus efeitos no cérebro. O “barato” de euforia e tranquilidade que os usuários experimentam tem a ver com a ação da Cannabis sobre uma via neural envolvendo canabinoides endógenos ao cérebro humano, ou endocanabinoides. O primeiro uso medicinal da Cannabis data de aproximadamente 2.700 a.C., na farmacopeia do imperador chinês Shen Nung, que recomendava seu uso para uma variedade de doenças. Nessa época, as propriedades adversas também eram evidentes, e grandes quantidades dos frutos do cânhamo podiam levar a “visão de demônios”, ou um usuário poderia “se comunicar com espíritos e aliviar o fardo do corpo”. Durante séculos, essa substância foi empregada na Índia como estimulante do apetite; os usuários habituais de maconha são bem familiarizados com a “larica”. Por muitos anos, os mecanismos pelos quais os componentes ativos da maconha, os canabinoides, exerciam seus efeitos psicoativos.

**1.4-4 Descobertas selecionadas na pesquisa dos canabinoides** 1899: 1940: 1964: 1988: 1990: 1992: 1993: 1994: 1995: 1996: 2003: 2003: 2006: 2006: 2007:

Canabinol isolado da resina de Cannabis Identificação da estrutura do canabinol Descoberta da estrutura do -9-tetra-hidrocanabinol (THC), o componente mais psicoativo da Cannabis Sítios de ligação específicos de THC identificados no cérebro Identificação de um receptor de canabinoide no cérebro, CB1 Descoberta do primeiro endocanabinoide endógeno no cérebro, anandamina Identificação de um segundo receptor de canabinoide, CB2 Rimonabanto, um bloqueador de receptor CB1, é desenvolvido Relato de um segundo endocanabinoide, 2-AG Ácido graxo amido hidrolase (FAAH), uma enzima degradante de endocanabinoide, é descoberto Os inibidores de FAAH reduzem comportamentos ansiosos em estudos com animais Identificação de enzimas que sintetizam endocanabinoides Monoacilglicerol lipase (MAGL), a segunda enzima degradante de endocanabinoide, é descoberta Rimonabanto aprovado para uso na Europa para perda de peso Metanálise de rimonabanto encontra aumento de sintomas de ansiedade e depressão em humanos sem história de doença psiquiátrica (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:109.)

tivos permaneceram um mistério. Os químicos tentavam isolar os componentes psicoativos da Cannabis a partir de muitos componentes do óleo da planta (Tab. 1.4-4). Descoberta do sistema endocanabinoide cerebral. Estimativas sugerem que 20 a 80 g de tetra-hidrocanabinol (THC) chegam ao cérebro após a pessoa fumar um cigarro de maconha (i.e., um “baseado”). Isso é comparável aos 100 a 200 g do neurotransmissor norepinefrina presente no cérebro humano inteiro. Portanto, os efeitos do THC poderiam ser explicados pelos efeitos nos

mas de neurotransmissores. Na década de 1960, havia pelo menos duas escolas de pensamento sobre como o THC exercia seus efeitos psicoativos. Uma sustentava que ele atuava de maneira semelhante à dos anestésicos voláteis inalados (i.e., não existia um receptor específico) e que poderia ter um efeito generalizado sobre as membranas neuronais ou ações difundidas sobre os receptores de neurotransmissores. Uma escola de pensamento concorrente especulava que existiam receptores específicos para canabinoides no cérebro, mas era difícil identificá-los devido à natureza lipofílica dessas substâncias químicas. Foram sintetizados novos canabinoides, que eram mais hidrossolúveis, e, no fim da década de 1980, isso permitiu a descoberta de um receptor de canabinoide específico, o CB1. Diversos outros endocanabinoides logo foram descobertos, 2-ara quidonilglicerol (2-AG), N-araquidonildopamina (NADA), 2-araquido Ciências neurais 57 Canabinoides endógenos Anandamida CB1>>CB2 N-Araquidonildopamina (NADA) CB1>CB2 2-Araquidonilglicerol éter (Noladin) CB1>CB2 2-Araquidonilglicerol (2-AG) CB1=CB2 Virodamina CB2>CB1 FIGURA 1.4-14 Canabinoides endógenos. Existem pelo menos cinco endocanabinoides no cérebro de mamíferos, cada um diferindo em afinidade pelos receptores de canabinoides CB1 e CB2. Todos são derivados do ácido graxo essencial ômega-6, ácido araquidônico, que também é um substrato na formação de prostaglandinas e leucotrienos. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:111.) nilglicerol éter (éter noladin) e virodamina (Fig. 1.4-14). A razão para a existência de vários endocanabinoides diferentes pode estar em suas diferentes afinidades pelos receptores de canabinoide, CB1 e CB2. A anandamida parece ter a maior seletividade pelo receptor CB1, seguida por NADA e éter noladin. No entanto, a virodamina prefere os receptores CB2 e tem atividade agonista apenas parcial em CB1. 2-AG parece não discriminar entre CB1 e CB2. Biossíntese dos endocanabinoides. O ácido araquidônico é utilizado como elemento básico para a biossíntese de endocanabinoides, prostaglandinas e leucotrienos e é encontrado nos fosfolípidos celulares da membrana plasmática e em outras membranas intracelulares. A síntese de anandamida requer a ação sequencial de duas enzimas (Fig. 1.4-15). Na primeira reação, a enzima N-ace tiltransferase (NAT) transfere uma cadeia lateral de ácido araquidônico de um fosfolípido para fosfatidiletanolamina (PE), gerando NAPE (N-araquidonil-fosfatidiletanolamina). Na segunda reação, a enzima N-araquidonil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPD--PLD) converte NAPE em anandamina. Visto que NAPE já é um componente natural das membranas de mamíferos, o segundo passo que gera anandamida é o mais crucial para a neurotransmissão. 58 Compêndio de Psiquiatria Os endocanabinoides não são armazenados nas vesículas sinápticas para uso posterior; eles são sintetizados sob demanda como ocorre com os neurotransmissores gasosos. Um critério importante para uma molécula sinalizadora ser considerada um neurotransmissor é que a despolarização neuronal deve levar a sua liberação. A despolarização tende a aumentar o cálcio celular, que, por sua vez, promove a síntese dos endocanabinoides e sua liberação. O mecanismo é explicado, em parte, pela ativação de cálcio de NAPE-PLD e DAGL, levando a aumento da biossíntese de anandamida e 2-AG, respectivamente. Os endocanabinoides gerados em um neurônio devem cruzar a fenda sináptica para agir sobre os receptores de canabinoide. De forma semelhante ao THC, os endocanabinoides são altamente lipofílicos e, portanto, pouco solúveis no LCS. Há uma hipótese de que existe um transportador de endocanabinoides específico que lhes permite cruzar a fenda sináptica e penetrar no neurônio-alvo. Inativação dos endocanabinoides. Os neurotransmissores são, em geral, inativados ou por recaptação dos neurônios que os liberam, ou por degradação por enzimas de alta especificidade, tal como o exemplo da acetilcolina sendo hidrolisada por acetilcolinesterase. Existem pelo menos duas enzimas que objetivam a destruição dos endocanabinoides e atenuam sua neurotransmissão. O ácido graxo amido hidrolase (FAAH) converte anandamida em ácido araquidônico e etanolamina (Fig. 1.4-15). O

FAAH é encontrado em regiões do cérebro em que os receptores CB1 são predominantes e se localiza nos neurônios pós-sinápticos em que a anandamida é produzida. A rápida degradação da anandamida explica, em parte, sua potência mais baixa, com paridade com o THC. Confirmando um papel do FAAH na inativação da anandamida, camundongos geneticamente modificados (knockout) sem FAAH exibem um aumento de 15 vezes da anandamida, mas não de 2-AG. Esses camundongos têm respostas comportamentais maiores à anandamida exógena, devido a sua degradação diminuída. O endocanabinoide 2-AG é inativado por FAAH, mas também por uma monoacilglicerol lipase (MAGL) localizada nos neurônios pré-sinápticos. Os inibidores farmacológicos de FAAH têm efeitos analgésicos e reduzem a ansiedade em modelos animais, mas não têm os efeitos indesejáveis do THC, como imobilidade, temperatura corporal diminuída ou apetite maior. Tal estratégia farmacológica seria análoga aos inibidores da MAO (IMAOs) e da COMT (ICOMTs). Os IMAOs, usados para tratar depressão, retardam a degradação de serotonina e de outras monoaminas, aumentando, desse modo, a serotonina, enquanto os ICOMTs cumprem um papel análogo bloqueando a destruição de dopamina e de outras catecolaminas.

**Receptores de canabinoides.** Ressaltando sua importância nas funções neurais, os receptores CB1 são possivelmente aqueles acoplados à proteína-G mais abundantes no cérebro. Eles ocorrem na densidade mais alta nos gânglios da base, no cerebelo, no hipocampo, no hipotálamo, no córtex cingulado anterior e no córtex cerebral, em particular no córtex frontal. Humanos e animais que recebem grandes doses de THC desenvolvem catalepsia, uma redução do movimento espontâneo, e congelam em posturas bizarras e antinaturais. A ação dos canabinoides nos gânglios da base e no cerebelo pode estar associada com esses comportamentos, que podem ser relevantes no entendimento dos sintomas catatônicos na esquizofrenia. Os receptores CB1 são encontrados predominantemente nos axônios e nas terminações nervosas, com poucos presentes nos dendritos neuronais e no corpo celular. Esses receptores tendem a ser localizados mais no lado pré-sináptico do que no pós-sináptico da fenda neuronal, sugerindo um papel na regulação da neurotransmissão. Um segundo receptor de canabinoide, CB2, tem expressão predominante na superfície dos leucócitos do sistema imune, mas pequenas quantidades parecem estar presentes no tronco cerebral.

**EFEITOS SOBRE A NEUROTRANSMISSÃO.** O receptor de canabinoide CB1 está associado com proteínas-G que intermedeiam sua sinalização intracelular, em parte pela inibição de adenilato ciclase. Isso leva a uma diminuição nos níveis do importante segundo mensageiro monofosfato de adenosina cíclico. A ativação do receptor CB1 também leva a ativação de canais de potássio e inibição dos canais de cálcio tipo-N. Visto que o cálcio é integrante da liberação de neurotransmissores, os canabinoides podem bloquear a neurotransmissão por meio desse mecanismo. Os receptores de canabinoides também ativam as proteinquinases ativadas por mitógeno. Com a utilização de modelos de cultura celular e fatias do cérebro, foi demonstrado que os canabinoides bloqueiam a liberação de uma variedade de neurotransmissores, incluindo GABA, norepinefrina e acetilcolina. Norepinefrina e acetilcolina tendem a ser neurotransmissores excitatórios, e seria esperado que a inibição de sua liberação de canabinoides tivesse um efeito inibitório global. Entre tanto, o GABA é um neurotransmissor inibitório, e sua inibição de canabinoides levaria a efeitos excitatórios globais, demonstrando que os canabinoides podem ter efeitos complexos sobre a neurotransmissão dependendo do contexto específico. Os canabinoides também parecem aumentar a liberação de neurotransmissores de endorfina cerebrais e a liberação de dopamina no núcleo accumbens, um “centro de recompensa” relevante à adição e à aprendizagem. Os endocanabinoides foram implicados em uma variedade de formas de plasticidade sináptica, incluindo LTP e depressão de longo prazo (LTD). Endocanabinoides na ansiedade e no humor. A neurotransmissão de endocanabinoides pode ser um regulador importante da ansiedade, e os usuários de Cannabis regularmente descrevem um efeito tranquilizador do THC. A perda de sinalização pelo sistema

endocanabinoide parece promover estados semelhantes a ansiedade em estudos com animais. Animais com deficiência do receptor CB1 exibem comportamento de ansiedade mais pronunciado quando expostos a estresse ou a ambientes novos. A via dos endocanabinoides pode representar um alvo atrativo no entendimento das respostas de estresse pós-traumático e das fobias. Embora não se possa ainda medir com segurança os níveis de endocanabinoides em humanos, esse modelo é apoiado por ensaios clínicos do bloqueador do receptor canabinoide, rimonabant, que pode oferecer uma promessa como estratégia para perda de peso (ver a seguir). Uma reação adversa frequente do medicamento é aumento da ansiedade e da depressão.

**ADIÇÃO.** O sistema endocanabinoide pode ser um alvo atrativo para o entendimento da adição. Não é surpresa que camundongos com deficiência de receptores CB1 sejam resistentes aos efeitos comportamentais dos canabinoides; eles também parecem ter uma redução na adição a opiáceos e nos sintomas de sua abstinência. Outras interações também foram encontradas entre os sistemas opioide e canabinoide, visto que os canabinoides parecem aumentar a liberação de dopamina no núcleo accumbens, uma área de recompensa do cérebro fundamental implicada na adição. Essa liberação de dopamina parece requerer receptores -opioides, visto que a inibição farmacológica desses receptores bloqueia a capacidade dos canabinoides de aumentar a liberação de dopamina. Ratos com preferência por álcool têm atividade de FAAH diminuída, sugestivo de maior sinalização de canabinoide. Os antagonistas do receptor CB1 diminuem seu consumo de álcool, enquanto a inibição de FAAH faz aumentar esse consumo. Além disso, animais com deficiência de CB1 também parecem ter ingestão de álcool reduzida. Foi verificado que uma única mutação de aminoácido do FAAH humano estava associada com abuso de drogas, e essa enzima anormal parece ser menos estável do que sua contraparte do tipo selvagem.

**Ciências neurais** 59 glicerol ácido araquidônico supressão da neurotransmissão ácido araquidônico FAAH Membrana intracelular etanolamina NAPE-PLD MAGL receptor CB1 pré-sináptico 2-AG neurônio pós-sináptico anandamida NAPE NAT fosfolípideo araquidonil (APL) + fosfatidiletanolamina (PE)

**FIGURA 1.4-15** 2-AG DAGL DAG PLC fosfolípideo araquidonil (APL)

Neurotransmissão retrógrada dos endocanabinoides, da anandamida e do 2-araquidonilglicerol (2-AG). A anandamida é sintetizada sob demanda para neurotransmissão por meio de um processo de duas etapas. A enzima NAT transfere a cadeia de ácido araquidônico de um fosfolípideo (APL) para fosfatidiletanolamina (PE), produzindo, desse modo, NAPE. Uma segunda enzima, NAPE-PLD, gera anandamida. O 2-AG é igualmente sintetizado em duas etapas pelas enzimas PLC e DAGL. Os endocanabinoides produzidos em um neurônio pós-sináptico cruzam a sinapse e ativam receptores de CB1 pré-sinápticos, suprimindo a neurotransmissão do neurônio pré-sináptico (embora, em alguns casos, ocorra a ativação desse neurônio). As enzimas envolvidas na síntese de endocanabinoides estão em cinza claro; aquelas que os degradam estão em cinza escuro. O 2-AG é predominantemente inativado no neurônio pré-sináptico por MAGL, enquanto a anandamida é destruída no neurônio pós-sináptico por FAAH. PE, fosfatidiletanolamina; APL, fosfolípidos araquidonil; NAT, N-acetiltransferase; NAPE, N-araquidonil-fosfatidiletanolamina; NAPE-PLD, N-araquidonil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D; FAAH, ácido graxo amido hidrolase; MAGL, monoacilglicerol lipase; PLC, fosfolipase C; DAG, diacilglicerol; DAGL, diacilglicerol lipase; R1-R3, várias cadeias laterais acilas de fosfolípidos; R', cadeia lateral do grupo-cabeça de fosfolípidos. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:112.)

**60** Compêndio de Psiquiatria Endocanabinoides na psicose. O uso pesado de Cannabis pode produzir sintomas psicóticos em indivíduos sem história anterior de transtorno psiquiátrico, embora não seja claro se isso se deva apenas à droga ou a uma vulnerabilidade subjacente a psicose nessas pessoas. O uso de Cannabis com frequência piora a psicose na esquizofrenia, e o uso pesado foi associado com desenvolvimento de esquizofrenia, ainda que alguns sugiram que essa

associação é um desenvolvimento acelerado de sintomas naquelas pessoas que um dia manifestarão o transtorno. Apesar disso, o sistema endocanabinoide tem implicações na fisiopatologia da esquizofrenia, uma vez que a sinalização de canabinoide parece aumentar a liberação de dopamina. É provável que medicamentos que agem como antagonistas de receptores D2 continuem sendo um componente do tratamento de esquizofrenia por algum tempo.

**ALIMENTAÇÃO.** Após a ingestão da droga, os usuários de THC desenvolvem aumento do apetite (a "larica"), e a Cannabis foi utilizada como estimulante do apetite por séculos. Esse efeito pode depender de receptores CB1 presentes no hipotálamo. Os níveis de endocanabinoide aumentam no hipotálamo e no sistema límbico quando animais são privados de alimento. Camundongos geneticamente deficientes de receptores CB1 se tornam resistentes ao desenvolvimento de obesidade após receberem uma dieta rica em gorduras. De modo similar, o antagonista do receptor CB1, rimonabanto, parece facilitar a perda de peso por bloquear a sinalização de canabinoide. Em um ensaio clínico com mais de 3 mil pacientes obesos, aqueles tratados com 20 mg por dia de rimonabanto perderam 6,3 kg em um ano, em comparação com 1,6 kg no grupo placebo. Náusea foi o efeito colateral mais comum relatado. Uma metanálise de ensaios clínicos de 2007 relatou perda de peso global de 4,7 kg com tratamento de rimonabanto, superando os medicamentos para perda de peso orlistat (2,9 kg) e sibutramina (4,2 kg).

**Efeitos sobre lesão cerebral e dor.** Em modelos de lesão cerebral traumática de camundongos, o 2-AG parece ser neuroprotetor, reduzindo o edema cerebral, o tamanho do infarto e a morte celular e ao mesmo tempo, melhorando os desfechos funcionais. A anandamida também protegeu contra lesão cerebral em um modelo de esclerose múltipla (EM), e pacientes humanos com a doença têm aumentos na produção de anandamida. Um estudo do antagonista canabinoide HU-211 levou a melhora clínica mais rápida após traumatismo craniano. Os inibidores da FAAH melhoraram os sintomas motores em um modelo de doença de Parkinson em ratos, provavelmente pelo aumento da neurotransmissão dopaminérgica por canabinoides. Há cada vez mais evidências de que a neurotransmissão por meio do sistema endocanabinoide regule a percepção de dor. O THC e os agonistas canabinoides provaram ser eficazes em modelos animais de dor aguda e crônica, variando de ferimento por queimadura a dano e inflamação dos nervos. O receptor CB1 desempenha um papel importante nesses efeitos, uma vez que os efeitos analgésicos das drogas canabinoides são perdidos quando o antagonista CB1 rimonabanto é administrado. De maneira similar, o efeito analgésico do THC é perdido em camundongos geneticamente deficientes de receptor CB1. O estresse há muito tem sido associado com diminuição da percepção de dor, tal como em casos de militares feridos que demonstram notável tolerância à dor, um fenômeno conhecido como analgesia induzida por estresse. O sistema endocanabinoide pode intermediar esses efeitos. Modelos animais revelam a produção de anandamida e 2-AG após estresse, e a analgesia induzida por estresse é bloqueada pelo bloqueador CB1, rimonabanto, nesses animais. A regulação da percepção de dor por endocanabinoides parece ser diferente da do sistema de opiáceo endógeno, mas as duas vias podem compartilhar vias neurais sobrepostas. A evidência disso foi fornecida usando o bloqueador CB1, rimonabanto, e naloxona, que bloqueiam os receptores de opiáceo. O rimonabanto atenua a analgesia proporcionada por THC e canabinoides, mas bloqueia apenas de forma parcial a resposta à morfina. Entretanto, o oposto é verdadeiro para os opiáceos: a naloxona bloqueia a analgesia induzida por morfina, mas também bloqueia parcialmente a de THC e de drogas canabinoides. As combinações de drogas canabinoides e opiáceas evidenciam efeitos analgésicos sinérgicos em modelos animais. Embora, a princípio, tenha sido assumido que os canabinoides exercem seus efeitos analgésicos por meio do SNC, em modelos animais foi demonstrado que a administração localizada dessas substâncias também pode ser eficaz, incluindo drogas seletivas para o receptor CB2, cuja expressão é mínima no SNC. Os endocanabinoides também podem influenciar a sensibilidade à dor por



mecanismos que não envolvem os receptores CB1 e CB2. Tanto a anandamida quanto o NADA também podem ativar um canal de cálcio denominado receptor vaniloide (também conhecido como receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 [TRPV-1]), que é encontrado nos nervos sensoriais. Esse mesmo receptor é famoso por ser ativado por capsaicina, que causa uma sensação de calor após a ingestão de pimenta. Portanto, os endocanabinoides podem exercer funções opostas: promover analgesia por intermédio dos receptores CB1 e CB2, mas potencialmente aumentar a dor via canais de TRP. Ainda que os receptores CB2 sejam expressos em grande parte na periferia, análises de necropsia revelam uma regulação ascendente no cérebro de pessoas com doença de Alzheimer. O rápido desenvolvimento de novos medicamentos canabinoides pode permitir a seleção de sintomas específicos como alvos, em vez de induzir todos os efeitos típicos do THC. Por exemplo, o ácido ajulêmico demonstra propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, mas pode oferecer um benefício de efeitos colaterais psicoativos limitados. Em um ensaio clínico randomizado desse composto, Mathias Karst e colaboradores encontraram eficácia na redução de dor neuropática crônica. Efeitos na periferia. Os canabinoides levam ao relaxamento direto da musculatura lisa vascular por receptores CB1 locais. Essa vasodilatação estende-se para a conjuntiva, levando a uma aparência "injetada de sangue" em alguns usuários de Cannabis. O relaxamento das artérias oculares pelos canabinoides pode oferecer uma utilidade como tratamento para glaucoma, uma condição de pressão intraocular alta, e a ativação de receptores CB1 nos rins pode melhorar o fluxo sanguíneo renal. Um papel na regulação generalizada da pressão arterial não é comprovado, e a pressão arterial é inalterada em pessoas tratadas com rimonabanto ou em animais deficientes de receptores CB1. A sinalização dos canabinoides também pode ser relevante para a gravidez ectópica, visto que camundongos deficientes em CB1 retêm muitos embriões no oviduto. Canabinoides não psicoativos Embora o THC seja o principal componente psicoativo da Cannabis, os muitos canabinoides não psicoativos também têm propriedades curiosas e podem regular a neurotransmissão. O canabidiol pode oferecer efeitos terapêuticos potenciais e parece estimular os receptores TRPV-1 e influenciar a degradação de endocanabinoides. Além disso, o canabidiol demonstrou um efeito protetor em um modelo de artrite inflamatória em camundongos. Embora os resultados tenham sido mistos, o canabidiol purificado também pode exercer atividade antipsicótica, embora o resultado final do uso de Cannabis em geral seja a exacerbação dos sintomas de esquizofrenia devido ao THC. A tetra-hidrocanabivarina é uma planta canabinoide que antagoniza os receptores CB1. Ela é um marcador-candidato para Ciências neurais 61 distinguir se um paciente tem usado a Cannabis derivada da planta ou THC prescrito, que não contém tetra-hidrocanabivarina. Eicosanoides Visão geral. Achados clínicos sugerem que os suplementos dietéticos ácidos graxos do tipo ômega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), seu éster etil-eicosapentaenoico (E-EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA) ajudem a aliviar sintomas de depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e comprometimento cognitivo. DHA e EPA podem ajudar a reduzir os acessos comportamentais e melhorar a atenção em crianças. Química. Os ácidos graxos essenciais são um grupo de gorduras poli-insaturadas que contêm ligação dupla carbono-carbono na terceira posição no grupo de terminação metil na cadeia de ácidos graxos. Eles são essenciais porque, diferentemente dos ácidos graxos monossaturados e saturados, não podem ser sintetizados de novo e só podem ser adquiridos por meio da dieta de gorduras e óleos naturais. O ácido linoléico (LA) é o composto original dos ácidos graxos ômega-6, e o ácido  $\alpha$ -linoléico (ALA) é o composto original dos ácidos graxos ômega-3. Ambos os grupos, ômega-3 e ômega-6, usam as mesmas enzimas para dessaturação e para alongamento da cadeia. Os ácidos graxos ômega-3 são sintetizados pelas algas e pelo plâncton. Peixes como arenque, salmão, cavalinha e anchova se alimentam dessas espécies aquáticas e se tornam uma fonte dietética rica em ômega-3. EPA e DHA são ácidos graxos do tipo ômega-3 altamente insaturados que contêm 6 a 5 ligações duplas em sua longa cadeia estrutural, nes sa

ordem. Eles são posicionados na membrana celular por fosfolípidos e têm um papel crucial na sinalização da membrana. Efeitos sobre órgãos e sistemas específicos. A evidência científica mais forte para o tratamento com suplementos de ácidos graxos vem da literatura cardiovascular. Diversos ensaios clínicos com humanos demonstraram que os ácidos graxos do tipo ômega-3 diminuem a pressão arterial, reduzem a taxa de infarto do miocárdio recorrente e diminuem os níveis de triglicerídeos. No sistema nervoso, os ácidos graxos são componentes essenciais dos neurônios, das células do sistema imune e das estruturas da membrana fosfolipídica das células gliais. Eles aumentam o fluxo sanguíneo cerebral, diminuem a agregação plaquetária e retardam a progressão de aterosclerose no sistema cardiovascular. Os do tipo ômega-6 parecem reduzir inflamações e apoptose neuronal e diminuir a atividade de segundo mensageiro do fosfatidilinositol. Foi sugerido que os ômega-3 alterem a expressão gênica. No SNC, os ácidos graxos concentram-se seletivamente nas membranas neuronais e estão envolvidos na estrutura da membrana celular. Foi demonstrado que o ácido araquidônico do ômega-6 aumenta a neurotransmissão de glutamato, estimula a secreção do hormônio do estresse e inicia a ativação da célula glial no cenário de toxicidade oxidativa e neurodegeneração. Os ácidos graxos ômega-3 DHA e EPA parecem proteger os neurônios de toxicidades inflamatórias e oxidativas. Aumentos na serotonina, elevação da dopamina e regulação de CRF foram demonstrados em modelos de cultura celular. Em modelos de depressão de roedores, o tratamento crônico com EPA normalizou o comportamento em testes de campo aberto. A serotonina e a norepinefrina também estavam aumentadas nas regiões límbicas. Camundongos alimentados com dietas pobres em ômega-3 tinham redução da memória, alteração dos padrões de aprendizagem e mais problemas comportamentais. Indicações terapêuticas. A pesquisa clínica com o uso de óleo de peixe para transtornos do humor foi baseada em estudos epidemiológicos nos quais parece haver correlação negativa entre o consumo de peixe e sintomas depressivos. Países com consumo de peixe per capita mais baixo tinham uma taxa até 60 vezes mais alta de depressão, transtorno bipolar e depressão pós-parto. Estudos de observação concluíram que a incidência mais baixa de transtorno afetivo sazonal na Islândia e no Japão está relacionada mais à quantidade de ácidos graxos que essas populações consomem em suas dietas do que ao que era de se esperar pela latitude. Um estudo na Noruega mostrou que o uso de óleo de fígado de bacalhau diminuía os sintomas depressivos. A depressão após um infarto do miocárdio mostra uma proporção mais alta de ácido araquidônico para EPA. Estudos de necropsia em cérebros de pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior mostram DHA reduzido no córtex orbitofrontal. O primeiro estudo-piloto randomizado, controlado, de ácidos graxos do tipo ômega-3 focalizou-se no tratamento adjuvante em pacientes bipolares e unipolares com depressão além de seu tratamento-padrão de lítio ou ácido valproico. O grupo que recebeu ácidos graxos ômega-3 teve melhora significativa na escala de Depressão de Hamilton e um período de remissão mais longo do que o grupo-PLACEBO. Um estudo maior subsequente apoiou um benefício do tratamento com E-EPA para doença bipolar. Entretanto, um estudo de um grupo de pacientes com transtorno bipolar ou ciclagem rápida tratados com E-EPA não mostrou diferença relevante em qualquer medida de desfecho entre os grupos de EPA e de placebo. O tempo de sangramento também aumentou no grupo de tratamento. Não existem dados atuais sobre monoterapia no transtorno bipolar ou na depressão. A evidência mais convincente vem dos primeiros estudos de desenvolvimento cerebral precoce e aprendizagem. Gestantes que consumiram alimentos ricos em DHA deram à luz bebês que tinham melhores habilidades de solução de problemas, mas não necessariamente melhor memória. A acuidade visual e o desenvolvimento dos olhos também estavam associados com suplementação de DHA durante a gravidez. Relatos de estudos comportamentais de prisioneiros na Inglaterra que consumiram quantidades mais altas de frutos do mar com tendo ácidos graxos ômega-3 mostraram uma diminuição nas taxas de agressão. Um estudo finlandês de criminosos violentos

identificou níveis mais baixos de ácidos graxos ômega-3 em seus sistemas, comparados com os criminosos não violentos. Os sintomas negativos e psicóticos da esquizofrenia podem ser melhorados com suplementação de ácidos graxos ômega-3. Medicamentos antipsicóticos como haloperidol parecem ter menos efeitos colaterais extrapiramidais quando combinados com antioxidantes e ácidos graxos ômega-3. EPA e DHA foram associados com diminuição na incidência de demência. Após revisão do estudo de Rotterdam de uma coorte longitudinal de mais de 5.300 pacientes, o consumo de peixe pareceu estar inversamente relacionado ao desenvolvimento de novos casos de demência. Uma análise posterior do estudo, seis anos depois, demonstrou que o baixo consumo de ácidos graxos ômega-3 não estava vinculado com aumento do risco de demência. Em contrapartida, o estudo de Zutphen, também na Holanda, concluiu que o alto consumo de peixe estava relacionado de forma inversa com declínio cognitivo em três anos de acompanhamento e após cinco anos. São necessários ensaios clínicos bem planejados antes que os ácidos graxos ômega-3 possam ser recomendados para a prevenção de prejuízo cognitivo.

**Precauções e reações adversas.** A complicação mais adversa do uso de eicosanóides é o aumento do risco de sangramento. Fontes da dieta podem conter metais pesados, e não há preparações 62 Compêndio de Psiquiatria-padrão para formulações em cápsulas. Estudos de tratamento produziram uma variedade de doses diferentes, mas evidências para diretrizes clínicas e de dose terapêutica são quase inexistentes. A duração do tratamento ainda precisa ser determinada.

**Neuroesteróides** História. Embora os esteróides sejam fundamentais para a manutenção da homeostase corporal, os neuroesteróides são sintetizados a partir do colesterol no cérebro e independentes de formação periférica nas glândulas suprarrenais e nas gônadas. Eles são produzidos por uma sequência de processos enzimáticos governados pelo citocromo P450 (CYP) e por enzimas não CYP, dentro ou fora das mitocôndrias de diversos tipos de células do SNC e do sistema nervoso periférico (SNP). Um estudo recente mostrou que os neuroesteróides podem operar por uma via não genômica para regular a excitabilidade neuronal mediante seus efeitos nos canais iônicos controlados por neurotransmissores. Os receptores são geralmente localizados no núcleo, na membrana ou nos microtúbulos do SNC e do SNP. Embora os esteróides e os neuroesteróides possam agir sobre os mesmos receptores nucleares, os neuroesteróides diferem dos esteróides em sua distribuição topológica e síntese regional. O efeito mais conhecido dos neuroesteróides é sobre o receptor GABA, em particular o GABA<sub>A</sub>. Os neuroesteróides que agem sobretudo nesse local incluem alopregnanolona (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -tetra-hidroprogesterona), pregnanolona (PREG) e tetra-hidrodexocorticosterona (THDOC). O sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S), o neuroesteróide mais prevalente, age como um modulador de GABA não competitivo, e foi demonstrado também que seu precursor desidroepiandrosterona (DHEA) exerce efeitos inibitórios no receptor GABA. Alguns neuroesteróides também podem agir nos receptores de NMDA, de ácido -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol-propóico (AMPA), de cafeína, de glicina, de serotonina, de sigma tipo-1 e de acetilcolina nicotínica. A progesterona também é considerada um neuroesteróide e tem a capacidade de regular a expressão gênica em seus receptores.

**Neuroesteróides no neurodesenvolvimento e na neuroproteção.** Em geral, os neuroesteróides estimulam o crescimento axonal e promovem a transmissão sináptica. Os efeitos neuroprotetores específicos são únicos a cada neuroesteróide. O DHEA age para regular os níveis cerebrais de serotonina e dopamina, suprimir cortisol, aumentar a potencialização da excitação e a função colinérgica hipocámpica, diminuir a proteína  $\beta$ -amiloide, inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e prevenir a captação de radicais livres. Foi demonstrado que tanto DHEA como DHEA-S desempenham um papel no desenvolvimento glial e no crescimento neuronal e promovem sua sobrevivência em animais; a injeção dessas substâncias nos cérebros de camundongos promoveu a memória de longo prazo e reverteu a amnésia. A progesterona está ligada a processos de mielinização como auxiliar no reparo de mielinização neural prejudicada (Lâmia na

Colorida 1.4-16). A alopregnanolona contribui para a redução de contatos durante regressão axonal. Papel dos neuroesteroides na doença mental. Os neuro esteroides têm implicações distintas para a manutenção da função neurológica normal e também podem contribuir para neuropatologia. São regulados de forma diferencial em homens e mulheres e podem afetar a manifestação de transtornos psicológicos nessas duas populações. Especificamente, eles têm um papel distinto na depressão e nos transtornos de ansiedade e podem ser os alvos de medicamentos psiquiátricos no futuro próximo. DEPRESSÃO. Quando comparados com controles não deprimidos, estudos mostram que pacientes deprimidos têm concentrações plasmáticas e no LCS de alopregnanolona mais baixas. Além disso, essa pesquisa esclareceu uma relação inversa entre concentrações de alopregnanolona e gravidade da doença depressiva. Entretanto, não existem terapias baseadas em alopregnanolona disponíveis para humanos, portanto, sua eficácia direta não é fundamentada. Foi demonstrado em diversos estudos que medicamentos antidepressivos, em especial a fluoxetina, aumentam os níveis de certos neuroesteroides. Apesar disso, há debates sobre as propriedades terapêuticas dos neuroesteroides, estimulando a investigação de suas concentrações em pacientes submetidos a terapias não farmacológicas. Resultados preliminares indicam que a ausência de modificações nos níveis de neuroesteroides durante tratamentos não farmacológicos apoia a validade das propriedades farmacológicas dos antidepressivos, não sua ação terapêutica, na elevação dos níveis de neuroesteroides em populações medicadas. TRANSTORNO DE ANSIEDADE. Em pacientes com transtornos de ansiedade, o principal mecanismo de ação é no receptor GABA. A homeostase caracterizada por atividade GABAérgica normal é restaurada após ataques de pânico à medida que os neuroesteroides são liberados em resposta ao estresse. A alopregnanolona estimula a atividade GABAérgica com 20 vezes a força dos benzodiazepínicos e 200 vezes a potência dos barbitúricos. Tanto a regulação positiva quanto a negativa do receptor GABAA estão correlacionadas com ação ansiolítica e ansiogênica, respectivamente. TRANSTORNOS PSICÓTICOS. Além de sua relevância primária para o tratamento farmacológico de transtornos do humor e de ansiedade, os neuroesteroides também contribuem para os transtornos psicóticos, da infância, por abuso de substância, alimentares e pós-parto. O efeito dos neuroesteroides sobre os transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, é mediado por DHEA e DHEA-S. O DHEA tem sido administrado para diminuir a ansiedade em pacientes com esquizofrenia, enquanto o DHEA e o DHEA-S suprimem a inibição de GABA e intensificam a resposta neuronal aos receptores NMDA e sigma. Os níveis de DHEA e DHEA-S são normalmente elevados no episódio inicial de um paciente com esquizofrenia, indicando que os neuroesteroides sofrem uma regulação ascendente pelo início da psicose. Visto que os níveis de neuroesteroides são estudados em vários estágios da doença, ainda existem algumas questões em relação ao papel desses elementos na psicose. TRANSTORNOS MENTAIS DA INFÂNCIA. Em crianças, a sintomatologia clínica do TDAH é inversamente correlacionada com os níveis de DHEA e pregnanolona. ABUSO DE SUBSTÂNCIAS. Teoricamente, o álcool regula o receptor GABA e induz a síntese de novo de esteroides no cérebro; de forma específica, os níveis de pregnanolona, alopregnanolona e alotetra-hidrodesoxicorticosterona estão aumentados no cérebro e na periferia em resposta a aumentos nos níveis alcoólicos periféricos. Existe uma hipótese de que aumentos acentuados na concentração de etanol podem imitar a resposta a estresse agudo e elevar as concentrações de neuroesteroides pelo eixo HHS. Para prevenir a dependência de etanol, pesquisadores estão investigando as flutuações nos níveis de neuroesteroides e a responsividade in vivo a esses compostos. Os neuroesteroides (em particular os níveis elevados de alopregnanolona) estão associados com abuso de drogas. Entretanto, o DHEA-S pode, na verdade, verificar a aquisição de tolerância à morfina. Uma pesquisa anterior mostrou que os níveis de DHEA-S também eram elevados em pacientes que se abstiveram de cocaína durante um tratamento, e, assim que recaíram ao uso de cocaína, os níveis de DHEA-S diminuíram.

correspondentemente. Ciências neurais 63

### TRANSTORNOS ALIMENTARES.

Com relação aos transtornos alimentares, foi demonstrado que o DHEA diminui o consumo de alimento, alivia a obesidade, modera a resistência à insulina e baixa os lipídeos em ratos com um modelo de obesidade de início na infância, hiperfágica e genética. Por regular o sistema serotoninérgico, existe a hipótese de que o DHEA promova uma redução da carga calórica. Embora hipotético, níveis baixos de DHEA e DHEA-S são registrados em mulheres jovens com anorexia nervosa, e um período de três meses de suplementação oral de DHEA aumentou a densidade óssea e aliviou os problemas emocionais associados com o transtorno.

### TRANSTORNOS PÓS-PARTO E GINECOLÓGICOS.

Visto que os níveis de estrogênio e progesterona flutuam durante o curso da gravidez e caem acentuadamente após o parto, acredita-se que os neuroesteroides contribuam para os transtornos pós-parto. Concentrações baixas de DHEA depois do parto foram associadas com instabilidade do humor. Além disso, os níveis de alopregnanolona estavam correlacionados com transtornos do humor durante a gravidez e na síndrome pré-menstrual (SPM). Foi observado que mulheres com transtorno disfórico pré-menstrual têm proporções mais altas de alopregnanolona/progesterona do que controles saudáveis; mulheres tratadas para esse transtorno relataram melhora quando os níveis de alopregnanolona diminuíram.

### NEUROESTEROIDES, TRANSTORNOS DA MEMÓRIA E ENVELHECIMENTO.

Os níveis dos neuroesteroides podem ser irregulares nos transtornos neurodegenerativos e em condições do envelhecimento, como doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Os níveis de DHEA aos 70 anos são de apenas aproximadamente 20% de seu valor máximo registrado na faixa dos 20 anos, e alguns pesquisadores acreditam que a suplementação de DHEA possa prevenir ou desacelerar os declínios cognitivos associados com o processo de envelhecimento. Todavia, estudos conflitantes indicaram que a administração de DHEA não melhora as medidas cognitivas dos pacientes. Além disso, em pacientes com doença de Alzheimer, verificou-se que as concentrações de DHEA são bastante diminuídas.

### REFERÊNCIAS

Abi-Dargham A. The neurochemistry of schizophrenia: A focus on dopamine and glutamate. In: Charney DS, Nestler E, eds. *Neurobiology of Mental Illness*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2009:321. Berger M, Honig G, Wade JM, Tecott LH. Monoamine neurotransmitters. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Butler JS, Foxe JJ, Fiebelkorn IC, Mercier MR, Molholm S. Multisensory representation of frequency across audition and touch: High density electrical mapping reveals early sensory-perceptual coupling. *J Neurosci*. 2012;32:15338. Coyle JT. Amino acid neurotransmitters. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Ferrer I, López-Gonzalez I, Carmona M, Dalfó E, Pujol A, Martínez A. Neurochemistry and the non-motor aspects of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012;46:508. Francis PT. Neurochemistry of Alzheimer's disease. In: Abou-Saleh MT, Katona CLE, Kumar A, eds. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011:295. Hallett M, Rothwell J. Milestones in clinical neurophysiology. *Mov Disord*. 2011;26:958. Kasala ER, Bodduluru LN, Maneti Y, Thippaboina R. Effect of meditation on neurophysiological changes in stress mediated depression. *Complement Ther Clin Pract*. 2014;20:74–80. Martinez D, Carpenter KM, Liu F, Slifstein M, Broft A, Friedman AC, Kumar D, Van Heertum R, Kleber HD, Nunes E. Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: Link between neurochemistry and response to treatment. *Am J Psychiatry*. 2011;168:634. Posey DJ, Lodin Z, Erickson CA, Stigler KA, McDougall CJ. The neurochemistry of ASD. In: Fein D, ed. *Neuropsychology of Autism*. New York: Oxford University Press; 2011:77. Recasens M, Guiramand J, Aimar R, Abdulkarim A, Barbanel G. Metabotropic glutamate receptors as drug targets. *Curr Drug Targets*. 2007;8:651. Reidler JS, Zaghi S, Fregni F. Neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation. In: Coben R, Evan JR, eds. *Neurofeedback and*

Neuromodulation Techniques and Applications. New York: Academic Press; 2011:319. Sedlack TW, Kaplin AI. Novel neurotransmitters. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Smith SM. Resting state fMRI in the Human Connectome Project. Neuroimage 2013;80:144–158. Young LJ, Owens MJ, Nemeroff CB. Neuropeptides: Biology, regulation, and role in neuropsychiatric disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1.5

**Psiconeuroendocrinologia** O termo psiconeuroendocrinologia engloba as relações estruturais e funcionais entre os sistemas hormonais e o sistema nervoso central (SNC) e comportamentos que modulam e são derivados de ambos. Classicamente, os hormônios têm sido definidos como produtos das glândulas endócrinas transportados pela corrente sanguínea para exercer sua ação em locais distantes de sua liberação. Avanços na neurociência, entretanto, demonstraram que, no SNC, o cérebro não apenas serve como um alvo para o controle regulatório da liberação hormonal como também tem funções secretoras próprias e atua como um órgão final para algumas ações hormonais. Essas inter-relações complexas constituem as diferenças clássicas entre a origem, a estrutura e a função dos neurônios e das células endócrinas dependendo do contexto fisiológico.

**SECREÇÃO DE HORMÔNIOS** A secreção hormonal é estimulada pela ação de um produto da secreção neuronal de células transdutoras neuroendócrinas do hipotálamo. Exemplos de reguladores hormonais (Tab. 1.5-1) incluem o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a adrenocorticotrofina (hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]); o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que estimula a liberação do hormônio estimulador da tireoide (TSH); o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que estimula a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH); e a somatostatina (fator inibidor da liberação da somatotrofina [SRIF]) e do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), que influenciam a liberação do hormônio do crescimento (GH). Sinais químicos causam a liberação desses neuro-hormônios da eminência mediana do hipotálamo para a corrente sanguínea hipofiseal portal e o subsequente transporte para a hipófise a fim de regular a liberação de hormônios-alvo. Os hormônios hipofisiários, por sua vez, agem diretamente nas células-alvo (p. ex., ACTH na glândula suprarrenal) ou estimulam a liberação de outros hormônios dos órgãos endócrinos periféricos. Além disso, esses hormônios têm ações de feedback que regulam a secreção e exercem efeitos neuromoduladores no SNC. Os hormônios são divididos em duas classes gerais: (1) proteínas, polipeptídeos e glicoproteínas; e (2) esteroides e compostos esteroide-símiles (Tab. 1.5-2); esses são secretados por uma glândula endócrina para a corrente sanguínea e transportados para seus sítios de ação.

64 Compêndio de Psiquiatria

**TABELA 1.5-1 Exemplos de hormônios reguladores**

Hormônio regulador	Hormônio estimulado (ou inibido)	Hormônio liberador
Hormônio liberador de corticotrofina	Hormônio liberador de tireotrofina	Hormônio liberador do hormônio luteinizante
Hormônio liberador de gonadotrofina	Somatostatina	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
Progesterona, oxitocina	Arginina vasopressina	Hormônio adrenocorticotrófico
Hormônio estimulador da tireoide	Hormônio luteinizante	Hormônio folículo-estimulante
Hormônio do crescimento (inibido)	Hormônio do crescimento	Prolactina
Hormônio adrenocorticotrófico		

De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Text book of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:162.

**PSICONEUROENDOCRINOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO** Os hormônios podem ter tanto efeitos de organização como de ativação. A exposição a hormônios gonadais durante estágios cruciais do desenvolvimento neural orienta mudanças na morfologia e na função do cérebro (p. ex., comportamento específico para o sexo na idade adulta). De forma similar, os hormônios da tireoide são essenciais para o desenvolvimento normal do SNC, e sua deficiência durante estágios fundamentais da vida pós-natal compromete de forma significativa o crescimento e o desenvolvimento do cérebro, levando a transtornos do

comportamento que podem ser permanentes se não for instituído o tratamento de reposição. TABELA 1.5-2 Classificação dos hormônios Estrutura Exemplos Armazenamento Lipossolúvel Proteínas, polipeptídeos, glicoproteínas Esteroides, compostos esteroide-símiles Funções Autócrina Parácrina Endócrina ACTH, -endorfina, TRH, LH, FSH Cortisol, estrogênio, tiroxina Efeitos autor reguladores Local ou ação celular adjacente Sítio-alvo distal Vesículas Difusão após a síntese Não Sim ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TRH, hormônio liberador de tireotrofinina; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio folículo-estimulante. (Corte sia de Victor I Reus, M.D., e Sydney Frederick-Osborne, Ph.D.)

**AVALIAÇÃO ENDÓCRINA** A função neuroendócrina pode ser estudada avaliando-se as medidas basais e medindo-se a resposta de seu eixo a algum teste neuroquímico ou hormonal. O primeiro método apresenta duas abordagens. Uma é medir um único momento no tempo – por exemplo, os níveis matinais de hormônio do crescimento; essa abordagem está sujeita a erros significativos devido à natureza pulsátil da liberação da maioria dos hormônios. A outra é coletar amostras de sangue em vários momentos ou de urina de 24 horas; essas medidas estão menos sujeitas a erros mais proeminentes. A melhor abordagem, entretanto, é realizar um teste de provocação neuroendócrina, no qual é administrado um medicamento ou um hormônio que perturba o eixo endócrino da pessoa de algum modo padronizado. Pessoas sem doença apresentam muito menos variação em suas respostas a esses estudos de provocação do que em suas medidas basais.

**EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-SUPRARRENAL** Desde os conceitos mais iniciais da resposta ao estresse, propostos por Hans Selye e outros, a investigação da função hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HHS) tem ocupado uma posição central na pesquisa psicoendócrina. Os níveis de CRH, ACTH e cortisol elevam-se em resposta a uma variedade de estresses físicos e psíquicos e atuam como fatores primordiais na manutenção da homeostase e no desenvolvimento de respostas adaptativas a estímulos novos ou desafiadores. A resposta hormonal depende não apenas das características do próprio estressor, mas também de como o indivíduo o avalia e é capaz de lidar com ele. Além dos efeitos gerais sobre o despertar, foram documentados efeitos distintos sobre o processamento sensorial, a habituação e a sensibilização a estímulos, a dor, o sono e o armazenamento e a recuperação de memórias. Em primatas, o status social pode influenciar o perfil adrenocortical, que, por sua vez, é afetado por alterações na concentração hormonal induzidas por fatores exógenos. Alterações patológicas na função HHS foram associadas principalmente com transtornos do humor, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e demência do tipo Alzheimer, embora evidências recentes de estudos com animais apontem para um papel desse sistema também nos transtornos por uso de substâncias. Perturbações do humor são encontradas em mais de 50% dos pacientes com síndrome de Cushing (caracterizada por concentrações elevadas de cortisol), com psicose ou pensamento suicida aparentes em mais de 10% dos casos estudados. Comprometimentos cognitivos semelhantes aos observados no transtorno depressivo maior (principalmente na memória visual e nas funções corticais superiores) são comuns e estão relacionados com a gravidade da hipercolesterolemia e com possível redução no tamanho do hipocampo. Em geral, a redução dos níveis de cortisol normaliza o humor e o estado mental. De forma inversa, na doença de Addison (caracterizada por insuficiência suprarrenal), apatia, afastamento social, prejuízo do sono e diminuição da concentração com frequência acompanham a fadiga proeminente. A reposição de glicocorticoide (mas não de eletrólito) resolve a sintomatologia comportamental. De forma similar, as anormalidades do eixo HHS são revertidas em pessoas que são tratadas com sucesso com medicamentos antidepressivos. A falha em normalizar essas anormalidades é um mau sinal prognóstico. As alterações na função HHS associadas com depressão incluem concentrações elevadas de cortisol, falha em suprimir cortisol em resposta a dexametasona, aumento do tamanho da suprarrenal e da sensibilidade a ACTH, uma resposta embotada de ACTH a CRH e, possivelmente, concentrações elevadas de

CRH no cérebro. Ciências neurais 65 EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-GONADAL Os hormônios gonadais (progesterona, androstenediona, testosterona, estradiol e outros) são esteroides secretados principalmente pelos ovários e pelos testículos, mas quantidades significativas de andrógenos também se originam do córtex suprarrenal. A próstata e o tecido adiposo, também envolvidos na síntese e no armazenamento de di-hidrotestosterona, contribuem para variações individuais na função sexual e no comportamento. A época e a presença dos hormônios gonadais têm um papel fundamental no desenvolvimento do dimorfismo sexual. No desenvolvimento, esses hormônios dirigem a organização de várias estruturas e funções sexualmente dimórficas no SNC, como o tamanho dos núcleos hipotalâmicos e do corpo caloso, a densidade neuronal do córtex temporal, a organização da capacidade de linguagem e a responsividade da área de Broca. Verificou-se, em alguns estudos, que mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita – uma deficiência da enzima 21-hidroxilase, que leva a exposição elevada a andrógenos suprarrenais na vida pré e pós-natal – são mais agressivas e assertivas e menos interessadas nos papéis femininos tradicionais do que mulheres-controle. Dimorfismos sexuais também podem refletir ações agudas e reversíveis de concentrações relativas de esteroides (p.ex., níveis de estrogênio mais altos aumentam transitoriamente a sensibilidade do SNC a serotonina). Testosterona A testosterona é o principal esteroide androgênico, com funções tanto androgênicas (i.e., facilitando o crescimento linear do corpo) como de crescimento somático. É associada com aumento da violência e da agressividade em animais e em estudos de correlação em humanos, mas relatos empíricos de aumento da agressividade com tratamento de testosterona não foram fundamentados em investigação em humanos. Em homens com hipogonadismo, a testosterona melhora o humor e diminui a irritabilidade. Efeitos variados de esteroides anabólico-androgênicos sobre o humor foram observados empiricamente. Um estudo prospectivo, controlado por placebo, de administração de esteroide anabólico-androgênico a indivíduos saudáveis relatou sintomas de humor positivos, incluindo euforia, aumento da energia e excitação sexual, além de aumentos nos sintomas de humor negativos de irritabilidade, mudanças de humor, sentimentos violentos, raiva e hostilidade. A testosterona é importante para o desejo sexual tanto em homens quanto em mulheres. Nos homens, a massa e a força muscular, a atividade sexual, o desejo, os pensamentos e a intensidade dos sentimentos sexuais dependem de níveis de testosterona normais, mas essas funções não são claramente aumentadas por suplementação de testosterona naqueles homens com níveis de andrógenos normais. A adição de pequenas quantidades de testosterona à reposição hormonal normal em mulheres após a menopausa, entretanto, provou ser tão benéfica quanto seu uso em homens hipogonadais. Desidroepiandrosterona O DHEA e o sulfato de DHEA (DHEA-S) são andrógenos suprarrenais secretados em resposta a ACTH e representam os esteroides circulantes mais abundantes. O DHEA também é um neuroesteroide sintetizado in situ no cérebro. Ele tem muitos efeitos fisiológicos, incluindo redução no dano neuronal por excesso de glicocorticoide e estresse oxidativo. O interesse em termos comportamentais tem-se centralizado em seu possível envolvimento na memória, no humor e em uma série de transtornos psiquiátricos. A adrenarca é o início da produção suprarrenal de DHEA-S antes da puberdade e pode ter um papel no amadurecimento humano por meio do aumento da atividade da amígdala e do hipocampo e da promoção de sinaptogênese no córtex cerebral. Foi demonstrado que o DHEA age como um neuroesteroide excitatório e aumenta a retenção de memórias em camundongos, mas estudos da administração de DHEA a humanos não mostraram consistentemente melhora alguma na cognição. Diversos ensaios clínicos da administração de DHEA indicam uma melhora no bem-estar, no humor, na energia, na libido e no estado funcional em indivíduos deprimidos. Foi demonstrado repetidas vezes que a administração de DHEA a mulheres com insuficiência suprarrenal (p. ex., doença de Addison) aumenta o humor, a energia e a função sexual; os efeitos em homens ainda precisam ser avaliados. Humor, fadiga e



libido melhoraram em pacientes positivos para o vírus HIV tratados com DHEA em um estudo, e foi verificado que o DHEA e o DHEA-S são inversamente relacionados com a gravidade do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Mulheres diagnosticadas com fibromialgia têm níveis de DHEA-S bastante reduzidos, mas a suplementação não melhora o desfecho. Diversos casos de possível mania induzida por DHEA foram relatados, bem como uma relação inversa com sintomas extrapiramidais (SEP) em pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos. A administração de DHEA, nesses casos, melhora os SEP. Estudos de tratamento duplos-cegos mostraram efeitos anti depressivos de DHEA em pacientes com depressão maior, distímia de início na meia-idade e esquizofrenia, embora efeitos benéficos sobre a memória não tenham sido demonstrados com segurança. Um ensaio clínico duplo-cego, pequeno, de tratamento de doença de Alzheimer com DHEA não revelou benefícios relevantes, ainda que uma melhora quase significativa na função cognitiva tenha sido observada após três meses de tratamento. Estudos com animais sugerem que o DHEA possa estar envolvido no comportamento alimentar, na agressividade e também na ansiedade, com seus efeitos resultantes de sua transformação em estrogênio, testosterona ou androsterona a partir de sua atividade antiglicocorticóide, ou dos efeitos diretos sobre GABA<sub>A</sub>, N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores. Devido aos supostos efeitos antiglicocorticóides, a proporção dos níveis de cortisol para DHEA pode ser particularmente importante para entender as respostas adaptativas ao estresse. Tanto o cortisol como o DHEA parecem estar envolvidos no condicionamento do medo, existindo uma hipótese de que a proporção de cortisol/DHEA seja um índice do grau com que um indivíduo está protegido contra os efeitos negativos do estresse. Foi verificado que essa proporção está ligada a algumas medidas de psicopatologia e com resposta a tratamento, predizendo a persistência do primeiro episódio de depressão maior e estando ligada ao grau de depressão, ansiedade e hostilidade em pacientes com esquizofrenia e com resposta a tratamento de antipsicótico. Pacientes com TEPT têm níveis de DHEA mais altos e proporções de cortisol/DHEA mais baixas vinculados com gravidade dos sintomas, sugerindo um papel na recuperação de TEPT. O sobressalto potenciado pelo medo é maior em indivíduos que apresentam proporções altas, comparados àqueles com proporções baixas, de cortisol/DHEA-S e está associado de forma positiva com cortisol e negativa com DHEA-S. Resposta maior de DHEA a ACTH está relacionada com classificações mais baixas de TEPT, e a proporção de cortisol/DHEA, com sintomas de humor negativos. Foi verificado que uma variação genética em um promotor do receptor de ACTH influenciou a secreção de DHEA em resposta a dexametasona e pode estar na base de algumas diferenças individuais na resposta ao estresse.

**Estrogênio e progesterona** Os estrogênios podem influenciar diretamente a atividade neural no hipotálamo e no sistema límbico pela modulação da excitabilidade neuronal e têm efeitos multifásicos complexos sobre a sensibilidade do receptor nigroestriatal de dopamina. De acordo com isso, as evidências indicam que o efeito antipsicótico de medicamentos psiquiátricos pode mudar durante o ciclo menstrual e que o risco de discinesia tardia depende, em parte, das concentrações de estrogênio. Vários estudos sugeriram que os esteróides gonadais modulem a cognição espacial e a memória verbal e estejam envolvidos em impedir a degeneração neuronal relacionada à idade. Há também evidência crescente de que a administração de estrogênio diminui o risco e a gravidade da demência do tipo Alzheimer em mulheres na pós-menopausa. Ele tem propriedades de elevação do humor e pode também aumentar a sensibilidade à serotonina, possivelmente por inibir a monoaminoxidase. Em estudos com animais, o tratamento de longo prazo com estrogênio leva a redução nos receptores de serotonina 5-HT<sub>1</sub> e aumento dos receptores 5-HT<sub>2</sub>. Em mulheres ooforectomizadas, reduções significativas de locais de ligação de imipramina tritiada (que mede de maneira indireta a captação de serotonina pré-sináptica) foram minimizadas com tratamento de estrogênio. Hipoteticamente, a associação desses hormônios com serotonina é relevante para a

mudança do humor nos transtornos do humor pré-menstrual e pós-parto. No transtorno disfórico pré-menstrual, uma constelação de sintomas que lembram um transtorno depressivo maior ocorre na maioria dos ciclos menstruais, aparecendo na fase lútea e desaparecendo em poucos dias do início da menstruação. Não foram demonstradas anormalidades nos níveis de estrogênio ou progesterona em mulheres com transtorno disfórico pré-menstrual, mas a redução da captação de serotonina com a redução pré-menstrual dos níveis de esteroides tem sido correlacionada à gravidade de alguns sintomas. A maioria dos sintomas psicológicos associados à menopausa é relatada durante a perimenopausa, e não após a cessação completa da menstruação. Embora os estudos não sugiram qualquer aumento na incidência de transtorno depressivo maior, os sintomas descritos incluem preocupação, fadiga, crises de choro, oscilações de humor, redução da capacidade de lidar com o estresse e diminuição da libido ou da intensidade do orgasmo. A terapia de reposição hormonal (HRT) é eficaz para prevenir osteoporose e restabelecer a energia, uma sensação de bem-estar e a libido; entretanto, sua utilização é extremamente controversa. Estudos demonstraram que medicamentos que combinavam estrogênio e progestina levaram a pequenos aumentos na incidência de câncer de mama, de infarto agudo do miocárdio, de AVC e de coágulos sanguíneos em mulheres na menopausa. Estudos dos efeitos do estrogênio isoladamente em mulheres que sofreram histerectomias (já que o estrogênio sozinho aumenta o risco de câncer uterino) estão em curso.

### EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOSIFÁRIO-TIREOIDIANO

Os hormônios da tireoide estão envolvidos na regulação de quase todos os sistemas orgânicos, particularmente naqueles que integram o metabolismo dos alimentos e a regulação da temperatura, e são responsáveis pelo bom desenvolvimento e pela função de todos os tecidos do organismo. Além de sua função endócrina principal, o TRH exerce efeitos diretos sobre a excitabilidade neuronal, o comportamento e a regulação de neurotransmissores. As doenças da tireoide podem induzir praticamente qualquer sintoma ou síndrome psiquiátricos, embora não se encontrem associações consistentes entre síndromes específicas e condições tireoidianas. O hipotireoidismo costuma estar associado com fadiga, irritabilidade, insônia, ansiedade, inquietude, perda de peso e labilidade emocional; dificuldade marcante de concentração e memória também pode ser evidente. Esses estados podem progredir para delírium ou mania ou podem ser episódicos. Algumas vezes, uma psicose verdadeira se desenvolve, sendo a paranoia uma manifestação particularmente comum. Em alguns casos, lentificação psicomotora, apatia e reclusão (isolacionismo) são os aspectos presentes, em vez de agitação e ansiedade. Sintomas de mania também foram relatados após a rápida normalização do estado tireoidiano em indivíduos hipotireóides e podem covariar com o nível da tireoide em indivíduos com disfunção endócrina episódica. Em geral, as anormalidades comportamentais se resolvem com a normalização da função tireoidiana e respondem sistematicamente aos regimes psicofarmacológicos tradicionais. Os sintomas psiquiátricos de hipotireoidismo crônico são, em geral, bem reconhecidos (Fig. 1.5-1). Classicamente, fadiga, diminuição da libido, comprometimento da memória e irritabilidade são observados, mas um transtorno psicótico secundário verdadeiro ou um estado semelhante a demência também podem se desenvolver. A ideação suicida é comum, e a letalidade das tentativas reais é profunda. Em estados subclínicos, mais leves, de hipotireoidismo, a ausência de sinais visíveis acompanhando a disfunção endócrina pode levá-la a ser desconsiderada como a possível causa de um transtorno mental.

### HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

A deficiência de hormônio do crescimento interfere no crescimento e posterga o início da puberdade. Níveis baixos de GH podem ser o resultado de uma experiência estressante. Sua administração a indivíduos com deficiência de GH, além de seus efeitos somáticos mais óbvios, beneficia a função cognitiva, porém estudos indicam má adaptação psicossocial na idade adulta de crianças tratadas para a deficiência do hormônio. Uma porcentagem significativa de pacientes com transtorno depressivo maior e transtorno distímico pode ter deficiência de GH. Alguns pacientes

pré-púberes e adultos com diagnósticos de transtorno depressivo maior exibem hipossecreção de GHRH durante o teste de tolerância à insulina, um déficit que tem sido interpretado como refletindo alterações tanto em mecanismos colinérgicos quanto serotoninérgicos. Anormalidades relacionadas ao GH foram observadas em pacientes com anorexia nervosa. Contudo, fatores secundários, como a perda de peso, no transtorno depressivo maior assim como nos transtornos alimentares, podem ser responsáveis pelas alterações na liberação do hormônio. Apesar disso, pelo menos um estudo relatou que o GHRH estimula o consumo de alimentos em pacientes com anorexia nervosa e o reduz naqueles com bulimia. A administração de GH a homens idosos aumenta a massa corporal magra e melhora o vigor. Esse hormônio é liberado em pul

FIGURA 1.5-1 Mãos de um paciente com hipotireoidismo (mixedema), ilustrando a tumefação das partes moles, o engrossamento dos dedos, e a consequente aparência atarracada e rechonchuda. (Reimpressa de Douthwaite AH, ed. French's Index of Differential Diagnosis. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1954, com permissão.)

Ciências neurais 67

sos ao longo do dia, os quais ficam mais próximos entre si durante as primeiras horas do sono do que em outros momentos.

**PROLACTINA** Desde sua identificação, na década de 1970, o hormônio da hipófise anterior prolactina tem sido examinado como um possível índice de atividade da dopamina, de sensibilidade do receptor de dopamina e de concentrações de medicamentos antipsicóticos em estudos da função do SNC em pacientes psiquiátricos e como um correlato de responsividade ao estresse. A secreção de prolactina está sob a regulação inibitória direta por neurônios de dopamina localizados na seção túbero-infundibular do hipotálamo e é, portanto, aumentada por medicamentos antipsicóticos clássicos. A prolactina também inibe sua própria secreção por meio de um circuito de feedback de alça curta para o hipotálamo. Além disso, inúmeros fatores liberadores da prolactina ou modificadores desse hormônio foram identificados, incluindo estrogênio, serotonina (particularmente por meio dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>), norepinefrina, opioides, TRH, T<sub>4</sub>, histamina, glutamato, cortisol, CRH e oxitocina, com possíveis efeitos de interação. Por exemplo, o estrogênio pode promover a liberação de prolactina estimulada por serotonina. A prolactina está envolvida sobretudo nas funções reprodutivas. Durante o amadurecimento, a secreção desse hormônio participa do desenvolvimento das gônadas, enquanto, em adultos, contribui para a regulação dos aspectos comportamentais da reprodução e do cuidado do bebê, incluindo receptividade sexual dependente de estrogênio e amamentação. Em ratas, a secreção de prolactina é fortemente estimulada com exposição aos filhotes. Em mulheres, os níveis basais de prolactina são elevados no período pós-parto antes do desmame, e sua liberação é estimulada pela sucção. Hiperprolactinemia está associada com testosterona baixa em homens e redução da libido em homens e mulheres. Em roedores, o nível de prolactina é aumentado junto com corticosterona em resposta a estímulos estressantes como imobilização, hipoglicemia, cirurgia e exposição ao frio e pode estar especificamente ligado com o uso de enfrentamento passivo ante um estressor. A prolactina promove vários comportamentos relacionados a estresse em ratos, dependendo da condição, tal como aumento na exploração dirigida ao objeto enquanto diminui outra exploração. Pacientes com hiperprolactinemia com frequência se queixam de depressão, diminuição da libido, intolerância a estresse, ansiedade e aumento da irritabilidade. Esses sintomas comportamentais em geral se resolvem paralelamente a diminuições na prolactina sérica, quando tratamentos cirúrgicos ou farmacológicos são utilizados. Em pacientes psicóticos, as concentrações de prolactina e os distúrbios sexuais relacionados a esse hormônio tiveram correlação positiva com a gravidade da discinesia tardia. Os níveis de prolactina também são correlacionados positivamente com sintomas negativos na esquizofrenia.

**MELATONINA** A melatonina é um hormônio da glândula pineal que deriva da metabolização de serotonina e controla eventos endócrinos intermediados de forma fotoperiódica (em particular os do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal). Modula,

também, a função imune, o humor e a função reprodutiva e é um antioxidante potente e consumidor de radicais livres. A melatonina tem um efeito depressor sobre a excitabilidade do SNC, é analgésica e tem efeitos de inibição de convulsões em estudos com animais. Pode ser um agente terapêutico útil no tratamento de transtornos de fase circadiana, como a síndrome do fuso horário (jet lag). A ingestão de melatonina aumenta a rapidez do início do sono, bem como sua duração e qualidade. OXITOCINA Também um hormônio da hipófise anterior, está envolvida na os morregulação, no reflexo de ejeção do leite, na ingestão de alimentos e no comportamento materno e sexual da mulher. Em teoria, a oxitocina é liberada durante o orgasmo, mais nas mulheres do que nos homens, e presume-se que promova a ligação entre os sexos. Ela tem sido usada experimentalmente em crianças autistas na tentativa de aumentar a socialização. INSULINA Evidências crescentes indicam que a insulina pode estar integralmente envolvida na aprendizagem e na memória. Os receptores de insulina ocorrem em alta densidade no hipocampo, e acredita-se que ajudem os neurônios a metabolizar a glicose. Pacientes com doença de Alzheimer têm concentrações mais baixas de insulina no líquido do cerebrospinal (LCS) do que controles, e tanto a insulina como a glicose melhoram de forma significativa a memória verbal. A de pressão é frequente em pacientes com diabetes, assim como os índices de comprometimento da resposta hormonal ao estresse. Não se sabe se esses achados representam os efeitos diretos ou secundários (inespecíficos) da doença. É reconhecido, no entanto, que alguns antipsicóticos desregulam o metabolismo da insulina. VARIÁVEIS ENDÓCRINAS NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS Embora seja claro que alterações na regulação endócrina estejam envolvidas na fisiopatologia e nas respostas a tratamento de muitos transtornos psiquiátricos, incorporar esses achados à avaliação diagnóstica e à tomada de decisão clínica continua sendo problemático. Estudos longitudinais ou de custo-eficácia em larga escala são raros, apesar das indicações de que as alterações basais na regulação de glicocorticoide e no estado tireoidiano (duas das anormalidades mais bem estudadas) podem, na verdade, ser úteis na subtipagem dos transtornos psiquiátricos e na previsão de desfecho. Alterações na regulação HHS/estresse estão na base de uma série de diagnósticos psiquiátricos e podem servir como variáveis independentes complementares na atribuição de resposta a tratamento e curso da doença às categorias comportamentais clássicas que têm até agora definido a prática psiquiátrica. O estudo dos polimorfismos genéticos nos fatores que regulam a resposta hormonal pode nos ajudar a entender melhor a influência da variabilidade hormonal sobre a doença e também as possíveis diferenças subjacentes na natureza da doença refletidas nesses subtipos genéticos. REFERÊNCIAS Bartz JA, Hollander E. The neuroscience of affiliation: Forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav.* 2006;50:518. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;84:644. Duval F, Mokrani MC, Ortiz JA, Schulz P, Champeval C. Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005;7:273. Goldberg-Stern H, Ganor Y, Cohen R, Pollak L, Teichberg V, Levite M. Glutamate receptor antibodies directed against AMPA receptors subunit 3 peptide B (GluR3B) associate with some cognitive/psychiatric/behavioral abnormalities in epilepsy patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:221–231. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87:873. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: Brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Clin Lab Med.* 2010;30(4):865. 68 Compêndio de Psiquiatria Phillips DI. Programming of the stress response: A fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med.* 2007;261:453. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: From the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:155. Zitzmann M. Testosterone and the brain. *Aging Male.* 2006;9:195. 1.6 Interações entre o sistema imune e o sistema

nervoso central As interações entre o sistema imune e o sistema nervoso central (SNC) desempenham papel fundamental na manutenção da homeostase corporal e no desenvolvimento de doenças, incluindo doença psiquiátrica. Foi demonstrado que as alterações na função do SNC ocasionadas por uma variedade de estressores influenciam tanto o sistema imune como as doenças que o envolvem. Além disso, muitas das vias de hormônios e neurotransmissores relevantes que intermedeiam esses efeitos foram elucidadas. De bastante interesse é a quantidade considerável de dados demonstrando que as citocinas, que derivam das células do sistema imune e da micróglia, têm efeitos profundos sobre o SNC. O papel relativo das citocinas e de suas vias sinalizadoras nas várias doenças psiquiátricas é uma área de investigação ativa, como é o papel das doenças infecciosas e autoimunes na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. Em conjunto, esses achados esclarecem a importância dos esforços interdisciplinares envolvendo as neurociências e a imunologia para obter novos insights na etiologia dos transtornos psiquiátricos.

**VISÃO GERAL DO SISTEMA IMUNE** O sistema imune tem a capacidade de proteger o corpo da invasão de patógenos estranhos, como vírus, bactérias, fungos e parasitas. Além disso, esse sistema pode detectar e eliminar células que foram transformadas neoplasticamente. Essas funções são realizadas por meio de receptores muito específicos em células imunes para as moléculas derivadas de organismos invasores e uma rede de comunicação intercelular rica que envolve interações diretas célula-para-célula e sinalização entre células do sistema imune por fatores solúveis chamados citocinas. A dependência absoluta do corpo do funcionamento eficiente do sistema imune é ilustrada pela taxa de sobrevivência de menos de 1 ano de bebês não tratados nascidos com doença de imunodeficiência combinada grave e pelas infecções oportunistas devastadoras e cânceres que surgem durante a síndrome de imunodeficiência adquirida (aids) não tratada.

**CONDICIONAMENTO COMPORTAMENTAL** A demonstração de que processos de aprendizagem são capazes de influenciar a função imunológica é um exemplo das interações entre o sistema imune e o sistema nervoso. Vários paradigmas clássicos de condicionamento foram associados com supressão ou reforço da resposta imune em vários modelos experimentais. O condicionamento da reatividade imunológica fornece novas evidências de que o SNC pode ter efeitos imunomoduladores significativos. Algumas das primeiras evidências do condicionamento imunológico foram derivadas da observação fortuita de que animais passando por extinção em um paradigma de aversão a sabor com ciclofosfamida, um agente imunossupressor, tiveram mortalidade inesperada. Nesse paradigma de aversão a sabor, os animais foram expostos simultaneamente a uma solução oral de sacarina (o estímulo condicionado) e a uma injeção intraperitoneal de ciclofosfamida (estímulo não condicionado). Visto que vivenciaram considerável desconforto físico pela injeção de ciclofosfamida, por intermédio do processo de condicionamento, os animais começaram a associar os efeitos desfavoráveis da ciclofosfamida com o gosto da solução oral de sacarina. Se tivessem que escolher, evitavam a solução de sacarina (aversão a sabor). A esquila condicionada pode ser eliminada ou extinguida se a sacarina for repetidamente apresentada na ausência de ciclofosfamida. Entretanto, foi observado que animais passando por extinção de aversão a sabor induzida por ciclofosfamida morreram de forma inesperada, levando à especulação de que a solução oral de sacarina tinha uma associação condicionada específica com os efeitos imunos supressores da ciclofosfamida. A exposição repetida à imunossupressão condicionada associada com sacarina durante a extinção poderia explicar a morte inesperada dos animais. Para testar a hipótese, os pesquisadores condicionaram os animais com sacarina (estímulo condicionado) e ciclofosfamida peritoneal (estímulo condicionado não condicionado) e, então, os imunizaram com hemácias de ovelhas. Em diferentes momentos após a imunização, os animais condicionados foram expostos novamente a sacarina (estímulo condicionado) e examinados. Eles exibiram diminuição significativa na média de títulos de anticorpos às hemácias de ovelhas quando comparados com animais-

controle. Portanto, as evidências de mostraram que a imunossupressão da imunidade humoral estava ocorrendo em resposta apenas ao estímulo de sacarina.

### ESTRESSE E RESPOSTA IMUNOLÓGICA

O interesse nos efeitos do estresse sobre o sistema imune nasceu de uma série de estudos com animais e humanos sugerindo que estímulos estressantes possam influenciar o desenvolvimento de transtornos relacionados ao sistema imune. Embora o estresse tenha sido historicamente associado com supressão da função imune, dados recentes indicam que tal conclusão é simplista demais ante a complexidade da resposta imune dos mamíferos à perturbação ambiental e que o estresse também pode ativar certos aspectos do sistema imune, em particular a resposta imune inata. Experimentos conduzidos com animais de laboratório no fim da década de 1950 e início da década de 1960 indicaram que uma ampla gama de estressores – incluindo isolamento, rotação, superpopulação, exposição a um predador e choque elétrico – aumentava a morbidade e a mortalidade em resposta a vários tipos de tumores e doenças infecciosas causadas por vírus e parasitas. Entretanto, à medida que as pesquisas progrediam, ficava cada vez mais evidente que “estresse” é um conceito muito diverso e matizado para ter efeitos singulares sobre a imunidade e que, na verdade, esses efeitos dependem de inúmeros fatores. O principal deles é se um estressor é agudo ou crônico. Outras variáveis fundamentais incluem gravidade e tipo de estressor, bem como o momento da aplicação do estressor e o tipo de tumor ou agente infeccioso investigado. Por exemplo, camundongos submetidos a choque de rede elétrica, 1 a 3 dias antes da infecção de células tumorais induzida pelo vírus do sarcoma murinho de Maloney, exibiram diminuição do tamanho e da incidência do tumor. Em contrapartida, aqueles expostos a choque elétrico 2 dias após a injeção de células tumorais exibiram aumento no tamanho e número de tumores. A relevância dos efeitos do estresse sobre desfechos de saúde relacionados ao sistema imune em humanos foi demonstrada em estudos que revelaram uma associação entre estresse crônico e aumento da suscetibilidade ao resfriado comum, redução de respostas de anticorpos a vacinação e cicatrização demorada. Além disso, o estresse, assim como a depressão, por seus efeitos na inflamação, foi associado com aumento da morbidade e da mortalidade em doenças

#### Ciências neurais

69 Doença cardiovascular

#### Insuficiência cardíaca associada com aumento da expressão de:

- IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8
- NF- $\kappa$ B ativado induz hipertrofia cardíaca

#### Citocinas aumentam a formação de placa e a irritabilidade cardíaca

#### Depressão

Expressão aumentada de:

- IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$

#### Proteínas da fase aguda (p. ex., CRP)

#### Quimiocinas

- Moléculas de adesão

#### Inflamação

#### HIV

Taxa mais rápida de CD4+ declínio de linfócitos

#### Diminuição da atividade das células assassinas naturais

#### Câncer

#### Diabetes

Aumento dos níveis de:

- IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$

#### NF- $\kappa$ B ativado associado com:

- Destruição de células- $\beta$

#### Resistência à insulina

Alterações induzidas por citocinas em NF- $\kappa$ B contribuem para crescimento celular anormal e resistência a quimioterapia

### FIGURA 1.6-1 Inflamação e doença.

IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; NF- $\kappa$ B, fator nuclear B; CRP, proteína C-reativa. (De Cowles MK, Miller AH. Stress cytokines and depressive illness. In: Squire LR, ed. The New Encyclopedia of Neuroscience. Academic Press; 2009:521, com permissão.)

infecciosas, tais como infecção por HIV, transtornos autoimunes, doenças neoplásicas e também diabetes e transtornos cardiovasculares, que estão cada vez mais sendo reconhecidos como doenças nas quais o sistema imune, em particular a inflamação, desempenha um papel fundamental (Fig. 1.6-1). Efeitos do estresse crônico Quando desafiados por uma doença clínica ou um estressor psicológico crônico, as interações complexas entre os sistemas imunológico e nervoso promovem uma constelação de mudanças comportamentais imunoinduzidas, alternativamente referidas como “síndrome de doença” ou “comportamento de doença”. Essas mudanças comportamentais incluem disforia, anedonia, fadiga, afastamento social, hiperalgesia, anorexia, padrões de sono-vigília alterados e disfunção cognitiva. Embora observada em resposta a infecção, a síndrome completa pode ser reproduzida em humanos e em animais de laboratório pela administração de citocinas imunes inatas. O bloqueio da

atividade das citocinas diminui ou previne o desenvolvimento de comportamento de doença em animais de laboratório, mesmo quando tal comportamento se desenvolve como resultado de estresse psicológico. A evidência de que a toxicidade comportamental induzida por citocina está relacionada a depressão maior vem, em parte, de estudos que mostram que em humanos e em animais de laboratório os anti depressivos são capazes de abolir ou atenuar o desenvolvimento de comportamento de doença em resposta à administração de citocina.

### RELEVÂNCIA DAS INTERAÇÕES ENTRE O SISTEMA IMUNE E O SNC PARA OS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

#### Depressão maior

O transtorno neuropsiquiátrico que foi mais bem caracterizado em termos da influência do cérebro no sistema imune e vice-versa é a depressão maior. Por muitos anos, a depressão maior foi vista como o exemplo quintessencial de como os transtornos relacionados ao estresse podem diminuir a imunocompetência. Mais recentemente, entretanto, ficou evidente que o estresse também ativa vias inflamatórias, mesmo enquanto suprime medidas de imunidade adquirida. Sem causar surpresa, estudos indicam agora que, além da imunossupressão, a depressão maior também é com frequência associada com ativação inflamatória. Pesquisas recentes mostrando que citocinas pró-inflamatórias são capazes de suprimir muitas das medidas imunológicas examinadas na depressão maior podem fornecer um mecanismo para explicar como a atividade inflamatória induzida por estresse pode dar origem à supressão relacionada à depressão de ensaios funcionais in vitro, tal como a proliferação de linfócitos.

#### Transtorno bipolar

Indivíduos com transtorno bipolar demonstram muitas das alterações imunes frequentemente observadas no contexto de depressão

#### 70 Compêndio de Psiquiatria

#### unipolar.

Diversos estudos observaram que pacientes bipolares, sobretudo quando maníacos, apresentam concentrações plasmáticas aumentadas de citocinas inflamatórias. Outros estudos indicam que os tratamentos para mania, como o lítio, diminuem as concentrações plasmáticas de inúmeras citocinas. De interesse é que a literatura disponível parece sugerir que pacientes na fase maníaca do transtorno possam ser mais propensos do que aqueles deprimidos a demonstrar aumento de marcadores inflamatórios. Não deveria ser surpreendente que a mania – que parece ser o oposto fenomenológico da depressão – estivesse associada com aumento da inflamação, visto que também há relatos de que mania e depressão apresentam anormalidades neuroendócrinas e autônomas idênticas, como a não supressão de dexametasona e aumento da atividade simpática, os quais seria de se esperar que promovessem a atividade inflamatória.

#### Esquizofrenia

Tem havido um crescente interesse na ideia de que agentes infecciosos, em particular os vírus, possam estar na base de pelo menos alguns casos de esquizofrenia. Embora seja bem estabelecido que a encefalite viral pode se apresentar clinicamente como psicose, o foco principal da “hipótese viral” para esquizofrenia tem sido sobre infecções durante o neurodesenvolvimento, dada sua congruência com o consenso atual de que insultos no período pré-natal ou logo após o nascimento estão envolvidos na causalidade do transtorno. Várias linhas de evidência sugerem que as infecções virais durante o desenvolvimento do SNC possam estar envolvidas na patogênese desse transtorno. Os dados incluem: (1) excesso de nascimentos de pacientes no fim do inverno e no início da primavera, sugerindo possível exposição a infecção viral no útero durante o pico de doenças virais do outono e do inverno, (2) associação entre exposição a epidemia viral no útero e desenvolvimento posterior de esquizofrenia, (3) uma prevalência mais alta de esquizofrenia em áreas urbanas densamente povoadas, com condições que conduzem de modo especial à transmissão de patógenos virais, e (4) estudos soropidemiológicos indicando uma taxa de infecção mais alta para certos vírus em pacientes com esquizofrenia ou em suas mães. Ainda, a esquizofrenia tem sido associada com índices de ativação imunológica, incluindo elevações nas citocinas. Ainda que esses achados imunológicos em pacientes com esquizofrenia possam indicar evidência de ativação do sistema imune secundária à infecção, deve-se observar que eles também poderiam indicar o envolvimento de um processo

autoimune no transtorno. Apesar da grande quantidade de estudos que indicam anormalidades na imunidade celular e humoral na esquizofrenia, os dados não têm sido uniformes ou conclusivos, e existe uma necessidade de mais estudos para explicar as variáveis confundidoras, como condição de medicação e uso de tabaco. Além disso, as tentativas de isolar agentes infecciosos do tecido cerebral de pessoas com o transtorno ou de detectar ácidos nucleicos virais no SNC ou no sangue periférico de pacientes com esquizofrenia têm, de modo geral, produzido resultados negativos. Tendo em vista a proposição de que as anormalidades neuronais iniciais na esquizofrenia surgem durante o neurodesenvolvimento, uma infecção viral perinatal poderia insidiosamente interromper o desenvolvimento e, então, ser eliminada pelo sistema imune antes do diagnóstico clínico. Em tal cenário, fatores do hospedeiro, como as citocinas, poderiam ser responsáveis por causar a anormalidade do desenvolvimento interagindo com fatores de crescimento ou moléculas de adesão. Modelos animais recentes identificaram que a ativação imunológica materna com resultante produção de interleucina 6 (IL-6) afeta de maneira crucial as mudanças comportamentais e transcricionais na prole. As mudanças comportamentais, incluindo os déficits na inibição do pré-pulso e na inibição latente, são congruentes com anormalidades comportamentais em modelos animais tanto de esquizofrenia como de autismo. Vários desses modelos usando os vírus da influenza, da doença de Borna ou da coreo meningite linfocítica em roedores demonstraram que infecções virais pré e pós-natal podem levar a alterações neuroanatômicas ou comportamentais que lembram um pouco a esquizofrenia em humanos. Como já mencionado, os estudos epidemiológicos também apoiam a ligação entre infecção com um vírus teratogênico e o desenvolvimento posterior de transtornos psicóticos. Foram observadas associações entre infecção materna com rubéola ou influenza durante a gestação e a ocorrência de um transtorno do espectro da esquizofrenia na prole. De maneira semelhante, anticorpos maternos ao vírus do herpes simples que se desenvolvem durante a gravidez estão correlacionados com aumento das taxas de psicose durante a vida adulta da prole. Retrovírus não HIV também poderiam ter um papel na patogênese da esquizofrenia. Os retrovírus se integram ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e podem interromper a função de genes adjacentes. Ademais, os genomas de todos os humanos contêm sequências de "retrovírus endógenos" que retêm a capacidade de alterar a regulação transcricional dos genes do hospedeiro. Se os genes que controlam o desenvolvimento ou a função do cérebro sofrerem uma interrupção transcricional por efeitos retrovirais, isso poderia levar a uma cascata de anormalidades bioquímicas, dando origem, em algum momento, à esquizofrenia.

**Autismo** Embora possa ser levantada uma tese convincente de um componente imunológico significativo no autismo, a relação entre anormalidades imunológicas e os sintomas neurocomportamentais da doença permanece controversa. A alegação de que esse transtorno é desencadeado por vacinas da infância não foi fundamentada por estudos epidemiológicos recentes, e as terapias para autismo baseadas no sistema imune não têm-se mostrado eficazes. Portanto, mesmo que seja tentador especular a respeito de que o sistema imune detém uma pista para uma cura do autismo, hoje não existem dados suficientes para determinar se anomalias imunológicas causam autismo, são causadas pelo autismo ou são apenas acidentalmente associadas com a doença.

**Doença de Alzheimer** Ainda que esta não seja considerada uma doença essencialmente inflamatória, evidências indicam que o sistema imune pode contribuir para sua patogenia. A descoberta de que placas de amiloide estão associadas com proteínas de fase aguda, como as proteínas do complemento e a proteína C-reativa, sugere a possibilidade de uma resposta imune contínua. A ideia de que processos inflamatórios estão envolvidos na doença de Alzheimer foi apoiada por estudos recentes que mostraram que a utilização de longo prazo de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) se relaciona negativamente ao desenvolvimento da doença.

**HIV/aids** A aids é uma doença imunológica associada a uma variedade de manifestações neurológicas, incluindo demência. A encefalite por



HIV resulta em anormalidades sinápticas e perda de neurônios no sistema límbico, nos gânglios da base e no neocórtex. Esclerose múltipla A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, caracterizada por lesões inflamatórias disseminadas na substância branca. Foi feito considerável progresso na elucidação da imunopatologia. Ciências neurais 71 da destruição da mielina que ocorre na EM e no modelo animal da doença, a encefalomielite alérgica experimental. Embora o passo inicial para a formação das lesões não tenha sido determinado, o rompimento da barreira hematoencefálica e a infiltração de células T, células B, células plasmáticas e macrófagos parecem estar associados com a formação de lesões. Outros transtornos Concluindo, há várias condições nas quais as interações neuroimunes são suspeitadas, mas não bem documentadas. A síndrome da fadiga crônica é uma doença com etiologia e patogenia controversas. Além da fadiga persistente, os sintomas frequentemente incluem depressão e distúrbios do sono. Testes da função imunológica em contramarcha indicam tanto de ativação quanto de imunossupressão. Avaliações neuroendócrinas indicam que pacientes com essa síndrome podem ter hipocortisolemia, devido à ativação comprometida do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal. Embora uma infecção viral aguda quase sempre preceda o início da síndrome, nenhum agente infeccioso foi responsabilizado por causá-la. Em contraste, a doença de Lyme, em que as perturbações do sono e a depressão são comuns, é claramente decorrente da infecção pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, conduzido por carrapatos, que pode invadir o SNC e causar encefalite e sintomas neurológicos. Essa condição é notável porque parece produzir uma série de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade, irritabilidade, obsessões, compulsões, alucinações e déficits cognitivos. A imunopatologia do SNC pode estar envolvida, visto que os sintomas podem persistir ou reaparecer mesmo após um curso prolongado de tratamento com antibióticos, e com frequência é difícil isolar o espiroqueta do cérebro. A síndrome da Guerra do Golfo é uma condição controversa com manifestações inflamatórias e neuropsiquiátricas. Ela tem sido atribuída, com variações, a estresse de combate, armas químicas (p. ex., inibidores da colinesterase), infecções e vacinas. Dado o impacto do estresse na neuroquímica e nas respostas imunológicas, esses mecanismos patogênicos não são mutuamente excludentes. IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS A natureza bidirecional das interações entre o SNC e o sistema imune sugere a possibilidade terapêutica de que agentes conhecidos por alterar de forma positiva a atividade do sistema de estresse beneficiem o funcionamento imunológico e, inversamente, de que os agentes que modulam o funcionamento imunológico possam ser de potencial benefício no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, em especial no contexto de doença clínica. Há evidências crescentes apoiando ambas as hipóteses. Antidepressivos e o sistema imune Dados recentes indicam que, em animais e em humanos, os antidepressivos atenuam ou anulam os sintomas comportamentais induzidos por exposição a citocina inflamatória. Por exemplo, o pré-tratamento de ratos com imipramina ou fluoxetina (um antidepressivo tricíclico e um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, respectivamente) por cinco semanas antes da administração da endotoxina atenuou de maneira significativa as reduções induzidas pela endotoxina na preferência por sacarina (em geral aceita como uma medida para anedonia), bem como a perda de peso, a anorexia e a diminuição do comportamento exploratório, locomotor e social. De maneira semelhante, vários estudos com humanos sugerem que os antidepressivos possam melhorar as alterações do humor no contexto de tratamentos crônicos de citocina, sobretudo se administrados profilaticamente antes da exposição à citocina. Por exemplo, o inibidor seletivo da recaptação de serotonina paroxetina diminuiu bastante o desenvolvimento de depressão maior em pacientes recebendo altas doses de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) para melanoma maligno. Intervenções comportamentais e imunidade Há muito se sabe que fatores psicossociais podem mitigar ou piorar os efeitos do estresse, não apenas no funcionamento imunológico, mas também nos desfechos de longo prazo de condições clínicas nas quais é reconhecido que o sistema imune tem um papel. Portanto, é

possível prever que as intervenções comportamentais que visam maximizar os fatores psicossociais protetores tenham um efeito benéfico em termos de mitigar o efeito do estresse sobre o funcionamento imune e talvez também de diminuir os problemas emocionais que surgem no contexto da desregulação do sistema imune. Dois fatores que têm sido repetidas vezes identificados como protetores contra alterações imunológicas induzidas por estresse são o apoio social e a capacidade de ver os estressores como estando, em alguma medida, sob o controle do indivíduo. Nesse sentido, um estudo recente que conduziu uma análise genômica ampla para avaliar a atividade da expressão gênica em indivíduos socialmente isolados versus não isolados verificou que o isolamento social estava ligado com aumento na ativação de uma série de vias pró-inflamatórias relacionadas a citocinas e redução na atividade das vias da citocina anti-inflamatória, bem como no receptor glicocorticoide, que desempenha um papel importante no controle neuroendócrino dos processos inflamatórios. De interesse é que os dois tipos de psicoterapia examinados com mais frequência em doenças associadas com desregulação imunológica são a terapia de grupo, que proporciona apoio social, e a terapia cognitivo-comportamental, que fornece técnicas de reestruturação cognitiva visando aumentar o senso de atividade (e consequentemente de controle) da pessoa.

REFERÊNCIAS

Bajramovic J. Regulation of innate immune responses in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10:4. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011;130(2):226. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:409. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon- $\alpha$  effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry*. 2010;15:535. Raison CL, Cowles MK, Miller AH. Immune system and central nervous system interactions. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:175. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1164. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K, Müller UJ, Westphal S, Drexhage HA, Bogerts B. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: A chicken–egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:287–294. Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2010;120(5):1368. Yousef S, Planas R, Chakraborty K, Hoffmeister-Ullrich S, Binder TM, Eiermann TH, Martin R, Sospedra M. TCR bias and HLA cross-restriction are strategies of human brain-infiltrating JC virus-specific CD4<sup>+</sup> T cells during viral infection. *J Immunol*. 2012;189(7):3618.

72 Compêndio de Psiquiatria 1.7 Neurogenética A partir da redescoberta dos conceitos básicos de Gregor Mendel na virada do século XX, o campo da genética amadureceu para se tornar um pilar essencial não apenas para as ciências biológicas, mas para toda a medicina. A descoberta da estrutura básica e das propriedades do ácido desoxirribonucleico (DNA), na metade do século, levou a uma aceleração exponencial em nossa compreensão de todos os aspectos das ciências da vida, incluindo a decifração da sequência completa do genoma humano e de muitas outras espécies. Bases de dados massivas dessas sequências estabelecem agora aos biólogos do século XXI a tarefa de decodificar a importância funcional de toda essa informação. Em particular, a atenção se voltou para determinar como as variações de sequências contribuem para a variação fenotípica entre as espécies e entre os indivíduos de uma espécie; espera-se que, em humanos, essa descoberta sobre a relação entre genótipos e fenótipos revolucione nosso entendimento de por que e como alguns indivíduos e não outros, desenvolvem doenças comuns. Essa esperança é sobre tudo forte para a psiquiatria, uma vez que nosso conhecimento dos

mecanismos patogênicos das doenças psiquiátricas ainda é escasso. Estratégia de mapeamento genético

**Análise de ligação** Análise da linhagem Os estudos de mapeamento genético visam identificar os genes implicados nas doenças hereditárias, com base em sua localização no cromossomo. Esses estudos são realizados pela investigação de indivíduos afetados e suas famílias por meio de duas abordagens, ligação e associação (Fig. 1.7-1). Nos dias atuais, é simples elaborar o mapa genético de traços mendelianos (traços para os quais um gene específico em um determinado local é tão necessário quanto suficiente para causar o traço). As doenças psiquiátricas, entretanto, não seguem padrões de herança mendeliana simples; antes, são exemplos de traços etiologicamente complexos. A complexidade etiológica pode se dever a muitos fatores, incluindo penetrância incompleta (expressão do fenótipo em apenas alguns dos indivíduos portadores do genótipo relacionado à doença), a presença de fenocópias (formas da doença que não são causadas por fatores genéticos), heterogeneidade de locus (genes diferentes associados com a mesma doença em diferentes famílias ou populações) ou herança poligênica (risco para aumentos da doença apenas se variantes de suscetibilidade em múltiplos genes agirem em conjunto). O mapeamento de um transtorno complexo envolve diversos passos, incluindo definição do fenótipo a ser estudado, estudos epidemiológicos para determinar a evidência de transmissão genética desse fenótipo, escolha de uma Associação genômica ampla

**Análise do par de irmãos afetados** Indivíduos de estudo Família multigeracional com muitos indivíduos afetados Dois ou mais irmãos afetados Controle de caso Trios familiares Indivíduos afetados e controles não afetados comparáveis amostrados da população Indivíduos e pais afetados Ideia básica Identifica marcadores genéticos que cosegregam com o fenótipo da doença Identifica regiões cromossômicas compartilhadas por irmãos concordantes para a doença Testes para associação estatística de alelos e doenças em casos versus controles Testes para associação usando cromossomo parental não transmitido como controle

1) Pode detectar variantes comuns de efeito pequeno 2) Não requer coleta de dados familiares Pontos fortes

1) Pode detectar variantes raras de efeito grande 2) Ganha poder pela incorporação de informações sobre as relações familiares inseridas no modelo

1) Robusto para diferenças na composição genética da população de estudo 2) Mais fácil para coletar amostras clínicas, comparado com linhagens especiais 3) Permite a incorporação de dados ambientais

1) Pode detectar variantes comuns de efeito pequeno 2) Robusto para problemas de estratificação populacional Limitações

1) Poder limitado para identificar variantes comuns de efeito pequeno 2) Dispendiosa

1) Poder limitado para identificar variantes comuns de efeito pequeno 1) Aumento da taxa de falso-positivo na presença de estratificação populacional 2) Requer tamanhos de amostra grandes

1) Cerca de dois terços mais poderoso do que os modelos de controle de caso 2) Difícil de coletar amostras para doenças de início tardio

**FIGURA 1.7-1 Comparação de estratégias de mapeamento genético.** As abordagens desse mapeamento podem ser divididas naquelas embasadas na análise de ligação e aquelas que se baseiam na análise de associação. Os estudos de ligação podem ser categorizados, ainda, como focados na investigação das linhagens ou focados na investigação de pares de irmãos. Os estudos de associação podem ser categorizados como baseados em controle de caso ou na família. São mostrados alguns dos aspectos fundamentais, bem como as vantagens e desvantagens das diferentes abordagens. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:321.)

**Ciências neurais** 73 população de estudo informativa e determinação das abordagens experimentais e estatísticas apropriadas.

**ABORDAGENS EPIDEMIOLÓGICAS GENÉTICAS** As investigações epidemiológicas genéticas fornecem evidências quantitativas em relação ao grau com que um determinado traço se agrega em famílias e, além disso, podem sugerir em que grau tal agregação reflete uma contribuição genética para a etiologia do traço. Os estudos de família comparam a agregação da doença entre os parentes de indivíduos afetados,

comparados com amostras de controle. Visto que não diferenciam entre contribuições genéticas e ambientais para tal agregação familiar, esses estudos fornecem ape nas evidências indiretas em relação à hereditariedade de um traço. Com frequência, medem o risco relativo ( ), definido como a taxa de ocorrência de uma doença entre categorias especificadas de parentes de um indivíduo afetado dividida pela taxa de ocorrência da doença na população em geral. Um risco relativo de  $>1$  sugere uma etiologia genética, e a magnitude da medida dá uma estimativa da contribuição genética para a doença. Os riscos relativos podem ser calculados para pares de irmãos, pares de pais-filhos e vários outros tipos de relações familiares. Vários estudos de família foram realizados para muitos dos principais transtornos psiquiátricos, incluindo depressão maior, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Embora esses estudos tenham consistentemente relatado agregação familiar para todos esses transtornos, o grau dessa agregação tem variado de modo substancial entre os estudos, refletindo, em grande medida, diferenças na definição do fenótipo e em como as amostras de estudo foram determinadas e avaliadas. Os estudos de gêmeos examinam as taxas de concordância de um determinado transtorno (a porcentagem de pares de gêmeos em que ambos os gêmeos têm o transtorno) em gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ). Para um transtorno estritamente determinado por fatores genéticos, a taxa de concordância deve ser de 100% em pares de gêmeos MZ (que compartilham 100% de seu material genético) e de 25 ou 50% em pares de gêmeos DZ (que não são mais estreitamente relacionados do que quaisquer irmãos), dependendo se a doença é recessiva ou dominante, nessa ordem. Para um transtorno no qual os fatores genéticos desempenham um papel na causação da doença, mas não são sua causa exclusiva, as taxas de concordância devem ser maiores para os gêmeos MZ do que para os DZ. Quanto mais alto o grau de concordância dos gêmeos MZ, maior a hereditariedade do traço ou a evidência de uma contribuição genética para o risco de doença. Quando fatores genéticos não têm um papel, as taxas de concordância não devem diferir entre os pares de gêmeos, sob a suposição simplificadora que o ambiente para os pares MZ não é mais semelhante do que para os DZ. Os vários estudos de gêmeos que foram conduzidos para traços como autismo, transtorno bipolar e esquizofrenia sugeriram de modo consistente alta hereditariedade e, portanto, estimularam os esforços para mapear geneticamente loci para cada uma dessas condições. Entretanto, diferentes estudos de gêmeos podem gerar estimativas pontuais variáveis para a hereditariedade de qualquer transtorno. Por isso, ao avaliar os resultados de estudos de gêmeos, é importante investigar como o fenótipo foi determinado, porque, como nos estudos de família, as diferentes estimativas de hereditariedade se devem provavelmente a diferenças no modo de avaliar e definir os fenótipos. Por exemplo, os primeiros estudos de gêmeos em relação a transtornos psiquiátricos quase sempre se baseavam, para os seus fenótipos, em entrevistas não estruturadas realizadas por um único médico. Em contrapartida, os estudos modernos costumam utilizar avaliações padronizadas e revisão do material diagnóstico por um painel de médicos especialistas. De forma semelhante, parte da aparente variação na hereditariedade entre diferentes estudos de gêmeos pode ser atribuída ao fato de que alguns estudos empregam definições estreitas de afecção para um determinado fenótipo, enquanto outros utilizam definições de fenótipo mais amplas (p. ex., considerando que um dos gêmeos com transtorno depressivo maior é fenotipicamente concordante com um co-gêmeo diagnosticado com transtorno bipolar). Devido a essas diferenças na abordagem, em geral é prudente considerar que essas investigações fornecem uma estimativa aproximada da contribuição genética para a variabilidade do traço. Contudo, mesmo tais estimativas são úteis para decidir quais traços têm mais probabilidade de ser mapeados.

### CONCEITOS BÁSICOS DO MAPEAMENTO GENÉTICO

**Recombinação e ligação** Uma vez que os estudos epidemiológicos genéticos de fenótipos em particular sugeriram que esses fenótipos são hereditários, estudos de mapeamento genético são conduzidos para identificar as variantes genéticas

específicas que contribuem para o risco do transtorno. Todos os métodos de mapeamento genético visam identificar variantes associadas à doença com base em sua posição no cromossomo e no princípio da ligação gênica. Todas as células contêm duas cópias de cada cromossomo (chamados de homólogos), um herdado da mãe e, o outro, do pai. Durante a meiose, os homólogos parentais permutam-se (cross over) ou recombinam-se, criando novos cromossomos únicos que são, então, passados para a descendência. Os genes fisicamente próximos uns dos outros em um cromossomo são ligados do ponto de vista genético, e aqueles que estão mais afastados ou em cromossomos diferentes são geneticamente desligados. Os genes desligados se recombinam de forma aleatória (i.e., há 50% de chance de recombinação em cada meiose). Os loci genéticos que são ligados se recombinam com menos frequência do que o esperado por segregação randômica, com o grau de recombinação proporcional à distância física entre eles. O princípio da ligação está na base do uso de marcadores genéticos, segmentos de DNA de localização cromossômica conhecida que contêm variações ou polimorfismos (descrito em mais detalhes posteriormente). As estratégias para mapear genes de doença são baseadas na identificação de alelos de marcadores genéticos compartilhados – em maior grau do que o esperado pelo acaso – por indivíduos afetados. Presume-se que esse compartilhamento reflita a ligação entre um locus de doença e um locus de marcador, ou seja, os alelos em ambos os loci são herdados “idênticos por descendência” (IBD), de um ancestral comum, e, além disso, que essa ligação indique o sítio cromossômico do locus da doença. A evidência para a ligação entre dois loci depende da frequência de recombinação entre eles. Essa frequência é medida pela fração de recombinação ( $\theta$ ) e é igual à distância genética entre os dois loci (1% de recombinação é igual a 1 centimorgan [cM] na distância genética e, em média, cobre uma distância física de aproximadamente 1 megabase [Mb] de DNA). Uma fração de recombinação de 0,5 ou 50% indica que dois loci não estão ligados, mas que estão segregando de forma independente. Um escore LOD (logaritmo de chances) é calculado para determinar a probabilidade de que dois loci estejam ligados em qualquer distância genética particular. O escore LOD é calculado pela divisão da probabilidade de obter os dados se os loci estiverem ligados em uma determinada fração de recombinação pela probabilidade de obtê-los se os loci estiverem desligados ( $\theta = 0,5$ ). Esse passo determina uma razão de chances, e o log (base 10) dessa razão de chances é o escore LOD. Um escore LOD pode ser obtido para vários valores da fração de recombinação, de  $\theta = 0$  (completamente ligado) a  $\theta = 0,5$  (desligado). O valor de  $\theta$  que dá o maior escore LOD é considerado a melhor estimativa da fração de recombinação entre o locus da doença e o locus do marcador. Essa fração pode, então, ser convertida em uma distância no mapa genético entre os dois loci.

**Desequilíbrio de ligação** O desequilíbrio de ligação (DL) é um fenômeno usado para avaliar a distância genética entre loci em populações em vez de famílias. Quando alelos em dois loci ocorrem juntos na população com mais frequência do que seria esperado dadas as frequências alélicas nos dois loci, diz-se que esses alelos estão em DL. Quando forte DL é observado entre dois loci, em geral isso indica que ambos estão localizados fisicamente muito próximos um do outro em um determinado cromossomo, o que é útil para mapear loci de suscetibilidade a doença porque um locus pode ser usado para prever a presença de outro locus. Essa previsibilidade é importante porque as estratégias atuais de mapeamento genético são capazes de amostrar apenas um subgrupo dos 10 milhões de polimorfismos humanos comuns. Devido à existência do DL, podem-se usar dados de um subgrupo de polimorfismos genotipados para inferir genótipos em loci próximos. Agrupamentos de alelos que estão em DL e são herdados como uma única unidade são denominados haplótipos. Portanto, o mapeamento do DL “consolida” a informação genômica identificando haplótipos em populações que podem, então, ser usados para inferir compartilhamento de alelos IBD entre indivíduos sem parentesco. Existem vários métodos para medir o grau de DL. Uma das medidas mais utilizadas é  $r^2$ , uma medida da diferença

entre probabilidades de haplótipos observadas e esperadas. Diferentemente de  $D'$ , outra medida de DL muito utilizada, os valores de  $r^2$  não dependem das frequências de alelos dos loci que estão sendo avaliados. Um valor de  $r^2$  grande indica que a frequência de associação observada entre dois alelos é maior do que a esperada pelo acaso; ou seja, os alelos estão em DL. Estudos de DL têm sido tradicionalmente utilizados para complementar as análises de linhagem tradicionais, por exemplo, para se concentrar em um locus que foi mapeado por análise de ligação. Entretanto, a análise de associação baseada no DL tornou-se o método de escolha para análises genômicas amplas, em particular para doenças nas quais os estudos de ligação tradicionais não foram bem-sucedidos. Esses estudos têm uma grande vantagem sobre uma análise familiar tradicional: visto que os indivíduos afetados são escolhidos de uma população inteira, em vez de uma ou de algumas linhagens, o número de indivíduos em potencial é limitado apenas pelo tamanho da população e pela frequência da doença. Maximizar o número de possíveis indivíduos afetados que podem ser incluídos na análise é de extrema importância para transtornos em que a heterogeneidade genética ou a penetrância incompleta provavelmente seja um fator.

**Marcadores genéticos** Os estudos de mapeamento, sem levar em conta o tipo, estão subordinados à disponibilidade de marcadores genéticos. Os marcadores mais utilizados são os microssatélites (também chamados de repetições curtas em série [tandem] [STRs], ou polimorfismos de comprimento de sequência simples [SSLPs]), e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Os SSLPs são sequências de números variáveis de nucleotídeos repetidos de 2 a 4 pares de base de comprimento. Esses marcadores são altamente polimórficos, uma vez que o número de unidades repetidas em um determinado locus de STR varia de modo substancial entre os indivíduos. Os SNPs, como o nome sugere, são mudanças de uma única base em um nucleotídeo específico; são a forma mais comum de variação de sequência no genoma. Os SNPs são muito utilizados para estudos de mapeamento genético porque são distribuídos de maneira ampla em todo o genoma e porque podem ser avaliados de uma forma automática, de alto rendimento. Outros tipos de diversificação genética investigados para uso como marcadores genéticos incluem polimorfismos de pequenas inserções ou deleções, denominados indels, que costumam variar entre 1 e 30 pares de base, e variações no número de cópias (VNCs), que podem se referir a deleções ou duplicações. Pesquisas genômicas amplas recentes revelaram que VNCs são comuns e podem apresentar alterações em comprimento de alguns a vários milhões de pares de base. As VNCs podem contribuir para a recombinação e os rearranjos cromossômicos, desempenhando, desse modo, um papel importante na geração da diversidade genética. Além disso, visto que muitas dessas variantes são consideráveis, postula-se que elas possam influenciar significativamente a expressão de genes que envolvem ou são adjacentes à variante.

**ESTRATÉGIAS DE MAPEAMENTO** As variantes genéticas que contribuem para a suscetibilidade a doenças podem ser categorizadas grosso modo como altamente penetrantes e de baixa penetrância. As variantes de alta penetrância têm, por definição, um efeito grande sobre o fenótipo, e, portanto, a identificação dessas variantes em geral fornece insights fundamentais sobre a patobiologia. Uma vez que indivíduos portadores de variantes de alta penetrância têm grande probabilidade de expressar um fenótipo da doença, essas variantes tendem a ser raras e a se segregar em famílias e costumam ser mapeadas com mais consistência usando abordagens baseadas na linhagem (ver Fig. 1.7-1). Em contraste, variantes de baixa penetrância têm um efeito bastante fraco sobre o fenótipo; logo, a identificação de variantes individuais de baixa penetrância pode, pelo menos no início, fornecer bem pouco conhecimento biológico novo. Entretanto, devido a seus efeitos pequenos, essas variantes são normalmente comuns na população, e, portanto, sua identificação pode aumentar nosso entendimento do risco de doença na população como um todo. Uma vez que não esperamos que essas variantes se segreguem de modo marcante com o fenótipo de doença em linhagens, os esforços para identificá-las se concentram em amostras da população. Análise de

linhagens Uma análise de linhagem, que é conduzida em famílias multigeracionais, consiste na exploração do genoma ou de uma porção dele com uma série de marcadores em uma ou mais linhagens afetadas, calculando um escore LOD em cada posição do marcador, e na identificação das regiões do cromossomo que mostram um desvio significativo do que seria esperado sob segregação independente. O principal objetivo da análise de linhagem é determinar se dois ou mais loci genéticos (i.e., um marcador genético de localização conhecida e os loci de doença desconhecidos) são cossegregantes em uma linhagem. Após a aplicação bem-sucedida da análise de linhagem para mapear transtornos mendelianos como a doença de Huntington, muitos pesquisadores adotaram essa estratégia para mapear genes de doença psiquiátrica com, no máximo, sucesso misto. No fim da década de 1980 e meados da década de 1990, vários estudos com base na linhagem relataram o mapeamento de loci de suscetibilidade para doença de Alzheimer, transtorno bipolar e esquizofrenia. Embora os achados de ligação para três loci de doença de Alzheimer tenham sido replicados com relativa rapidez, os achados relatados para transtorno bipolar e esquizofrenia acabaram por ser determinados como falso-positivos. Uma série de diferentes explicações foi dada para o fracasso das abordagens baseadas na linhagem em mapear loci psiquiátricos; todavia, a maioria dos pesquisadores reconhece agora que esses estudos, de modo geral, não tinham poder suficiente, considerando a aparente complexidade etiológica dos transtornos psiquiátricos. A análise de linhagem na psiquiatria voltou-se cada vez mais para uma aplicação com mais poder, ou seja, o mapeamento de loci de traços quantitativos (QTLs). Os QTLs são definidos como loci genéticos que contribuem para a variação nos traços continuamente variáveis (em oposição a traços categóricos, como os diagnósticos de doenças). Os QTLs são, via de regra, loci de efeito pequeno que apenas contribuem para uma porção da variação observada de um traço na população. Agora, em geral, é aceita a possibilidade de, mediante métodos analíticos desenvolvidos no fim da década de 1990, usar estudos de linhagem para mapear uma ampla variedade de traços quantitativos relevantes para o entendimento dos transtornos psiquiátricos. Vários desses estudos estão sendo realizados, normalmente com múltiplos fenótipos sendo avaliados em cada indivíduo na linhagem.

Análise de pares de irmãos A análise de pares de irmãos afetados (ASP) tornou-se amplamente utilizada durante a década de 1990 para o mapeamento genético de traços complexos, incluindo muitos transtornos psiquiátricos. Essa análise examina a frequência com que pares de irmãos concordantes para um traço compartilham uma determinada região do genoma, comparada com a frequência esperada sob segregação randômica. A análise de pares de irmãos baseia-se no fato de que irmãos compartilham cerca de 50% de seus genomas (IBD). Portanto, se um conjunto de pares de irmãos sem parentesco afetados com um determinado traço compartilham uma determinada área do genoma em uma frequência significativamente maior do que 50% (a proporção de compartilhamento esperada sob condições de segregação randômica), é provável que essa área do genoma esteja ligada ao traço em questão. Nesse método, os irmãos são genotipados, e as frequências na população e os genótipos parentais são utilizados para estimar a proporção de genes compartilhados IBD, em cada local, para cada par de irmãos. A análise de ligação, então, compara aqueles pares concordantes e discordantes para cada locus. Assim como os estudos de linhagem, os estudos ASP têm mais poder para localizar genes de efeito grande do que os de efeito pequeno. Essa limitação pode ser tratada, em parte, por um modelo em dois níveis que incorpora marcadores ou membros da família adicionais após um estudo de ligação inicial em irmãos afetados ou por um aumento da amostra. Geralmente é necessário menos esforço para identificar e avaliar mesmo conjuntos grandes de irmãos afetados do que identificar e avaliar todos os membros de linhagens estendidas, em particular quando os pesquisadores podem tirar proveito de repositórios de dados que incluam amostras e dados de fenótipos de pares de irmãos averiguados em múltiplos locais. Por exemplo, o U. S. National Institute of Mental

Health (NIMH) mantém esses repositórios para conjuntos consideráveis de pares de irmãos afetados com esquizofrenia, transtorno bipolar, autismo e doença de Alzheimer. Um outro benefício do modelo ASP é que ele permite a incorporação de informações epidemiológicas, possibilitando o exame simultâneo de interações ambientais e de gene-ambiente. Estudos de associação

Nos últimos anos, houve um crescimento da aceitação da noção de que os estudos de associação são mais poderosos do que os estudos de ligação para mapeamento dos loci de efeito relativamente pequeno que, acredita-se estejam na base de grande parte do risco para transtornos complexos. Enquanto os estudos de ligação tentam encontrar cossegregação de um marcador genético e um locus de doença em uma família ou em famílias, os estudos de associação examinam se um determinado alelo ocorre mais com frequência do que o esperado em indivíduos afetados em uma população. Como já foi observado neste capítulo, o mapeamento genético usando estudos de associação se baseia na ideia de que certos alelos em uma região cercada aproximadamente um gene de doença estarão em DL com o gene; ou seja, esses alelos serão carregados em indivíduos afetados mais frequentemente do que o esperado por segregação randômica, porque eles são herdados IBD. Existem duas abordagens comuns aos estudos de associação (ver Fig. 1.7-1), modelos de caso-controle e modelos baseados na família, que costumam investigar trios (mãe, pai e um filho afetado). Em um estudo de caso-controle, as frequências alélicas são comparadas entre um grupo de indivíduos afetados sem parentes e uma amostra-controle comparável. Esse modelo é, em geral, mais poderoso do que um modelo baseado em família, porque amostras grandes de casos e controles são mais fáceis de coletar do que trios e são menos caras, visto que requerem a genotipagem de menos indivíduos. As amostras de caso-controle podem ser o único modelo prático para traços com uma idade de início tardia (como a doença de Alzheimer) para os quais os pais dos indivíduos afetados normalmente não estão disponíveis. A principal desvantagem da abordagem de caso-controle é o problema potencial de estratificação populacional; se os casos e os controles não forem comparados de maneira adequada, podem exibir diferenças substanciais na frequência alélica, que refletem mais diferenças do que associações da população com a doença. Os estudos de associação com base na família visam melhorar o problema de estratificação populacional. Nesse modelo, os cromossomos não transmitidos (a cópia de cada cromossomo que não é passada de pai para filho) são usados como controles, e as diferenças entre frequências alélicas nos cromossomos transmitidos e não transmitidos são examinadas, eliminando o problema de estratificação, visto que o grupo de comparação é, por definição, geneticamente semelhante ao grupo de casos. Embora mais robustos para a estratificação populacional do que um estudo de caso-controle, os estudos com base na família são apenas cerca de dois terços mais poderosos usando o mesmo número de indivíduos afetados, conforme já foi observado. Até recentemente, não era prático conduzir estudos de associação fundamentados em todo o genoma, uma vez que havia bem poucos SNPs disponíveis. Portanto, os estudos de associação se focalizavam em testar um ou alguns marcadores em genes candidatos escolhidos com base em sua suposta função em relação a uma determinada doença. Há pouco tempo, porém, como resultado de esforços internacionais que identificaram milhões de SNPs distribuídos de forma bastante uniforme em todo o genoma e que desenvolveram tecnologias para genotipá-los a um custo relativamente baixo, os estudos de associação genômica ampla (GWA) são agora uma realidade. Esses estudos são muito promissores no sentido de identificar variantes comuns que contribuam para doenças comuns. Embora poucos estudos de GWA de transtornos psiquiátricos tenham sido completados, já relataram resultados extraordinários para traços complexos como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e diabetes tipo 2. Os estudos bem-sucedidos dessas doenças fizeram uso de amostras muito grandes (em alguns casos de até vários milhares de casos e controles), fornecendo apoio adicional para a hipótese de que os modelos de



estudo com poder insuficiente são, em grande parte, responsáveis pelos resultados até agora desanimadores das investigações genéticas psiquiátricas. 76

## Compêndio de Psiquiatria

### Considerações estatísticas

Os cientistas de outros campos de pesquisa biomédica com frequência se surpreendem com o nível aparentemente alto de evidências estatísticas que os geneticistas requerem para considerar significativo o resultado de um estudo de ligação ou associação. De modo mais simples, essa exigência pode ser pensada em termos da expectativa muito baixa de que quaisquer dois loci selecionados do genoma estejam já ligados ou associados com o outro. O esperado é que a probabilidade de que quaisquer dois determinados loci estejam ligados (i.e., a probabilidade de ligação a priori) seja de aproximadamente 1:50, com base no comprimento do genoma. Para compensar essa baixa probabilidade de ligação a priori e trazer a posterior de ligação a posteriori (ou global) para cerca de 1:20, que corresponde ao nível de significância em geral aceito de  $P = 0,05$ , uma probabilidade condicional de 1.000:1 de chances em favor da ligação é requerida, correspondendo ao limiar do escore LOD tradicionalmente aceito de 3. Isso costuma fornecer uma taxa de falso-positivo aceitável (Fig. 1.7-2), mas alguns achados de falso-positivos excederam mesmo esse limiar. Os geneticistas costumam supor que a expectativa de que quaisquer dois loci no genoma estejam associados é mesmo mais baixa do que a de estarem ligados, e normalmente um valor de  $P$  de menos do que cerca de  $10^{-7}$  é considerado uma indicação de “significância genômica ampla”. Esse padrão desconsidera essencialmente a probabilidade a priori que alguns investigadores atribuem a variantes em genes candidatos escolhidos com base em sua suposta relevância funcional para um determinado transtorno ou traço. Os estudos GWA estão agora reproduzindo associações com valores de  $P$  muito baixos para uma ampla variedade de traços complexos, embora a maioria das associações de genes candidatos (que em geral relatam como relevantes valores de  $P$  muito mais altos) ainda não tenha sido replicada. Portanto, é cada vez mais evidente que os níveis de significância genômica ampla são aplicados apropriadamente a todos os estudos iniciais de associação para um determinado traço.

100 10 Número esperado de falso-positivos

1	0,1	0,01	0
FIGURA 1.7-2	1	2	3
4	Escore LOD	5	10–1
10–2	10–3	10–4	10–5
1	2	3	4
Valor de $P$	Escore-Z	Número de falso-positivos esperados em uma	exploração genômica ampla para um determinado limiar de logaritmo de escore de probabilidade (LOD).

A linha sólida representa a expectativa de um mapa genético perfeito. Os símbolos representam os resultados para 100 pares de irmãos usando mapas genéticos com marcadores espaçados a cada 0,1 cM (círculos), a cada 1 cM (quadrados) e a cada 10 cM (triângulos). A linha pontilhada indica o nível de significância genômica ampla de 5%. (Cortesia do Dr. Eric Lander.)

## DEFININDO OS FENÓTIPOS PARA ESTUDOS DE MAPEAMENTO

Os resultados geralmente desanimadores dos estudos de mapeamento genético psiquiátrico focalizaram a atenção cada vez mais no problema de definir e avaliar fenótipos para tais estudos. A maioria dos estudos de mapeamento psiquiátrico até hoje esteve baseada em diagnósticos categóricos de doenças, exemplificado pelo esquema de classificação do Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). As críticas dessa abordagem têm base em dois argumentos. Primeiro, o diagnóstico de uma doença psiquiátrica depende da avaliação clínica subjetiva, um fato que ressalta a dificuldade em determinar os indivíduos que podem ser considerados definitivamente afetados por uma determinada doença. Segundo, mesmo quando um diagnóstico psiquiátrico pode ser estabelecido de forma inequívoca, o sistema com base em menus usado para a classificação psiquiátrica estabelece a possibilidade de que quaisquer dois indivíduos afetados por uma determinada doença exibam conjuntos de sintomas em grande parte não sobrepostos, provavelmente refletindo etiologias distintas. A preocupação de que a abordagem à fenotipagem baseada no diagnóstico possa representar um dos principais obstáculos ao mapeamento genético de fenótipos psiquiátricos tem despertado um interesse considerável em mapear traços hereditários conhecidos por demonstrar variações contínuas na população. As medidas contínuas que se postula

estarem relacionadas aos transtornos psiquiátricos incluem medidas bioquímicas (p. ex., níveis séricos ou do LCS de metabólitos de neurotransmissores ou de hormônios); medidas cognitivas; avaliações da personalidade; imagens cerebrais estruturais ou funcionais; marcadores biofísicos, como respostas a potenciais evocados; ou ensaios moleculares, como os perfis de expressão gênica. Os aspectos fundamentais das estratégias de fenotipagem categórica ou contínua são mostrados na Figura 1.7-3, e cada uma delas é discutida em mais detalhes a seguir.

**Fenótipos categóricos** Os fenótipos categóricos mais comumente utilizados na psiquiatria são os diagnósticos do DSM. Alguns estudos se concentram em um único diagnóstico do DSM, enquanto outros incluem indivíduos com uma gama de diagnósticos diferentes. A última abordagem costuma ser utilizada para transtornos que, segundo hipóteses, representam um único espectro de doença, tal como os transtornos do humor. Ao usar a abordagem categórica, é importante ser capaz de classificar os indivíduos o mais inequivocamente possível. Várias estratégias são usadas para alcançar esse objetivo. A primeira envolve decidir sobre os critérios diagnósticos apropriados para o estudo em questão e como esses critérios serão aplicados aos indivíduos que dele participam. Uma forma de padronizar os procedimentos utilizados para identificar e avaliar indivíduos de estudo em potencial é contar apenas com médicos experientes no processo de diagnóstico e treiná-los na administração dos instrumentos e dos critérios diagnósticos a serem empregados. Além disso, um procedimento de “melhor estimativa” e/ou um diagnóstico de consenso é utilizado com frequência. O processo de melhor estimativa envolve o uso de cada porção de informação disponível, incluindo registros médicos, entrevistas e vídeos, para chegar a um diagnóstico. Para um diagnóstico de consenso, dois ou mais médicos revisam independentemente o material e fazem um diagnóstico para cada indivíduo. Os diagnósticos são, então, comparados, e os indivíduos para os quais uma concordância não pôde ser alcançada não entram como “afetados” no estudo. Um estudo bem planejado faz uso de todas as informações disponíveis sobre a epidemiologia genética do transtorno para escolher uma amostra de indivíduos afetados para ser analisada.

Com Ciências neurais 77

**Estratégias de fenotipagem A. Traços categóricos** Transtorno bipolar Humor elevado Fuga de ideias Fala pressionada Esquizofrenia Alucinações Potencial de suicídio Delírios Insônia Irritabilidade Concentração prejudicada Discurso desorganizado Comportamento desorganizado Embotamento afetivo Avolição Depressão maior Humor deprimido Distúrbio do apetite Falta de energia Culpa/Inutilidade B. Traços contínuos Personalidade e temperamento busca de novidade evitação de dano dependência de recompensa persistência Padrões de expressão gênica Função neurocognitiva memória verbal memória visual atenção abstração Indivíduo afetado Neuroanatomia e fisiologia padrões EEG IRM estrutural IRMf Resposta farmacológica Fisiologia neuroendócrina metabólitos do LCS perfil de citocina níveis hormonais

**FIGURA 1.7-3** Dois esquemas alternativos para conceituar os fenótipos psiquiátricos. A. Os Traços Categóricos, como conceituados pelo Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5), representam uma abordagem aos transtornos psiquiátricos “baseada em menus.” Os indivíduos são avaliados por uma lista de verificação de sinais e sintomas que são, então, utilizados para categorizar o indivíduo como “afetado” de acordo com um diagnóstico específico. Nem todos os sintomas estão presentes nas amostras de indivíduos que recebem um diagnóstico do DSM em particular, e muitos desses sintomas cruzam fronteiras diagnósticas, como é ilustrado neste diagrama de Venn. É provável, pois, que os fenótipos do DSM representem categorias etiologicamente heterogêneas, e esse fato pode ajudar a explicar o progresso até agora limitado das investigações de mapeamento genético focadas nesses fenótipos. B. De maneira alternativa, no modelo de Traços Contínuos, a “afetação” pode ser conceituada em termos de uma expectativa de que um indivíduo irá demonstrar valores extremos em um conjunto de medidas contínuas que se correlacionam com psicopatologia e, portanto, hipoteticamente, estão na base do transtorno (como é ilustrado por exemplos de seis tipos diferentes de medidas

mostrados no hexágono). Essas medidas também podem estar associadas com componentes particulares de fenótipos categóricos, como aqueles retratados no diagrama de Venn na Figura 19-3A. A justificativa para usar medidas contínuas como os fenótipos para estudos de mapeamento genético é que eles são considerados etiologicamente mais simples e avaliados com mais segurança se comparados com os fenótipos categóricos. Além disso, o mapeamento desses traços combina informações de todos os membros da população de estudo (indivíduos afetados e não afetados, de modo igual), o que contribui consideravelmente para o poder. (De Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:325.) frequência, ocorre de um subgrupo de famílias carregar o transtorno no que parece ser um padrão mendeliano simples, enquanto o padrão de herança é menos claro para outras famílias ou grupos. Em um transtorno em que exista a probabilidade de múltiplos genes contribuindo para o fenótipo, faz sentido começar com uma amostra de estudo em que pode haver loci maiores. A redefinição do fenótipo da doença muitas vezes pode simplificar o processo de mapeamento identificando esses grupos ou famílias. Por exemplo, na busca por um defeito genético para a doença de Alzheimer, o processo teve um enorme avanço por limitar a população de estudo a indivíduos que tinham idade de início precoce (antes dos 65 anos); o traço de início precoce segregava de uma forma autossômica dominante. Outras maneiras de redefinir o fenótipo incluem enfocar fatores como origem étnica, idade de início, resposta ao tratamento, gravidade do sintoma ou a presença de transtornos comórbidos. Restringir o fenótipo usando as abordagens já discutidas pode aumentar as chances de encontrar um defeito genético em doenças complexas, mas também pode reduzir substancialmente o poder do estudo por limitar o número de indivíduos afetados disponíveis. Por essa razão, tem sido argumentado que, para alguns transtornos, ampliar o fenótipo é uma estratégia apropriada. A sugestão é que, para algumas doenças complexas, o fenótipo de interesse possa representar o extremo de um espectro e que, a fim de ter poder suficiente para mapear genes, outros fenótipos no espectro também devam ser incluídos. Por exemplo, os estudos de mapeamento de transtorno bipolar poderiam incluir como afetados indivíduos com transtorno depressivo maior, bem como os diagnosticados com transtorno bipolar. Embora as duas abordagens de limitação e de ampliação do fenótipo da doença possam parecer mutuamente excludentes, muitos grupos que estudam transtornos complexos incorporaram ambas as abordagens em seus modelos de estudo. Uma forma de fazê-lo é criar categorias diagnósticas estratificadas, variando de uma restrita a uma ampla, e testar para ligação gênica sob cada um desses esquemas. Alguns pesquisadores afirmam que, para doenças complexas que são parte de um espectro, essa estratégia diminui a taxa de falso-negativo, ou seja, de perder uma ligação existente devido a erro de especificação. Outros afirmam que usar vários modelos e escolher aquele que dá as pontuações mais altas aumenta muito as taxas de falso-positivo, ou seja, de identificar uma área de ligação onde não existe nenhuma. Um problema que 78 Compêndio de Psiquiatria existe claramente com o uso de múltiplas categorias diagnósticas é que, quanto mais modelos são usados (e, portanto, mais testes estatísticos são realizados), níveis de evidências cada vez mais rigorosos são requeridos para considerar um resultado significativo. Ainda que os fenótipos categóricos permaneçam o esteio dos estudos genéticos psiquiátricos, as limitações da nosologia do DSM como a base da genotipagem para estudos genéticos estão se tornando evidentes. As investigações genéticas estão se concentrando cada vez mais em traços que podem ser componentes de uma ou mais categorias diagnósticas do DSM. Por exemplo, há evidências crescentes de que a suscetibilidade genética à psicose, amplamente definida, contribui tanto para transtorno bipolar grave como para esquizofrenia, e uma série de abordagens investigativas está sendo empregada para tentar identificar genes que estejam na base dessa suscetibilidade e mesmo para explorar possíveis relações etiológicas entre transtornos psiquiátricos e não psiquiátricos. Por exemplo, modelos de bioinformática têm sido empregados para

investigar dados de registros médicos e têm descoberto correlações pareadas extensivas entre uma lista diversificada de transtornos psiquiátricos, transtornos neurológicos, transtornos autoimunes e doenças infecciosas. Eventualmente, os resultados desses experimentos ajustados ao modelo podem fornecer uma estrutura para planejar estudos de ligação e de associação mais poderosos que possam buscar alelos que contribuam para a suscetibilidade a múltiplos transtornos. Fenótipos contínuos Em vista das dificuldades vivenciadas no mapeamento genético de diagnósticos categóricos, os geneticistas neurocomportamentais estão cada vez mais focados na investigação de traços quantitativos que, segundo hipóteses, estão na base de um diagnóstico psiquiátrico particular e que podem ser mais simples de mapear geneticamente. A lógica subjacente aos esforços para mapear esses fenótipos alternativos, ou endofenótipos, é que os genes assim identificados podem fornecer indícios relativos às vias biológicas que são relevantes para entender um determinado transtorno. Vários aspectos caracterizam os endofenótipos úteis. Primeiro, eles devem ser independentes de estado; ou seja, não devem oscilar em razão do curso da doença ou do tratamento medicamentoso e devem demonstrar estabilidade teste-reteste adequada. Segundo, devem ser hereditários; isto é, deve haver evidência de que fatores genéticos são responsáveis por uma proporção substancial da variabilidade do traço na população. Terceiro, o endofenótipo deve estar correlacionado com a doença sob investigação; ou seja, valores diferentes da medida do traço são observados nos pacientes, comparados com indivíduos-controle sem parentesco. As medidas da estrutura e da função cerebrais estabelecem a maioria dos traços agora sob investigação como endofenótipos para transtornos psiquiátricos. Por exemplo, vários aspectos da morfometria cerebral (avaliada por imagem de ressonância magnética [IRM]) são altamente hereditários (na variação de 60 a 95%), incluindo volume total do cérebro, volume cerebelar, densidade das substâncias cinzenta e branca, volume da amígdala e do hipocampo e volume cortical regional. Vários estudos mostram que os aspectos estruturais do cérebro que estão correlacionados em amostras clínicas com transtornos como esquizofrenia ou transtorno bipolar também são anormais em parentes de indivíduos afetados. As medidas fisiológicas de atividade cerebral que têm sido empregadas como endofenótipos candidatos para transtornos psiquiátricos incluem os padrões eletroencefalográficos (EEG). Várias avaliações de “papel e lápis” foram empregadas para medir endofenótipos relacionados com função neurocognitiva e temperamento. Modelos animais Em contraste com os fenótipos categóricos, os endofenótipos podem estar mais diretamente relacionados aos fenótipos que podem ser avaliados em modelos animais. Os estudos de variações genéticas que afetam os ritmos circadianos fornecem um bom exemplo. As variações nos ritmos circadianos há muito foram reconhecidas como aspectos importantes dos transtornos do humor, e avaliações quantitativas dos padrões de atividade foram propostas como endofenótipos para esses transtornos. Inúmeros estudos em modelos animais demonstraram que os relógios biológicos geneticamente controlados determinam a atividade circadiana e que as variações em genes-relógio estão associadas com variações nessa atividade, das bactérias aos humanos. Os esforços de mapeamento genético na mosca-das-frutas, a partir do início da década de 1970, resultaram na identificação de pelo menos sete “genes-relógio”, começando com o período. Estudos subsequentes mostraram que os homólogos de vários desses genes têm papéis essenciais na regulação dos ritmos circadianos dos mamíferos. Estudos de mapeamento genético em camundongos também identificaram genes do ritmo circadiano anteriormente desconhecidos, a partir da descoberta e caracterização do relógio, no início da década de 1990. As descobertas genéticas não apenas explicaram as redes celulares e os circuitos neurofisiológicos responsáveis pelo controle dos ritmos circadianos em mamíferos como também produziram modelos animais que podem esclarecer a patobiologia de síndromes psiquiátricas como o transtorno bipolar. Por exemplo, camundongos portadores de uma mutação específica no relógio demonstram padrões

de atividade anormal, como hiperatividade e diminuição do sono, que são aparentemente modificados pela administração de lítio.

### PROGRESSO NA GENÉTICA DE TRANSTORNOS ESPECÍFICOS

De modo geral, o progresso na identificação de genes de suscetibilidade para transtornos psiquiátricos tem sido desanimador comparado com o observado para transtornos não psiquiátricos. A doença de Alzheimer representa a aplicação mais bem-sucedida das estratégias de mapeamento genético para transtornos neurocomportamentais complexos, e a seção sobre essa doença fornece um exemplo de como os estudos de ligação gênica contribuem para o entendimento da patogenia de um traço complexo. Uma seção resumida sobre autismo descreve as investigações genéticas de síndromes que têm aspectos de autismo, mas que têm padrões de herança relativamente simples, e discute como esses estudos têm proporcionado pontos de partida para investigações de transtornos do espectro autista mais complexos. Em síntese, a busca frustrante por achados genéticos inequívocos para transtorno bipolar e esquizofrenia é usada para ilustrar os desafios que estão motivando novas abordagens no campo da genética neurocomportamental.

### DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer fornece um exemplo excelente do poder da genética para elucidar a biologia complexa de um transtorno neuropsiquiátrico. Ela é uma forma bem-definida de demência, caracterizada por comprometimento progressivo da memória e do funcionamento intelectual. Os sinais e sintomas clínicos, embora característicos, não são limitados à doença de Alzheimer; eles também são encontrados em vários outros tipos de demência. Por essa razão, o diagnóstico de doença de Alzheimer só pode ser confirmado histopatologicamente na necropsia. A presença de placas senis (constituídas de um núcleo de fibrilas de  $\beta$ -amiloides cercado por neuritos distróficos), de emaranhados neurofibrilares ricos em tau e de angiopatia congoufílica no parênquima cerebral e nos vasos sanguíneos associados é patognomônica da doença de Alzheimer.

Ciências neurais 79 Foi observada uma idade de início variável para essa doença, variando dos 35 aos 95 anos. A taxa de concordância em pares de gêmeos MZ é de cerca de 50%, indicando uma contribuição genética moderadamente forte para o risco da doença. É evidente, agora, a partir de uma ampla variedade de estudos genéticos, que a doença de Alzheimer pode ser dividida em duas amplas categorias: formas familiares, que respondem por uma pequena minoria de casos da doença e são caracterizadas por início precoce e herança autossômica dominante com alta penetrância; e formas esporádicas, nas quais se postula que a contribuição genética seja semelhante à que caracteriza outras doenças neuropsiquiátricas comuns. A busca pela base genética da doença de Alzheimer familiar se iniciou com estudos de ligação tradicionais. Primeiro, uma investigação de um locus candidato no cromossomo 21 em humanos identificou mutações no gene da proteína precursora de amiloide (APP) em um pequeno número de famílias nas quais uma ligação significativa tinha sido observada anteriormente para marcadores dessa região. Camundongos transgênicos com diferentes mutações na APP foram criados e demonstraram produção de depósitos de  $\beta$ -amiloide e placas senis, assim como perda de sinapse, de astrócitos e microgliaose, todos parte da patologia da doença de Alzheimer. Mutações nos genes que codificam  $\beta$ -APP levam a aumento na concentração extracelular de fragmentos mais longos de  $\beta$ -amiloide (A42). A maioria das cepas de camundongos transgênicos com mutações na APP exibe aumento das taxas de mudanças comportamentais e comprometimento em várias tarefas de memória, indicando disfunção na memória de reconhecimento de objetos e na memória de trabalho, entre outras. Esses achados representam uma evidência marcante de que as mutações no gene de  $\beta$ -amiloide são, na verdade, responsáveis por pelo menos alguns dos elementos histopatológicos da doença de Alzheimer. Mesmo quando os resultados anteriores estavam sendo relatados, era evidente que as mutações no gene de  $\beta$ -amiloide não podiam explicar completamente a etiologia e a patologia da doença de Alzheimer, sobretudo porque foi demonstrado que a ligação ao cromossomo 21 era excluída na maior parte das famílias com doença de Alzheimer de início precoce. Além

disso, não foram observados emaranhados neurofibrilares na maioria dos diferentes camundongos transgênicos expressando -amiloide. A busca subsequente pelas bases genéticas da doença de Alzheimer usando análise de ligação genômica ampla de famílias com a forma de início precoce resultou na identificação de dois genes de suscetibilidade a essa forma da doença: presenilina-1 (PS-1), no cromossomo 14q24.3, e presenilina-2 (PS-2), no cromossomo 1q. A PS-1 e a PS-2 são proteínas transmembrana integrais com pelo menos sete domínios transmembranares. Mesmo que sua função ainda não tenha sido completamente elucidada, é claro seu envolvimento na patogenia da doença de Alzheimer. A inativação das presenilinas em camundongos leva a neurodegeneração e a manifestações comportamentais de perda de memória. Estudos bioquímicos e celulares implicaram essas proteínas em várias vias importantes, incluindo apoptose (morte celular programada) e processamento de proteína no retículo endoplasmático. Esses achados enfatizam uma das vantagens de usar análise de ligação baseada na família. Estudos embasados na linhagem são especialmente adequados para identificar genes de doença muito penetrantes que desempenham papéis relevantes em processos biológicos importantes. Embora mutações na APP e na presenilina sejam raras, a pesquisa na biologia das proteínas expressas fornece insights fundamentais da fisiopatologia da demência. Visto que elucidam funções biológicas relevantes, essas mutações altamente penetrantes também fornecem uma base firme para planejar intervenções terapêuticas. Por exemplo, “vacinas” de -amiloide visando induzir uma resposta imunogênica para amiloide patogênico estão agora em ensaios clínicos avançados. Diferentemente dos atuais tratamentos psicofarmacológicos para doença de Alzheimer, que visam não especificamente sistemas neuronais colinérgicos e glutamérgicos, as vacinas de -amiloide tratam de forma particular as causas da doença de Alzheimer, gerando uma resposta imune que pode reverter de fato a deposição de placas senis. Doença de Alzheimer esporádica e de início tardio

Mutações em APP, PS-1 ou PS-2 estão presentes na maioria dos casos familiares de doença de Alzheimer de início precoce, mas não explicam os casos de início tardio esporádicos ou familiares. Por essa razão, os pesquisadores se voltaram para outras abordagens na busca de evidências de ligação em um grande número de famílias pequenas com doença de Alzheimer de início tardio. Em 1991, os resultados de um estudo de ligação não paramétrico usando 36 marcadores em famílias com doença de Alzheimer de início tardio forneceram evidências de um gene de suscetibilidade no braço longo do cromossomo 19. Em 1993, estudos de associação revelaram que o alelo e4 do gene de apolipoproteína E (apoE) era bastante associado com doença de Alzheimer de início tardio e que essa associação quase certamente era responsável pelo sinal de ligação já observado no cromossomo 19. Existem três alelos conhecidos desse gene – e2, e3 e e4. Na maioria das populações, o alelo e3 é o mais comum. Entretanto, na doença de Alzheimer de início tardio, a incidência de e4 é de cerca de 50%, e, na doença de Alzheimer de início tardio esporádica, é de 40%, comparada com aproximadamente 16% em controles normais. Estudos epidemiológicos sugerem que entre 30 e 60% de casos de doença de Alzheimer de início tardio têm pelo menos um alelo e4-apoE. O genótipo e4 parece ser um fator de risco mais importante para doença de Alzheimer em populações de origem europeia e asiática quando comparada com populações de origem africana. De modo geral, a associação de e4-apoE com doença de Alzheimer continua sendo provavelmente a mais forte já identificada para uma doença humana comum. O estabelecimento de e4-apoE como um alelo de suscetibilidade para doença de Alzheimer de início tardio levou a uma busca por outros alelos que pudessem interagir com e4-apoE para modificar o risco da doença. Em 2007, pesquisadores usaram estratégias de associação genômica ampla (em casos e controles histologicamente confirmados) para identificar GAB2 (proteína de ligação associada a GRB2) como um alelo de risco adicional em portadores de e4-apoE (mas não em pacientes de doença de Alzheimer que não eram portadores do e4). Estudos iniciais sugerem que os portadores de ambos os alelos de risco, e4-apoE

e GAB2, têm um risco para doença de Alzheimer quase 25 vezes maior do que indivíduos que não carregam qualquer alelo de risco. Estudos GWA em larga escala de doença de Alzheimer estão em curso, e é provável que produzam novas associações; entretanto, é improvável que qualquer um tenha um efeito tão forte quanto o apoE.

**AUTISMO** O autismo é um grave transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por três aspectos principais: linguagem e comunicação comprometidas; interação social anormal ou comprometida; e padrões de comportamento restritos, repetitivos e estereotipados. O entendimento da etiologia do autismo tem avançado com lentidão, mas há agora evidências convincentes de que alterações em vias neurodesenvolvimentais celulares e moleculares específicas são importantes em sua etiologia. Em comparação com outros transtornos neuropsiquiátricos, há evidências particularmente fortes de uma contribuição genética para o risco de autismo e de transtornos do espectro autista (TEAs). O risco de recorrência em irmãos para autismo e/ou TEA é entre 2 e 6 %. Dada uma prevalência populacional de cerca de 1 em 80 (Compêndio de Psiquiatria 2.000 (0,04%), isso significa que os irmãos de indivíduos autistas têm cerca de 50 a 100 vezes mais probabilidade de desenvolver autismo do que uma pessoa na população em geral. Estudos de gêmeos sobre autismo mostram uma hereditariedade extraordinariamente alta (demonstrada por concordância de 80 a 92% em gêmeos MZ), mas também demonstram a complexidade genética desses transtornos, com a taxa de concordância em gêmeos DZ de 1 a 10%, sugerindo um modo de herança bastante multigênico. Um interesse cada vez maior está agora concentrado na possibilidade de que indivíduos afetados com autismo exibam números maiores de aberrações cromossômicas em larga escala (5 a 10% em alguns estudos) do que os não afetados. Além dessas anormalidades óbvias, vários estudos recentes sugeriram que o autismo esteja associado com uma prevalência incomumente alta de VNCs submicroscópicas. Por exemplo, em 2007, o Consórcio do Projeto Genoma do Autismo aplicou estratégias de microarranjos a quase 8 mil indivíduos de quase 1.500 famílias, cada uma com pelo menos dois membros afetados, e verificou que cerca de 10% das famílias com TEA eram portadoras de VNCs, com um tamanho médio de mais de 3 milhões de pares de base, consistindo mais de duplicações do que de deleções. Embora o modelo desse estudo não permitisse avaliar se a frequência de VNCs é maior em pacientes com autismo do que em controles, outro estudo encontrou uma reincidência de VNC de 10% em casos de autismo esporádico (sem história familiar), com parados com uma incidência de 1% nos controles. Esses resultados, ainda que estimulantes, são considerados preliminares. Mesmo antes da demonstração de altas taxas de mutações de novo no autismo, estudos epidemiológicos tinham sugerido fortemente a probabilidade de uma base genética desse transtorno ser complexa. Por exemplo, embora o risco de autismo em parentes de primeiro grau de probandos autistas seja alto, há uma queda substancial para parentes de segundo e terceiro graus, sugerindo que múltiplas variantes genéticas devam interagir para aumentar a suscetibilidade a essa síndrome. Análises de segregação de autismo também apoiam a hipótese de que ele seja um transtorno heterogêneo que reflete as ações de múltiplos genes.

**FIGURA 1.7-4 Diagrama da biologia celular das proteínas expressas de genes identificados por estudos de mapeamento de transtornos do espectro autista.** A função de cada produto gênico se enquadra em três amplas categorias funcionais. As proteínas envolvidas na formação e manutenção de sinapses incluem FMR1, TSC1, TSC2, MeCP2, NLGN 3 e 4 e SHANK3. Outro conjunto de proteínas está envolvido na migração neuronal e no destino celular, incluindo REELIN, WNT2, LAMB1 e NrCAM. As proteínas implicadas nos sistemas neurotransmissores também são alteradas em alguns indivíduos com autismo e incluem 5-HTT (transportador de serotonina codificado por SLC6A4), GABAR e a subunidade de NMDA codificada por GRIN2A. Ver o texto para detalhes. (De Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: Genetic, epigenetic and environmental clues. Trends Neurosci. 2006;29:349, com permissão.)

Múltiplas variantes genéticas de efeito pequeno. Uma análise de classe latente realizada

para estudar possíveis modos de transmissão sugeriu um modelo epistático com até aproximadamente 10 loci interativos, enquanto outros estudos estimaram que cerca de 15 desses loci possam estar envolvidos. Os estudos genéticos do autismo incluíram análises genômicas amplas, estudos de genes candidatos, estudos de rearranjo de cromossomos, análises de mutação e, mais recentemente, estudos de hibridização genômica comparativa. De modo geral, e reconhecendo que a maioria dos achados ainda aguarda reprodução adequada, esses estudos contribuíram para o surgimento de um quadro de suscetibilidade a autismo que inclui genes envolvidos em três sistemas principais: aqueles envolvendo formação e manutenção de sinapses, aqueles relacionados com migração celular e aqueles implicando as redes de neurotransmissores excitatórios/inibitórios. A Figura 1.7-4 mostra um diagrama dos genes candidatos em potencial para autismo atualmente conhecidos e seu relacionamento celular com os outros.

Formação e manutenção de sinapses Talvez os maiores avanços na identificação de genes de suscetibilidade para autismo tenham vindo de estudos de transtornos que exibem aspectos clínicos associados com autismo ou TEAs, mas com padrões de herança mais simples, incluindo síndrome do X frágil, esclerose tuberosa e síndrome de Rett. Em geral, os defeitos genéticos associados com esses transtornos afetam a formação e a manutenção de sinapses. O X frágil, que responde por 3 a 4% dos casos de autismo, é causado por uma repetição trinucleotídica instável na região 5' do gene de retardo mental do X frágil 1 (FMR1) em Xq27.3. Essa repetição se expande à medida que é transmitida para gerações sucessivas, resultando em metilação anormal e inibição da expressão de FMR1. O FMR1 produz uma proteína ligadora de ácido ribonucleico (RNA) que age como um acompanhante para o transporte de RNA do núcleo para o citoplasma e que está envolvida na translação do RNA mensageiro (mRNA) na sinapse. Anormalidades na densidade (aumentada acima do normal) e na anatomia (mais longa e mais fina do que o normal) da espinha dendrítica foram relatadas em indivíduos com X frágil, bem como em modelos desse transtorno em ratos. A esclerose tuberosa, que responde talvez por 2 a 10% de casos de autismo (a taxa de esclerose tuberosa é mais alta entre indivíduos autistas com transtornos convulsivos), resulta de mutações em um de dois genes supressores de tumor, TSC1 em 9q34 e TSC2 em 16p13, os quais estão envolvidos na inativação de guanosina trifosfatase (GTPase). Foi demonstrado que a perda de uma única cópia de TSC1 em camundongos rompe as dinâmicas citoesqueléticas e a estrutura da espinha dendrítica. Embora um pouco menos compreendida, a genética da síndrome de Rett, um transtorno global do desenvolvimento ligado ao X (o primeiro com uma etiologia genética conhecida) que ocorre apenas em meninas e está associado com desenvolvimento inicial normal seguido por perda de habilidades – particularmente engajamento social e habilidades manuais intencionais por volta dos 4 anos de idade –, também indica anormalidades na formação e manutenção de sinapses no TEA e em transtornos semelhantes a TEA. A síndrome de Rett é causada por mutações em MeCP2, que produz uma proteína de ligação de DNA metilada que regula a expressão gênica e a estrutura da cromatina. Ainda que pouco se saiba sobre o papel exato de MeCP2 no desenvolvimento dessa síndrome, o padrão de desenvolvimento inicial normal e posterior regressão sugere que esse gene tenda a estar mais envolvido na manutenção e remodelação do que no desenvolvimento de sinapses. A neuroligina (NLGN) 3 e 4 e o SHANK3, outros genes que parecem ter um papel na formação de sinapses, podem ser afetados por rearranjos cromossômicos observados em alguns indivíduos afetados com autismo. Os genes neuroligina, localizados no cromossomo X, produzem moléculas de adesão celular que estão situadas nos neurônios glutamatergicos pós-sinápticos. Quando mutados em roedores, esses genes apresentam tráfego e indução de sinapse defeituosos. Na forma não mutada, sua expressão induz a formação de terminais pré-sinápticos normais nos axônios. O SHANK3 é um parceiro de ligação das neuroliginas e regula a organização estrutural das espinhas dendríticas. Mutações em SHANK3 foram identificadas em membros afetados por TEA



de pelo menos três famílias até agora, e um estudo de hibridização genômica comparativo de indivíduos autistas, os membros de suas famílias e controles identificou recentemente uma grande deleção no cromossomo 22q13, a região contendo SHANK3, em pelo menos um indivíduo com autismo. Migração celular Das regiões destacadas por uma análise genômica em famílias com autismo, o cromossomo 7q forneceu a evidência de ligação mais consistente, embora sobre uma região muito ampla. Rearranjos cromossômicos conhecidos nessa região em indivíduos afetados com autismo aumentam seu interesse. A região de ligação no cromossomo 7q contém vários genes que são fortes candidatos para autismo, mais notavelmente RELN, que mapeia para o cromossomo 7q22. O RELN codifica para reelina, uma proteína sinalizadora secretada por células de Cajal-Retzius localizadas na zona marginal do cérebro em desenvolvimento. Ele desempenha um papel importante na migração neuronal, bem como no desenvolvimento de conexões neurais. Camundongos reeler, que têm deleções espontâneas de RELN, apresentam alterações citoarquitônicas em seus cérebros, durante o desenvolvimento, semelhantes às que foram descritas em cérebros de autistas. A completa ausência de RELN em humanos leva a um fenótipo mais grave com lissencefalia e retardo mental grave, mas não autismo. Indivíduos com esse transtorno apresentam níveis reduzidos de mRNA de reelina e proteína no cérebro e no soro san guíneo, sugerindo que mutações levando a expressão reduzida de RELN possam ser mais importantes do que sua ausência. Os estudos de associação gênica com RELN têm sido ambíguos, sugerindo que, se RELN contribui realmente para o desenvolvimento de autismo, então pode ter esse papel em um pequeno subgrupo de indivíduos afetados. O WNT2 (membro da família do sítio de integração 2 do MMTV do tipo sem asas) é outro gene identificado como um possível candidato para autismo com base em estudos de ligação. O WNT2 está localizado em 7q31 e é parte de uma família de genes que codificam proteínas sinalizadoras, secretadas, implicadas em vários processos do desenvolvimento, incluindo a regulação do destino celular e a padronização durante a embriogênese. Pelo menos duas famílias foram identificadas nas quais variantes de sequência de codificação não conservadora em WNT2 segregam com autismo. DL, entre um SNP na região não traduzida 3' de WNT2 e autismo, também está presente em famílias com anormalidades de linguagem graves que respondiam pela maior parte das evidências de ligação no cromossomo 7q em uma das análises genômicas originais.

Sistemas neurotransmissores excitatórios/inibitórios Embora existam poucas evidências atuais de que mutações em genes codificando transportadores e/ou receptores de neurotransmissores sejam diretamente responsáveis pelo desenvolvimento de autismo, há alguma evidência de que esses genes poderiam agir como modificadores ou fatores de suscetibilidade para um fenótipo do espectro autista. A evidência talvez seja mais forte para o papel dos receptores do ácido -aminobutírico (GABA) no desenvolvimento e na expressão de transtornos autistas. Esses receptores ocorrem em um agrupamento no cromossomo 15q11-13, e duplicações dessa região são as anormalidades citogenéticas mais comuns observadas em casos de autismo (até 6% dos casos). O GABA é um neurotransmissor inibitório importante no sistema nervoso central e é responsável por controlar a excitabilidade em cérebros maduros. O cromossomo 15q11-13 é uma das regiões mais complexas do genoma. Ele tem uma alta taxa de instabilidade genômica, incluindo eventos frequentes de duplicação e deleção, e a impressão (imprinting) tem um papel importante na expressão de genes nessa região. A região 15q11-13 é crucial para as síndromes de Angelman e de Prader-Willi, transtornos neurológicos devidos a deleções ou mutações nessa região que ocorrem nos cromossomos herdados da mãe e do pai, respectivamente. Apesar da alta taxa de duplicações de 15q11-13 entre indivíduos autistas, as análises genômicas não demonstraram um forte apoio para ligação ou associação a essa região. Entretanto, os estudos de genes candidatos continuam, em parte porque é difícil ignorar uma taxa de 6% de indivíduos autistas com duplicações nessa região.

TRANSTORNO BIPOLAR A busca pela base genética do

transtorno afetivo bipolar tem sido repleta de passos em falso e respostas parciais. A história das tentativas de mapeamento genético para o transtorno bipolar ilustra não apenas a extrema complexidade dos transtornos psiquiátricos como também a evolução das abordagens genéticas a essas doenças. O transtorno bipolar é uma doença episódica caracterizada por períodos dos recorrentes tanto de mania como de depressão. Sintomas psicológicos frequentemente são parte do quadro clínico, sobretudo em indivíduos afetados com mais gravidade. Inúmeras investigações epidemiológicas genéticas conduzidas ao longo de várias décadas têm dado forte apoio a uma contribuição genética para o risco de transtorno bipolar. Contudo, como nos outros transtornos psiquiátricos, a definição do fenótipo de transtorno bipolar nesses estudos tem variado de forma substancial, e isso, por sua vez, resultou em uma ampla variedade de estimativas de sua hereditariedade. Por exemplo, muitos dos primeiros estudos sobre a base genética dos transtornos do humor não diferenciavam entre transtornos do humor unipolares e bipolares. Além disso, a metodologia diagnóstica usada nesses primeiros estudos difere muito daquela empregada em estudos genéticos atuais. Por exemplo, um estudo de gêmeos dinamarqueses que sugeriu uma hereditariedade de muito alta para transtorno bipolar e, desse modo, teve uma forte influência sobre o modelo dos primeiros estudos de mapeamento genético dos transtornos do humor, empregou apenas entrevista diagnóstica não estruturada por um único médico, em vez das avaliações estruturadas utilizadas nos estudos atuais, que têm sugerido hereditariedades um pouco mais baixas. As estimativas atuais de concordância para transtorno bipolar variam entre 65 e 100% em gêmeos MZ e entre 10 e 30% em gêmeos DZ, indicando que o transtorno é altamente hereditário (entre cerca de 60 e 80%). Vários estudos demonstraram que esse transtorno é bem mais hereditário do que a depressão maior unipolar, que tem uma hereditariedade estimada entre 30 e 40%. Os primeiros estudos de famílias sugeriram que os padrões de segregação de transtorno bipolar eram compatíveis com a herança de um único gene de um locus de efeito maior. Entretanto, embora seja possível que algumas linhagens de transtorno bipolar segreguem tal locus, as evidências acumuladas indicam que, se tais linhagens existem, devem ser bastante raras. Além disso, o fato de que os estudos de ligação genética fracassaram na descoberta de tal locus com evidência inequívoca em quaisquer linhagens é um argumento contra essa possibilidade. A rápida diminuição observada no risco de recorrência para transtorno bipolar de gêmeos monozigóticos para parentes de primeiro grau também não é compatível com modelos de herança de um único gene, mas sugere modelos de múltiplos genes interativos. Os primeiros estudos de ligação Um tremendo entusiasmo seguiu-se aos primeiros relatos de ligação para transtorno bipolar nos cromossomos X e 11, em 1987. Os pesquisadores notaram que, em várias famílias, transtorno bipolar e outros transtornos afetivos pareciam ser herdados de uma forma ligada ao X. Da mesma forma, esses transtornos pareciam co-segregar em várias famílias israelenses com daltonismo e deficiência de G6PD, que mapeiam para o cromossomo X. Estudos de ligação nessas linhagens, usando daltonismo ou deficiência de G6PD como loci marcadores, produziram escores LOD entre 4 e 9. Os primeiros estudos do cromossomo 11 foram semelhantes aos do cromossomo X, visto que relataram ligação significativa após testar apenas alguns marcadores em uma única região, nesse caso em uma linhagem estendida da Velha Ordem Amish com carga genética forte para transtorno bipolar. Sem causar surpresa, esses achados despertaram muito interesse. Ambos os estudos mostravam escores LOD altos e pareciam fornecer evidência clara de ligação. Porém, a replicação dos estudos em outras populações não conseguiu produzir resultados positivos para o cromossomo X nem para o cromossomo 11, e a evidência de ligação basicamente desapareceu em ambas as regiões cromossômicas nas amostras em que a ligação tinha sido a princípio relatada, quando as linhagens foram estendidas para incluir outros indivíduos afetados e quando marcadores adicionais foram tipados nas supostas regiões de ligação. A explicação mais provável em cada caso é que os resultados de ligação originais foram

achados falso-positivos e podem ter refletido interpretação excessivamente otimista da evidência que, em retrospecto, era relativamente escassa. Análises genômicas amplas Os primeiros estudos de ligação de transtorno bipolar avaliaram apenas alguns poucos marcadores porque eram tudo o que estava disponível. Com a construção de mapas de ligação gênica do genoma, na década de 1990, os estudos de ligação da maioria dos traços complexos, incluindo transtorno bipolar, iniciaram a busca genômica ampla. A vantagem dos estudos de mapeamento genômico amplo é que eles não requerem conhecimento prévio das bases biológicas de um determinado fenótipo. As análises genômicas completas fornecem uma oportunidade de avaliar a evidência de ligação em todos os pontos no genoma sem viés (ver Lâmina Colorida 1.7-5). Embora os estudos genômicos amplos tivessem claramente maior poder de detectar ligação genuína do que aqueles focados apenas em alguns marcadores em locais arbitrários ou em torno de poucos genes candidatos, essas investigações, de modo geral, também tiveram resultados desanimadores. O desafio de alcançar resultados replicados de ligação significativa para transtorno bipolar e outros traços complexos é aparente quando se revisa os muitos estudos de mapeamento genético que sugeriram – mas não demonstraram de forma inequívoca – loci de suscetibilidade a transtorno bipolar no cromossomo 18.

**Cromossomo 18** O primeiro relato de ligação veio de uma análise genômica parcial que examinou 11 marcadores no cromossomo 18 e identificou uma ligação sugestiva próxima ao centrômero. Visto que os padrões de herança para transtorno bipolar são desconhecidos, os resultados foram analisados utilizando modelos tanto recessivos quanto dominantes. Alguns dos marcadores foram positivos sob um modelo recessivo em algumas famílias, alguns foram positivos sob um modelo dominante em outras famílias, e alguns marcadores forneceram escores LOD positivos em um subgrupo de famílias sob ambos os modelos. As tentativas de replicar esses achados em outras populações produziram resultados mistos. Pelo menos até agora, dois grupos não encontraram evidência de ligação à região pericentromérica do cromossomo 18 em suas amostras, embora um outro grupo tenha encontrado evidência apoiando a ligação a essa região. Outros estudos encontraram evidências sugestivas de ligação no cromossomo 18, incluindo uma análise genômica ampla em duas grandes linhagens costarriquenhas que mostraram evidência para ligação no cromossomo 18q22-23, bem como em uma área em 18p. As evidências com binadas desses vários estudos, ainda que um pouco contraditórias e confusas, indicam pelo menos dois loci de suscetibilidade diferentes no cromossomo 18: um em 18p e um em 18q. Melhorando o poder do estudo Os achados ambíguos representados pelas tentativas de apontar loci de suscetibilidade no cromossomo 18 levaram os pesquisadores a implementar várias novas estratégias para mapear genes do transtorno bipolar. Uma delas é a metanálise, que envolve a combinação de dados de múltiplas investigações individuais para aumentar o poder estatístico, e, em alguns casos, a análise combinada aponta loci não encontrados originalmente nos estudos individuais. Várias técnicas metanalíticas têm sido utilizadas para explorar os estudos de mapeamento genético para transtorno bipolar. Os métodos de probabilidade por varredura múltipla (multiple scan probability) (MSP) e metanálise de varredura genômica (genome scan meta-analysis) (GSMA) requerem apenas a estatística de ligação e os valores de P de cada estudo para examinar os dados combinados. O MSP foi utilizado para combinar regiões cromossômicas com valores de P

**Ciências neurais** 83 menores que 0,01 de 11 estudos de transtorno bipolar independentes e forneceu evidência de loci de suscetibilidade nos cromossomos 13q e 22q. Embora tenham a vantagem de requerer apenas dados de significância da ligação, os métodos MSP e GSMA não são capazes de explicar as questões específicas do estudo, o que limitará o grau em que os múltiplos estudos podem ser comparados. Combinar dados genotípicos originais de múltiplos estudos pode contornar esse problema. Com esse método, a maior metanálise até hoje combinou 11 varreduras de ligação genômica de transtorno bipolar consistindo em 5.179 indivíduos de 1.067 famílias. O acesso aos dados genotípicos originais permitiu a construção de um mapa genético padronizado

no qual os marcadores de cada estudo foram mapeados em um mapa comum proporcional ao gênero. Os resultados dessa meta-análise identificaram dois loci de suscetibilidade com significância genômica ampla em 6q e 8q. Outra estratégia que tem sido utilizada para aumentar o poder dos estudos de mapeamento genético é a formação de consórcios que combinam dados entre múltiplos locais clínicos. Um consórcio combinando dados do Reino Unido e da Irlanda levou a um apoio da ligação em 9p21 e 10p14-21. Igualmente, a combinação de dados de famílias espanholas, romenas e búlgaras forneceu apoio adicional para os achados nos cromossomos 4q31 e 6q24. Os pesquisadores também podem aumentar o poder padronizando conjuntos de marcadores e protocolos de avaliação clínica entre estudos independentes para permitir comparações diretas entre eles. Essa abordagem foi utilizada para identificar um locus de suscetibilidade a transtorno bipolar no cromossomo 5q31-33. A região apresentou resultados de ligação não paramétrica sugestivos em linhagens do Vale Central da Costa Rica. Com marcadores genéticos e critérios diagnósticos idênticos, a mesma região foi destacada em uma análise independente de um conjunto de famílias colombianas que têm origem genética semelhante à das famílias costa-riquenhas. Um estudo de acompanhamento utilizando outros marcadores em um conjunto expandido de famílias colombianas e costa-riquenhas confirmou evidência de significância genômica ampla para uma região candidata de 10 cM em 5q31-33. Esse achado é especialmente interessante, dado que o pico de ligação nos estudos bipolares se sobrepõe às regiões de ligação para esquizofrenia e psicose, identificadas em um estudo anterior de 40 famílias das Ilhas Portuguesas. Esses resultados contribuem para uma crescente opinião de que pode haver sobreposição genética substancial entre diferentes transtornos do DSM.

**ESQUIZOFRENIA** Conforme acontece no transtorno bipolar, as investigações da base genética da esquizofrenia exemplificam as frustrações que ainda caracterizam a genética psiquiátrica, e o campo ainda luta para interpretar a significância dos resultados de ligações e associações inicialmente promissores que começaram a surgir ao longo da década da passada. Entretanto, diferentemente do transtorno bipolar, genes candidatos surgiram de cada uma das regiões destacadas por meio desses estudos. Portanto, embora nenhum desses achados tenha sido validado de forma inequívoca, eles geraram uma gama diversificada de investigações básicas e clínicas visando elucidar sua importância funcional, por exemplo, usando alvos genéticos em modelo animal (ratos) e ressonância magnética funcional. Aqui, discutimos alguns dos loci mais extensivamente investigados para fins de ilustração; pode-se argumentar que evidências quase equivalentes apoiam loci candidatos de esquizofrenia que não discutimos em detalhes, por exemplo, AKT1 no cromossomo 14 ou COMT no cromossomo 22. O cromossomo 6p24-22 estava entre as primeiras regiões a serem implicadas por uma análise genômica completa para esquizofrenia, nesse caso a partir de um estudo de famílias irlandesas com carga genética forte para o transtorno. Os resultados dos estudos de ligação foram mais fortes sob uma definição diagnóstica ampla que incluía transtornos do espectro da esquizofrenia, como o transtorno da personalidade esquizotípica. Seis outros estudos de ligação mostraram resultados positivos aproximadamente na mesma região, mas pelo menos nos três estudos não encontraram ligação para a região. O mapeamento de escala precisa dessa região usando análise de associação nas famílias irlandesas originais levou à proposição da Disbindina (DTNB1) como um gene candidato para esquizofrenia. Outros estudos de associação desse gene foram ambíguos. Embora múltiplos estudos de associação em uma variedade de populações tenham mostrado resultados positivos, a interpretação dos resultados tem sido difícil. Diferentes estudos de associação não usaram os mesmos conjuntos de marcadores de SNP. A meta-análise de cinco estudos de associação “positivos” usando um mapa haplotípico de alta resolução visando comparar os cinco estudos mostrou inconsistências significativas com relação ao alelo de Disbindina associado a doença identificada. Mesmo sendo possível que muitas variantes diferentes no mesmo gene possam contribuir de modo individual para

suscetibilidade a doença em diferentes famílias ou populações, essa possibilidade não explica as inconsistências entre os vários estudos de associação da Disbindina. Estudos de ligação subsequentemente indicaram uma região no cromossomo 1 contendo os genes candidatos DISC1 e DISC2 (interrompido na esquizofrenia 1 e 2) localizados nos cromossomos 1q21-22 e 1q32-42. Esses genes foram, a princípio, identificados em uma grande linhagem escocesa no início da década de 1990. Uma translocação equilibrada entre os cromossomos 1 e 11 segregou nessa linhagem e era possivelmente associada com doença mental grave. DISC 1 e 2 foram identificados na família escocesa original devido a sua localização próxima do ponto de quebra da translocação cromossômica. Da mesma forma que a Disbindina, os estudos de acompanhamento de DISC 1 e 2 têm sido ambíguos. As análises genômicas, incluindo uma análise focalizada em famílias islandesas estendidas, identificaram uma região candidata de esquizofrenia no cromossomo 8p21-22. O mapeamento preciso da região estreitou a busca e, por fim, levou à proposição da neurregulina 1 (NRG1) como um gene candidato da esquizofrenia. Os estudos de associação mais uma vez forneceram resultados ambíguos e difíceis de interpretar. A metanálise de 14 estudos separados usando o marcador SNP, que demonstrou uma associação no estudo original, mostrou heterogeneidade significativa entre os estudos de acompanhamento. Também mostrou que não há uma associação consistente entre o alelo de risco específico “etiologicamente definido” pelo marcador SNP e esquizofrenia em diferentes populações. Entretanto, após levar em conta o poder estatístico de cada estudo de associação, a metanálise mostrou uma associação positiva entre NRG1 no nível do gene (em oposição ao nível do SNP ou do haplótipo). Apesar dos estudos genéticos ambíguos, foram canalizados recursos significativos para as investigações moleculares e neurofisiológicas dos produtos funcionais da disbindina, de DISC 1 e 2 e da neurregulina. Camundongos mutantes para cada um dos três genes estão agora disponíveis e têm sido utilizados para demonstrar achados biológicos interessantes. Por exemplo, a disbindina é expressa no hipocampo e no córtex pré-frontal dorsolateral. A proteína disbindina liga-se a B-distrobrevina e foi implicada na estrutura e sinalização sinápticas. Foi demonstrado, em estudos celulares, que o DISC 1 influencia a formação de neuritos, e camundongos mutantes para DISC 1 mostram comprometimentos em uma ampla variedade de testes, incluindo de aprendizagem, memória e sociabilidade. A neurregulina pertence a uma família de fatores de crescimento que intermedeia inúmeras funções, incluindo a formação de sinapse, a migração neuronal e a neurotransmissão. A interrupção dirigida de erbB4, o alvo pós-sináptico da neurregulina, leva a hipofunção glu 84 Compêndio de Psiquiatria tamatérgica sináptica. Apesar da biologia interessante descoberta, ainda não é claro se e em que grau qualquer desses genes contribui para a etiologia da esquizofrenia em humanos, e muitos geneticistas têm sido cautelosos em seu endosso da legitimidade dos camundongos mutantes gerados a partir da lista atual de genes candidatos como modelos de transtornos psiquiátricos. Como ocorre com o transtorno bipolar, os achados do mapeamento genético para esquizofrenia são promissores, porém ambíguos. Diferentemente do que ocorre no transtorno bipolar, esses estudos de mapeamento geraram um conjunto de genes candidatos que estimularam uma ampla gama de investigações funcionais, muitas das quais têm achados interessantes de uma perspectiva biológica. Como ocorre com o transtorno bipolar e com outros transtornos psiquiátricos, o principal desafio para elucidar a base genética da esquizofrenia é reunir amostras ricamente fenotipadas para estudos de mapeamento genômico amplo com poder suficiente.

REFERÊNCIAS Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. Invited commentary on Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry*. 2007;190:200. De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, Potapova N, Strauss J, Vincent J, Kennedy JL. Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2010;24(5):677. Demers CH, Bogdan R, Agrawal A. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2014;1–

12. Farmer A, Elkin A, McGuffin P. The genetics of bipolar affective disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:8. Fears SC, Mathews CA, Freimer NB. Genetic linkage analysis of psychiatric disorders. In: Sadock BJ, Sadock, VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 320. Gianakopoulos PJ, Zhang Y, Pencea N, Orlic-Milacic M, Mittal K, Windpassinger C, White SJ, Kroisel PM, Chow EW, Saunders CJ, Minassian BA, Vincent JB. Mutations in MECP2 exon 1 in classical Rett patients disrupt MECP2\_e1 transcription, but not transcription of MECP2\_e2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B(2):210. Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis*. 2010; 38(2):154. Kumar KR, Djarmati-Westenberger A, Grünwald A. Genetics of Parkinson's disease. *Semin Neurol*. 2011;31(5):433. Novarino G, El-Fishawy P, Kayserili H, Meguid NA, Scott EM, Schroth J, Silhavy JL, Kara M, Khalil RO, Ben-Omran T, Ercan-Sencicek AG, Hashish AF, Sanders SJ, Gupta AR, Hashem HS, Matern D, Gabriel S, Sweetman L, Rahimi Y, Harris RA, State MW, Gleeson JG. Mutations in BCKD kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy. *Science*. 2012;338(6105):394. Perisco AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: Genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci*. 2006;29:349. Spors H, Albeanu DF, Murthy VN, Rinberg D, Uchida N, Wachowiak M, Friedrich RW. Illuminating vertebrate olfactory processing. *J Neurosci*. 2012;32(41):14102.

1.8 Eletrofisiologia aplicada Eletrencefalografia (EEG) é o registro da atividade elétrica do cérebro. Ela é utilizada na psiquiatria clínica principalmente para avaliar a presença de convulsões, em particular do lobo temporal, do lobo frontal e de pequeno mal (convulsões de ausência), que podem produzir comportamentos complexos. A EEG também é utilizada durante a eletroconvulsoterapia (ECT) para monitorar o sucesso do estímulo em produzir atividade convulsivante e como um componente essencial da polissonografia empregada na avaliação de transtornos do sono. A eletrencefalografia quantitativa (EEGQ) e os potenciais evocados (PEs) representam métodos baseados na EEG mais modernos que permitem pesquisas e insights clínicos melhorados no funcionamento do cérebro.

ELETRENECEFALOGRAFIA Uma onda cerebral é a diferença momentânea no potencial elétrico (muito amplificado) entre dois pontos quaisquer no couro cabeludo ou entre algum eletrodo colocado no couro cabeludo e um eletrodo de referência localizado em outro lugar na cabeça (i.e., lóbulo da orelha ou nariz). A diferença no potencial elétrico medido entre quaisquer dois eletrodos de EEG flutua ou oscila rapidamente, em geral muitas vezes por segundo. É essa oscilação que produz a "linha rabiscada" característica que é reconhecida como o aparecimento de "ondas cerebrais". As ondas cerebrais refletem mudança tornando-se mais rápidas ou mais lentas na frequência ou mais baixas ou mais altas na voltagem, ou talvez alguma combinação dessas duas respostas. Um EEG normal nunca irá constituir prova positiva da ausência de disfunção cerebral. Mesmo em doenças com fisiopatologia cerebral estabelecida, como a esclerose múltipla, o neoplasma subcortical profundo, alguns transtornos convulsivos e a doença de Parkinson e outros transtornos dos movimentos, pode ser encontrada uma incidência substancial de pacientes com estudos EEG normais. Apesar disso, um EEG normal com frequência pode fornecer evidência convincente para excluir certos tipos de patologia cerebral que podem apresentar sintomas comportamentais ou psiquiátricos. Mais frequentemente, informações dos sintomas do paciente, do curso clínico e da história e de outros resultados laboratoriais identificam uma causa provável para os achados da EEG. Estudos EEG costumam ser solicitados quando um processo fisiopatológico já é suspeitado ou um paciente sofre uma mudança súbita e inexplicável no estado mental. Colocação dos eletrodos Os eletrodos em geral utilizados para registrar o EEG são presos ao couro cabeludo com uma pasta condutora. Um arranjo-padrão consiste em 21 eletrodos, e sua colocação se baseia no Sistema Internacional de Colocação de Eletrodos de 10/20 (Fig. 1.8-1). Esse sistema mede a distância entre pontos de referência facilmente identificáveis sobre a cabeça e então localiza as

posições dos eletrodos em 10 ou 20% dessa distância em uma direção anterior-posterior ou transver sal. Os eletrodos são, então, designados por uma letra maiúscula denotando a região cerebral abaixo deles e um número, com ímpares usados para o hemisfério esquerdo e com pares significando o hemisfério direito (o sobrescrito Z denota eletrodos da linha média). Portanto, o eletrodo O2 é colocado sobre a região occipital direita, e a guia P3 é encontrada sobre a área parietal esquerda (Fig. 1.8-2). Em circunstâncias especiais, outros eletrodos podem ser utilizados. Os eletrodos nasofaríngeos (NF) podem ser inseridos no espaço NF por meio das narinas e podem estar mais próximos do lobo temporal do que os eletrodos do couro cabeludo. Não ocorre penetração real do tecido. Esses eletrodos podem ser contraindicados para muitos pacientes psiquiátricos que exibem comportamentos como confusão, agitação ou agressividade, que poderiam arrancar as guias, possivelmente lacerando a passagem nasal. Os eletrodos esfenoidais utilizam uma agulha oca por meio da qual um eletrodo fino, que é isolado, exceto na ponta, é inserido entre o zigoma e a incisura sigmoide na mandíbula, até que esteja em contato com a base do crânio lateral ao forame oval.

**Ciências neurais 85 FRONTE VÉRTICE NÁSIO FIGURA 1.8-1 Órbita**  
**Cânula nasofaríngea Lóbulo da orelha LADO ESQUERDO DA CABEÇA Násio**  
**ESQUERDA ÍNIO Ínio TOPO DA CABEÇA Sistema Internacional de Colocação de**  
**Eletrodos 10-20. (Cortesia de Grass, Astro-Med, Inc. Product Group.)**

**EEG ativado**  
**Frontal Parietal Temporal DIREITA** Certos procedimentos de ativação são utilizados para aumentar a probabilidade de que descargas anormais ocorram, particularmente das cargas epileptogênicas de espículas ou ondas agudas. Hiperventilação vigorosa é um dos procedimentos de ativação utilizados com maior frequência. Enquanto permanece reclinado com os olhos fechados, o paciente é instruído a respirar pela boca com respirações profundas por 1 a 4 minutos, dependendo do laboratório (3 minutos é comum). Em geral, a hiperventilação é um dos procedimentos de ativação do EEG mais seguros e, para a maioria das pessoas, não apresenta risco físico. Entretanto, pode ser um risco para pacientes com doença cardíaca pulmonar ou fatores de risco para fisiopatologia vascular cerebral. A estimulação fótica (PS) geralmente envolve a colocação de uma luz estroboscópica intensa a cerca de 30 centímetros na frente dos olhos fechados do indivíduo e piscando em frequências que podem variar de 1 a 50 Hz, dependendo de como o procedimento é realizado. Não ocorre dano à retina, porque cada clarão da lâmpada, embora intenso, é de duração extremamente breve. Quando o EEG de repouso é normal, e existe suspeita de que um transtorno ou comportamento convulsivo seja uma manifestação de uma disritmia EEG paroxística, a PS pode ser um método de ativação valioso. O registro EEG durante o sono, natural ou sedado, é agora amplamente aceito como uma técnica essencial para induzir uma variedade de descargas paroxísticas, quando o traçado de vigília é normal, ou para aumentar o número de descargas anormais que permitam uma interpretação mais definitiva. Foi demonstrado que o estresse do sistema nervoso central (SNC) produzido por 24 horas de privação do sono pode levar à ativação de descargas EEG paroxísticas em alguns casos.

**Diagrama lateral esquerdo da cabeça mostrando as localizações das tinesas dos**  
**eletrodos 10-20 (localizações F7 e T3 do lado esquerdo e a colocação do novo**  
**eletrodo [T1]) em relação ao polo temporal. (Modificação da figura reimpressa cortesia**  
**de Grass, Astro-Med, Inc. Product Group.)**

**TRAÇADO EEG NORMAL** O traçado EEG normal (Fig. 1.8-3) é composto de uma mistura complexa de muitas frequências diferentes. As diferentes bandas de frequência no amplo espectro de frequência EEG são designadas por letras gregas.

**central Sulco Occipital 86 Compêndio de Psiquiatria**  
**OLHOS ABERTOS Fp1-F3 F3-C3 C3-P3 P3-O1 FIGURA 1.8-3 Traçados normais do**  
**eletrencefalograma (EEG) em um homem de 28 anos acordado. (Reimpressa de**  
**Emerson RG, Walesak TS, Turner CA. EEG and evoked potentials. In: Rowland LP,**  
**ed. Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;**  
**1995:68, com permissão.)**

**EEG de vigília Fp2-F4 F4-C4 C4-P4 P4-O2 OLHOS**  
**FECHADOS ANORMALIDADES EEG** As quatro formas básicas de ondas são alfa,

beta, delta e teta. As ondas alfa, altamente rítmicas com uma banda de frequência de 8 a 13 Hz, constituem a frequência de ondas cerebrais dominantes do EEG de vigília de olhos fechados normal. A frequência alfa pode ser aumentada ou diminuída por uma ampla gama de variáveis farmacológicas, metabólicas ou endócrinas. Frequências mais rápidas do que o limite superior de 13 Hz do ritmo alfa são denominadas ondas beta e não são incomuns em estudos EEG de vigília de adultos saudáveis, em particular sobre as regiões frontal-central. As ondas delta ( $\leq 3,5$  Hz) não estão presentes no EEG de vigília normal, mas são um aspecto proeminente de estágios mais profundos do sono. A presença de ondas delta generalizadas ou focais significativas no EEG de vigília é forte indicativo de um processo fisiopatológico. Ondas com frequência de 4,0 a 7,5 Hz são referidas coletivamente como ondas teta. Uma pequena quantidade de atividade teta esporádica, arritmica e isolada pode ser observada em muitos estudos EEG de vigília normais, sobretudo nas regiões frontotemporal. Embora seja limitada no EEG de vigília, a atividade teta é um aspecto proeminente do traçado de estados sonolentos e de sono. O excesso de ondas teta no EEG de vigília, de natureza generalizada ou focal, sugere a operação de um processo patológico.

50 uv 1 seg

Afora algumas das indicações óbvias para um estudo EEG (i.e., suspeita de convulsões), os estudos EEG não são realizados de forma rotineira como parte de uma investigação diagnóstica na psiquiatria. Entretanto, o EEG é um instrumento de avaliação valioso em situações clínicas nas quais a apresentação inicial ou o curso clínico parecem ser incomuns ou atípicos (Tab.1.8-1). A Tabela 1.8-2 resume alguns tipos comuns de anormalidades EEG. Alguns medicamentos psicotrópicos e drogas recreativas ou de abuso produzem alterações EEG; contudo, com exceção dos benzodiazepínicos e de alguns compostos com propensão a induzir descargas EEG paroxísticas, pouco ou nenhum efeito clinicamente relevante é observado quando o medicamento não está causando toxicidade. Os benzodiazepínicos, que sempre geram uma quantidade significativa de atividade beta difusa, têm efeitos protetores no EEG, de modo que podem mascarar alterações causadas por medicamentos concomitantes (Tab. 1.8-3). Com o amadurecimento, a atividade EEG gradualmente passa de uma preponderância de atividade delta irregular de voltagem média a alta no traçado do bebê para uma frequência mais alta e um padrão mais rítmico. A atividade rítmica na banda teta mais alta-alfa mais baixa (7 a 8 Hz) pode ser observada nas áreas posteriores na primeira infância, e, na metade da adolescência, o EEG basicamente tem a aparência de um traçado adulto.

EEG do sono

Os padrões EEG que caracterizam estados sonolentos e de sono são diferentes dos padrões observados durante o estado de vigília. A atividade alfa posterior rítmica do estado de vigília diminui durante estados de sonolência e é substituída por atividade teta de baixa voltagem irregular. À medida que a sonolência se aprofunda, surgem frequências mais lentas, e ondas agudas do vertex esporádicas podem aparecer nos pontos dos eletrodos centrais, particularmente entre pessoas mais jovens. Por fim, a progressão para o sono é marcada pelo aparecimento de espículas do sono de 14 Hz (também chamadas de ondas sigma), que, por sua vez, são pouco substituídas por ondas delta de alta voltagem quando os estágios de sono profundo são alcançados. Condições clínicas e neurológicas produzem uma ampla gama de achados EEG anormais. Portanto, os estudos EEG podem contribuir para a detecção de fisiopatologia orgânica insuspeita influenciando uma apresentação psiquiátrica (Fig. 1.8-4). A Tabela 1.8-4 lista as alterações EEG associadas com doenças clínicas, e a Tabela 1.8-5 lista as alterações EEG associadas com transtornos psiquiátricos.

TABELA 1.8-1 Sinais de alerta da presença de fatores médicos ou orgânicos encobertos que causam ou contribuem para a apresentação psiquiátrica

Idade de início atípica (i.e., anorexia nervosa começando na meia-idade)

Ausência completa de história familiar positiva do transtorno quando uma história familiar positiva é esperada

Quaisquer sintomas focais ou localizados (i.e., alucinações unilaterais)

Anormalidades neurológicas focais

Catatonía

Presença de qualquer dificuldade com orientação ou memória (em geral, o Miniexame do Estado Mental



deve ser normal) Resposta atípica ao tratamento Curso clínico atípico Nota: Os médicos devem ter um alto índice de suspeita para condições clínicas subjacentes e um limiar baixo para iniciar investigações apropriadas. Ciências neurais 87

**TABELA 1.8-2 Anormalidades eletrencefalográficas (EEG) comuns**

**Lentificação difusa de ritmos de segundo plano**

**Lentificação focal**

**Ondas trifásicas**

**Descargas epileptiformes**

**Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas**

**Ondas agudas periódicas generalizadas**

**Anormalidade EEG mais comum; não específica e presente em pacientes com encefalopatias difusas de diferentes causas**

Sugere disfunção parenquimal localizada e transtorno convulsivo focal; vista com coleção focal de fluido, tal como hematomas

Normalmente consiste em ondas sin crônicas generalizadas ocorrendo em séries breves; cerca de metade dos pacientes com ondas trifásicas tem encefalopatia hepática, e o restante tem outras encefalopatias toxicometabólicas

**Característica interictal da epilepsia; fortemente associadas com transtornos convulsivos**

Sugere a presença de uma lesão cerebral destrutiva aguda; associadas com convulsões, obnubilação e sinais neurológicos focais

Mais comumente observadas após anoxia cerebral; registradas em cerca de 90% dos pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob

**TABELA 1.8-4 Alterações eletrencefalográficas (EEG) associadas com doenças clínicas**

**Convulsões**

**Lesões estruturais**

**Traumatismos cranianos fechados**

**Distúrbios infecciosos**

**Distúrbios metabólicos e endócrinos**

**Espícula generalizada, hemisférica ou focal, descarga de espícula-onda, ou ambas**

**Lentificação focal, com possível atividade de espícula focal**

**Lentificação focal (traumatismo craniano nitidamente focal)**

**Lentificação delta focal ou lentificação mais generalizada (hematomas subdurais)**

**Lentificação difusa, frequentemente sincrônica, de alta voltagem (fase aguda de encefalite)**

**Lentificação generalizada, difusa, de frequências de vigília**

**Ondas trifásicas: ondas lentas de alta voltagem de 1,5 a 3,0 por segundo, com cada onda lenta iniciada por um transiente fusionado cego ou arredondado (encefalopatia hepática)**

**Fisiopatologia vascular**

**Frequência alfa lentificada e lentificação teta generalizada aumentada (aterosclerose difusa)**

**Atividade delta focal ou regional (acidentes cerebrovasculares)**

**TABELA 1.8-3 Alterações eletrencefalográficas (EEG) associadas com medicamentos e drogas**

**Droga**

**Alterações**

**Benzodiazepínicos**

**Clozapina**

**Olanzapina**

**Risperidona**

**Quetiapina**

**Aripiprazol**

**Lítio**

**Álcool**

**Opioides**

**Barbitúricos**

**Maconha**

**Cocaína**

**Inalantes**

**Nicotina**

**Cafeína**

**Atividade beta aumentada**

**Alteração inespecífica**

**Alteração inespecífica**

**Alteração inespecífica**

**Alterações não significativas**

**Alterações não significativas**

**Lentificação ou atividade paroxística**

**Atividade alfa diminuída; atividade teta aumentada**

**Atividade alfa diminuída; voltagem de ondas teta e delta aumentada; na superdosagem, ondas lentas**

**Atividade beta aumentada; em estados de abstinência, atividade paroxística generalizada e descargas de espículas**

**Atividade alfa aumentada na área frontal do cérebro; atividade alfa lenta global**

**Semelhante a maconha**

**Lentificação difusa de ondas delta e teta**

**Atividade alfa aumentada; na abstinência, diminuição marcante na atividade alfa na abstinência**

**Aumento na amplitude ou na voltagem da atividade teta**

**TABELA 1.8-5 Alterações eletrencefalográficas (EEG) associadas com transtornos psiquiátricos**

**Transtorno de pânico**

**Catatonía**

**Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)**

**Transtorno da personalidade antissocial**

**Transtorno da personalidade borderline**

**Alcoolismo crônico**

**Alterações EEG consistentes com atividade epileptiforme parcial durante o ataque em um terço dos pacientes; lentidão focal em cerca de 25% dos pacientes**

**Geralmente normal, mas EEG é indicativo em pacientes novos apresentando catatonía para excluir outras causas**

**Alta prevalência (até 60%) de anormalidades EEG em comparação com controles saudáveis; descargas de espículas ou de espículas-ondas**

**Incidência aumentada de anormalidades EEG em pacientes com comportamento agressivo**

**Espículas positivas: 14 e 6 por segundo em 25% dos pacientes**

**Lentidão proeminente e descargas paroxísticas lateralizadas periódicas**

**Abstinência de álcool**

**Pode ser normal em pacientes que não são delirantes; atividade rápida excessiva em pacientes com delírium**

**Demência**

**Raramente normal na demência avançada; pode ser útil para**

diferenciar pseudodemência de demência. 88 Compêndio de Psiquiatria OLHOS ABERTOS Fp1-F3 F3-C3 C3-P3 FIGURA 1.8-4 Lentificação difusa em um paciente de 67 anos com demência. Atividade de 6 a 7 ci clos por segundo (cps) predomina sobre as regiões parieto-occipitais. Embora reativa ao fechamento dos olhos, a frequência des se ritmo é anormalmente lenta. (Reimpres sa de Emerson RG, Walesak TS, Turner CA. EEG and evoked potentials. In: Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1995:68, com permissão.)

P3-O1 Fp2-F4 F4-C4 C4-P4 P4-O2 ELETRENEFALOGRAFIA QUANTITATIVA (EEGQ) TOPOGRÁFICA OLHOS FECHADOS REFERÊNCIAS Diferentemente da interpretação EEG-padrão, que se baseia no reconhecimento do formato da onda, a EEGQ envolve uma aná lise computadorizada de dados extraídos do EEG. Os achados são comparados com um grande banco de dados populacional de indivíduos sem qualquer transtorno neurológico ou psiquiátrico e com perfis de EEGQ que podem ser característicos de algum grupo diagnóstico definido. Na EEGQ, os sinais elétricos analógicos são processados digitalmente e convertidos para uma visualização to pográfica em forma de gráfico colorido. Essas imagens costumam ser chamadas de “mapas cerebrais”. A Lâmina Colorida 1.8-5 ilus tra imagens EEGQ topográficas de um paciente com traumatismo craniano fechado. 70 uv 1 seg Alhaj H, Wisniewski G, McAllister-Williams RH. The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: Focus on depression and antidepressants. J Psychopharmacol. 2011;25:1175. André VM, Cepeda C, Fisher YE, Huynh MY, Bardakjian N, Singh S, Yang XW, Levine MS. Differential electrophysiological changes in striatal output neurons in Huntington's disease. J Neurosci. 2011;31:1170. Boutros NN, Arfken CL. A four-step approach to developing diagnostic testing in psychiatry. Clin EEG Neurosci. 2007;38:62. Boutros NN, Galderisi S, Pogarell O, Riggio S, eds. Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Practical Handbook. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011. Boutros NN, Iacono WG, Galderisi S. Applied electrophysiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:211. A EEGQ continua sendo principalmente um método de pes quisa, mas detém considerável potencial clínico para a psiquiatria, sobretudo para estabelecer subtipos neurofisiológicos de transtornos específicos e para identificar preditores de resposta eletrofisiológi cos. Exemplos de alguns dos resultados mais promissores da pesqui sa da EEGQ incluem a identificação de subtipos de dependência de cocaína e o subtipo com mais probabilidade de estar associado com manutenção da abstinência; a identificação de subtipos de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) que predizem responsividade clínica ou ausência de resposta a inibidores seletivos da recaptação de serotonina; e a diferenciação entre subpopulações sadias, com transtorno de déficit de atenção e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e dificuldade de aprendizagem. Os achados EEGQ no TDAH mostram que anormalidade teta aumentada frontalmente pode ser um forte pre ditor de resposta a metilfenidato e a outros psicoestimulantes e que respostas clínicas favoráveis podem estar associadas com normalização da anormalidade EEG. POTENCIAIS EVOCADOS CEREBRAIS PEs cerebrais são uma série de ondas superficiais (couro cabeludo) graváveis que resultam da estimulação visual, auditiva, somatossen sorial e cognitiva do cérebro. Foi demonstrado que eles são anor mais em muitas condições psiquiátricas, incluindo esquizofrenia e doença de Alzheimer, criando, desse modo, dificuldades em usar PEs cerebrais para fins de diagnóstico diferencial. Gosselin N, Bottari C, Chen JK, Petrides M, Tinawi S, de Guise E, Ptito A. Electrophysiology and functional MRI in post-acute mild traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2011;28:329. Horan WP, Wynn JK, Kring AM, Simons RF, Green MF. Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. J Abnorm Psychol. 2010;119:18. Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. Psychiatr Clin North Am. 2007;30:105. Jarahi M, Sheibani V, Safakhah HA, Torkmandi H, Rashidy-Pour A. Effects of progesterone

on neuropathic pain responses in an experimental animal model for peripheral neuropathy in the rat: A behavioral and electrophysiological study. *Neuroscience*. 2014;256:403–411. Winterer G, McCarley RW. Electrophysiology of schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ. *Schizophrenia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2011:311.

1.9 Cronobiologia Cronobiologia é o estudo do tempo biológico. A rotação da Terra sobre seu eixo determina uma ciclicidade de 24 horas à biosfera. Embora seja amplamente aceito que os organismos evoluíram para ocupar nichos geográficos que podem ser definidos pelas três dimensões espaciais, é menos reconhecido que os organismos também evoluíram para ocupar nichos temporais que são definidos pela quarta dimensão – o tempo. Assim como a luz representa uma pequena porção do espectro eletromagnético, a periodicidade de 24 horas representa um pequeno domínio de tempo no espectro da biologia temporal. Uma ampla gama de frequências existe em toda a biologia, variando de oscilações de milissegundos nos potenciais do campo ocular ao ciclo de emergência de 17 anos observado na cicada periódica (*Magicicada* spp.). Ainda que todas essas diferentes periodicidades se enquadrem na esfera da cronobiologia, os ritmos circadianos (do latim: *circa*, em torno; *dies*, dia), que têm um período de cerca de um dia, estão entre os ritmos biológicos mais extensivamente estudados e mais bem compreendidos. Uma característica definidora dos ritmos circadianos é que eles persistem na ausência de indícios de tempo e não são apenas dirigidos pelo ciclo ambiental de 24 horas. Animais de laboratório alojados por vários meses sob escuridão, temperatura e umidade constantes continuam a exibir ritmos circadianos robustos. A manutenção da ritmicidade em um ambiente “intemporal” indica a existência de um sistema de temporização biológica interno que é responsável por produzir esses ritmos endógenos. O local do principal oscilador circadiano em mamíferos, incluindo os seres humanos, é o núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo anterior. O período circadiano médio gerado pelo NSQ humano é em torno de 24,18 horas. Como um relógio que bate 10 minutos e 48 segundos de forma muito lenta por dia, um indivíduo com tal período gradualmente se torna fora de sincronia com o dia astronômico. Em pouco mais de três meses, um humano em geral diurno estaria em antifase ao ciclo dia-noite e, portanto, se tornaria transitoriamente noturno. Logo, um relógio circadiano deve ser reinicializado com regularidade para ser eficaz em manter as relações de fase adequadas de processos comportamentais e fisiológicos no contexto do dia de 24 horas. Embora fatores como temperatura e umidade exibam oscilações diárias, o parâmetro ambiental que corresponde com mais segurança ao período de rotação da Terra em torno de seu eixo é a mudança na luminosidade associada ao ciclo dia-noite. Por consequência, os organismos evoluíram para usar essa mudança diária no nível de luz como um indício de tempo ou *zeitgeber* (marcadores de tempo, sincronizadores) para reinicializar o relógio circadiano endógeno. A regulação do marca-passo circadiano por meio da detecção de mudanças na luminosidade requer um aparato fotorreceptivo que se comunique com o oscilador central. Sabe-se que esse aparato encontra-se nos olhos, porque a remoção cirúrgica dos olhos torna um animal incapaz de reinicializar seu relógio em resposta à luz. O relógio circadiano controla muitos ritmos, incluindo ritmos no comportamento, temperatura corporal, sono, horário das refeições e níveis hormonais. Um desses hormônios reguladores do ritmo circadiano é a indoleamina, melatonina. A síntese de melatonina é controlada por uma via multissináptica do NSQ para a glândula pineal. Os níveis séricos de melatonina elevam-se à noite e retornam ao basal durante o dia. Essa elevação noturna é um marcador conveniente da fase circadiana. A exposição à luz evoca dois efeitos distintos no perfil diário desse hormônio. Primeiro, a luz suprime de forma aguda os níveis elevados de melatonina, diminuindo-os imediatamente aos níveis basais. Segundo, a luz muda a fase do ritmo circadiano da síntese de melatonina. Visto que pode ser analisada com facilidade, a melatonina fornece uma janela conveniente para o estado do marca-passo circadiano. Qualquer perturbação do relógio é refletida no perfil de melatonina; portanto, ela fornece informações que

podem ser usadas para estudar a regulação do marca-passo circadiano central.

### SONO E RITMOS CIRCADIANOS

#### Regulação do sono

O sono reparador consolidado é mais valorizado quando vivenciamos distúrbios do sono. O sono é o produto integrado de dois processos oscilatórios. O primeiro, com frequência referido como o homeostato do sono, é uma oscilação que se origina do acúmulo e dissipação do débito de sono. Os substratos biológicos que codificam o débito de sono não são conhecidos, embora a adenosina esteja surgindo como um dos principais neuromoduladores candidatos do homeostato do sono. O segundo processo oscilatório é governado pelo relógio circadiano e controla um ritmo diário na propensão ou, inversamente, no despertar do sono. A interação dessas oscilações pode ser dissociada alojando-se indivíduos em um ambiente intemporal por várias semanas. O ciclo circadiano no estado desperto (vigília) aumenta com regularidade ao longo do dia, alcançado um máximo logo antes do aumento circadiano na melatonina plasmática (Fig. 1.9-1). O estado desperto subsequentemente diminui para coincidir com a queda circadiana na temperatura corporal. Experimentos impondo horários de sono forçados ao longo do dia circadiano demonstraram que um surto de sono ininterrupto de 8 horas apenas pode ser obtido se o sono for iniciado cerca de 6 horas antes do nadir da temperatura. Esse nadir em geral ocorre aproximadamente das 5 às 6 horas da manhã. Em indivíduos saudáveis, iniciar o sono entre 23 horas e meia-noite proporciona a mais alta probabilidade de conseguir 8 horas sólidas de sono. Deve ser salientado que a preferência diurna varia entre os indivíduos em razão de idade, períodos circadianos endógenos e outros fatores. Essa variabilidade encontra paralelo na fisiologia. Clinicamente, a preferência diurna pode ser quantificada utilizando o Questionário de Matutuidade e Vespertinidade (MEQ) de Horne--Östberg (HO). Em termos qualitativos, as pessoas matutinas, ou cotovias, tendem a despertar mais cedo e vivenciar a temperatura corporal mínima em um horário mais cedo em relação às pessoas

Horário	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6
Sono																	
Resposta à luz (mudança de fase [h])																	
Vigília no episódio de sono (minutos)																	
Melatonina plasmática (escore Z médio)																	
Temperatura corporal (diferença da média) (graus F)																	
2 avanço atraso	0	-2	-4	40	30	20	10	0	2	1	0	-1	0,4	0,0	-0,4	-360	-240
-120	0	120	Fase														
Circadiana de Temperatura Corporal (graus)																	

FIGURA 1.9-1 240 360 Relação da fase relativa do sono em adultos jovens com outros marcadores de fase circadiana. (De Dijk D-J, Lockley SW. Invited review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. J Appl Physiol. 2002;92:852, com permissão.)

90 Compêndio de Psiquiatria noturnas, ou corujas. Estudos de privação do sono têm demonstrado que o componente homeostático do sono é notavelmente semelhante entre indivíduos de idade similar. (Deve-se observar que há um de clíneo bem estabelecido na necessidade de sono dependente da idade.) Portanto, a preferência diurna é ditada quase com exclusividade pelo componente circadiano da regulação do sono.

#### Transtornos do sono circadiano

##### A síndrome de fase do sono avançada (ASPS) é um extremo pato lógico do fenótipo da cotovia. Uma forma familiar autossômica-dominante de ASPS (FASPS) foi recém-caracterizada geneticamente. Os membros da família afetados exibem um avanço impressionante de 4 horas do ritmo de sono-vigília diário. Eles em geral adormecem aproximadamente às 19h30 e despertam de forma espontânea por volta das 4h30. Os indivíduos afetados têm um polimorfismo de nucleotídeo único no gene que codifica hPER2, o homólogo humano do gene-relógio Per2 do camundongo. Esse polimorfismo de nucleotídeo de adenina-para-guanina resulta na substituição do aminoácido serina-para-glicina que faz a proteína mutante ser fosforilada de forma ineficiente por caseína quinase I, um componente estabelecido do mecanismo molecular circadiano. De maneira similar, foi demonstrado que a síndrome de fase do sono atrasada (DSPS) é influenciada pela genética. Um polimorfismo de comprimento em uma região de repetição do gene hPER3 parece estar associado com preferência diurna em pacientes com DSPS, o alelo mais curto sendo associado com preferência vespertina. O advento da lâmpada estendeu o dia das pessoas para a noite natural. Essa invasão da noite, embora aumentando a

produtividade, afetou os padrões de sono dos humanos (Fig. 1.9-2). O uso normal das luzes artificiais resulta em um surto de sono consolidado com duração aproximada de 8 horas. Esse padrão de sono é incomum entre a maioria dos outros mamíferos, que costumam vivenciar um sono mais fracionado. O sono humano sob fotoperíodos mais naturais, nos quais a duração da noite é mais longa, se torna descomprimido. Especificamente, uma distribuição bimodal do sono é observada; os surtos de sono ocorrem no início e no fim da noite. Períodos de vigília tranquila são intercalados com os dois surtos de sono principais. Esse padrão de sono natural é mais semelhante aos padrões de sono de outros mamíferos.

**SAZONALIDADE** O período de 24 horas da rotação da Terra em torno do seu eixo é imutável. Entretanto, o eixo da Terra é inclinado  $23,45^\circ$  do plano de sua própria órbita em torno do Sol (a eclíptica). Como resultado, a proporção relativa de dia para noite no dia astronômico de 24 horas varia à medida que a Terra prossegue ao longo de sua órbita do Sol. Muitos organismos são capazes de sincronizar a fisiologia com o ciclo sazonal para aumentar a sobrevivência. Por exemplo, ciclos sazonais precisos na reprodução são observados nos reinos vegetal e animal. Mamíferos grandes, que normalmente têm períodos de gestação longos, como as ovelhas, concebem no outono, quando as noites são longas e os dias são curtos, portanto o parto ocorre durante a estação relativamente branda da primavera. Referimo-nos a esses animais como reprodutores de dias curtos. Por sua vez, mamíferos com períodos de gestação de apenas poucas semanas, como os hamsters, concebem e dão à luz durante a primavera e o verão, quando os dias são longos e as noites são curtas. Por consequência, esses animais são conhecidos como reprodutores de dias longos. Como os ritmos circadianos, muitos desses ritmos anuais (circanuais) tendem a persistir na ausência de indícios sazonais com períodos endógenos de aproximadamente um ano.

**Melatonina e sazonalidade** O parâmetro ambiental mais confiável que fornece uma representação fiel do dia solar é o ciclo dia-noite. De maneira semelhante, o parâmetro ambiental mais confiável refletindo a progressão ao longo das estações é a mudança na duração do dia, a fração das 24 horas do dia entre o nascer e o pôr do sol. Em animais com reprodução sazonal, a duração do dia é fisiologicamente codificada pelo perfil de melatonina. Como já foi descrito, os níveis de melatonina são elevados durante a noite. Uma noite longa, como a vivenciada durante o inverno, resulta em um perfil de melatonina elevado de duração bastante longa. Uma noite curta de verão, em contrapartida, resulta em uma duração curta da elevação desse hormônio. Esse sinal sazonal é interpretado pelo eixo reprodutivo, resultando em uma resposta reprodutiva apropriada. O papel da melatonina na transdução da duração do dia foi elucidado por animais pinealectomizados com reprodução sazonal, removendo, assim, a principal fonte endógena desse hormônio. A melatonina foi, então, infundida em perfis imitando o dia.

**FIGURA 1.9-2** Noite Luz artificial Sono humano “natural” Sono humano moderno Mudança na estrutura do sono em resposta a iluminação artificial. O tempo de sono total é reduzido, e os períodos de vigília tranquila são abolidos pelo dia estendido para a noite por meio da iluminação artificial. (De Wehr TA, Moul DE, Barbato G, et al. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol*. 1993;265:R846, com permissão.)

**Ciências neurais** 91 dias longos ou dias curtos. A duração da elevação da melatonina foi o principal determinante do estado reprodutivo sazonal, mesmo quando o perfil infundido foi administrado sob uma duração do dia conflitante. A variação em outros parâmetros, como a amplitude do perfil de melatonina, a quantidade total sintetizada ou a relação de fase do perfil com o ciclo luz-escuridão, é de importância limitada na produção de um sinal humoral que transduz a duração do dia. As respostas reprodutivas à mudança da duração do dia podem ser drásticas. Um hamster siberiano macho (*Phodopus sungorus*) mantido em dias longos é competente em termos reprodutivos e em geral tem um peso testicular de aproximadamente 250 mg por testículo. Sob dias curtos, entretanto, os testículos regredem em torno de 15 mg cada um, representando uma diminuição de 94% na massa testicular. O mesmo grau de regressão é observado em resposta a infusões de

melatonina que imitam dias curtos. A comunicação da duração do dia transduzida por hormônios para o eixo reprodutivo tende a ser mediada, pelo menos em parte, pelos receptores de melatonina na pars tuberalis da hipófise. O mecanismo exato permanece desconhecido, mas existe a hipótese de que a ativação desses receptores regule de forma indireta um fator não identificado, presumidamente denominado tuberalina. A tuberalina, por sua vez, controla a expressão gênica e a liberação de prolactina dos lactótrofos na adeno-hipófise da hipófise. Sazonalidade em humanos

Se os seres humanos são verdadeiramente sazonais ainda é uma questão de considerável debate. Várias linhas de evidência sugerem a presença de uma tendência residual à sazonalidade. Um pico na taxa de suicídio ocorre no verão; esse pico é transcultural. As taxas de nascimentos também são propensas a apresentar variação sazonal; um pico pequeno, porém perceptível, na taxa de nascimentos ocorre na primavera e no verão. Esse padrão, todavia, é variável e muito influenciado por fatores culturais e geográficos desconhecidos. De interesse é o fato de que a amplitude do pico na taxa de nascimentos no período de primavera-verão diminuiu à medida que as sociedades se tornaram industrializadas. A estrutura bimodal descomprimida do sono humano durante as noites longas indica que a duração do sono natural está relacionada à duração da noite. Possivelmente, um sistema de dois osciladores poderia funcionar para manter padrões de sono adequados durante a variação dos fotoperíodos. Esse sistema proposto consistiria em um oscilador vespertino para acompanhar a transição do dia para a noite (anoitecer) e um oscilador matutino para acompanhar a transição da noite para o dia (amanhecer). As diferenças de fase relativas entre esses osciladores podem codificar as durações variáveis do dia associadas com a passagem das estações. Evidências biológicas de um sistema de dois osciladores existem em roedores e em humanos. O perfil de melatonina de muitos vertebrados, incluindo alguns seres humanos, é bimodal, com picos vespertinos e matutinos. Em roedores, os estudos metabólicos e eletrofisiológicos do NSQ normalmente têm sido feitos em fatias do cérebro cortadas no plano coronal. Os resultados de estudos eletrofisiológicos conduzidos em fatias do cérebro cortadas no plano horizontal forneceram novos insights. A frequência de potenciais de ação nos neurônios do NSQ de preparações cortadas nesse plano é bimodal, com picos no início e no fim do dia subjetivo. Além disso, o intervalo entre os picos varia como uma função do fotoperíodo no qual o animal estava alojado. Esses estudos emprestam credibilidade às suspeitas há muito existentes de que o NSQ de mamíferos com reprodução sazonal e, tal vez, mamíferos não sazonais abriga um oscilador matutino e vespertino que interage para transmitir informações sobre a duração do dia. Efeitos do envelhecimento

Em geral, à medida que os seres humanos envelhecem, o período circadiano encurta, os avanços da fase circadiana resultam em horários de despertar e de dormir mais precoces, as amplitudes da maioria dos ritmos circadianos diminuem e as mudanças de fase drásticas, como as causadas por viagens transcontinentais (jet lag), são menos toleradas. Mais uma vez, um modelo de camundongo forneceu um insight interessante sobre a interação do processo de envelhecimento e o relógio circadiano. O efeito do jet lag crônico em camundongos idosos tem consequências drásticas sobre a mortalidade. Cerca de metade dos camundongos idosos forçados a avançar de fase 6 horas uma vez por semana sobrevive a esse tratamento, confrontados com uma taxa de sobrevivência de 83% em camundongos comparados por idade que não sofreram mudança de fase. Camundongos idosos submetidos a atrasos de fase de 6 horas semanalmente apresentam uma sobrevivência intermediária de 68%. Esses efeitos profundos de mudança de fase não são observados em camundongos mais jovens. Resta determinar a patogenia do jet lag crônico. De interesse é o fato de que esses camundongos não tinham uma taxa aumentada de tumorigênese. É provável que em humanos, como em camundongos, a dessincronia interna dos osciladores que resultam de um horário de luminosidade rotativo possa ter terríveis consequências, que podem ser exacerbadas pelo envelhecimento.

RITMOS CIRCADIANOS E FARMACOTERAPIA A ritmicidade

circadiana pode ser afetada por medicamentos, e, inversamente, o relógio circadiano pode modular a eficácia de medicamentos ao longo de todo o dia. Uma melhor compreensão dessas interações levará a farmacoterapias mais eficazes. Algumas das interações mais bem estudadas entre medicamentos e o relógio circadiano incluíram os efeitos circadianos dos antidepressivos. Temperatura corporal noturna elevada é um aspecto comum entre pacientes deprimidos. Esse efeito pode se dever a uma redução da amplitude do oscilador circadiano principal no hipotálamo que atua na temperatura corporal. Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) reduzem a temperatura corporal noturna elevada enquanto simultaneamente aumentam a amplitude circadiana. De maneira similar, muitos pacientes deprimidos exibem uma amplitude reduzida nos ritmos de atividade diária. Assim como a temperatura corporal, a amplitude dos ciclos de atividade diária de indivíduos deprimidos pode ser aumentada por terapia de ATC ou ISRS. O uso de lítio para tratar transtorno bipolar já foi estabelecido. Entretanto, ele também afeta o sistema circadiano, resultando em alongamento desse período. O mecanismo molecular pelo qual isso ocorre continua desconhecido. A glicogênio sintase quinase 3 (GSK3) pode ter participação no mecanismo do relógio molecular. De interesse é o fato de que a GSK3 é inibida por lítio. Em culturas de células, foi demonstrado que a GSK3 estabiliza o regulador negativo dos genes-relógio REV-ERB por meio de fosforilação. REV-ERB, como regra, reprime a transcrição do gene BMAL1. Na presença de lítio, entretanto, a GSK3 é inibida, impedindo, desse modo, a fosforilação e a estabilização de REV-ERB, que, como consequência, é visado para degradação proteossômica. A degradação de REV-ERB resulta na remoção da repressão da transcrição de BMAL1. Resta determinar se a influência do lítio sobre o comportamento circadiano é atribuível a seu efeito inibitório na estabilização de REV-ERB mediada por GSK3. Os benzodiazepínicos de curta ação (p. ex., triazolam e brotizolam) também exercem efeitos cronobiológicos. Em hamsters, 92 Compêndio de Psiquiatria triazolam ou brotizolam administrados durante a metade do dia subjetivo induzem avanços de fase circadiana na atividade. Foi demonstrado que o brotizolam reduz a expressão induzida pela luz dos genes-relógio Per1 e Per2 no NSQ. Embora os benzodiazepínicos sejam moduladores alostéricos dos receptores do ácido aminobutírico A (GABA<sub>A</sub>), várias linhas de evidência indicam que os efeitos circadianos desses fármacos de curta ação requerem um sistema serotoninérgico intacto. Quando o agonista do receptor 5-HT<sub>1A/7</sub> 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)-tetralina (8-OH-DPAT) é injetado em hamsters no meio-dia subjetivo, avanços de fase no comportamento locomotor e na atividade neuronal do NSQ são observados, além de uma redução na expressão gênica de Per1 e Per2 no NSQ. Drogas recreativas de abuso também afetam o sistema circadiano. A 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA), ou ecstasy, pode agir como uma neurotoxina da serotonina. Hamsters tratados com MDMA mostraram mudança de fase induzida por triazolam reduzida na atividade locomotora circadiana e uma diminuição na capacidade de reembarcar nos ritmos após o tratamento. Animais tratados com MDMA exibiram redução dos terminais axonais serotoninérgicos no NSQ, mais uma vez enfatizando a importância de um sistema serotoninérgico intacto na regulação do eixo circadiano. O uso recreativo de metanfetamina aumentou drasticamente. A administração crônica dessa substância desorganiza os ritmos de atividade de roedores. Entretanto, sua administração a roedores tornados arrítmicos por meio da ablação do NSQ resulta em ressurgimento da ritmicidade. O mecanismo envolvido na recuperação da ritmicidade ou do sítio de ação permanece desconhecido. A eficácia e a toxicidade de muitas farmacoterapias variam em razão da fase circadiana. As variações diárias na toxicidade letal de doses fixas foram avaliadas em roedores durante anos. Muitos medicamentos para o tratamento de câncer, variando no mecanismo de antimetabólitos a intercaladores de ácido desoxirribonucleico (DNA) a inibidores mitóticos, demonstraram ter alterações de 2 a 10 vezes na tolerabilidade em roedores ao longo do dia. Grande parte dessa diferença é atribuída a variações circadianas na capacidade do corpo de absorver,

distribuir, metabolizar e eliminar compostos tóxicos. Esses quatro processos são afetados por ritmos circadianos subjacentes em processos fisiológicos como variações diárias no pH gástrico, mobilidade gastrointestinal, taxa de filtração glomerular e viscosidade da membrana. A ingestão rítmica dos alimentos durante as refeições nos horários tradicionais também influencia como os medicamentos são manipulados pelo corpo. Está se tornando evidente que, para aumentar a eficácia e minimizar a toxicidade dos medicamentos, a fase circadiana da administração deve ser considerada. O momento circadiano adequado da administração de múltiplos medicamentos pode ser um desafio assustador para indivíduos enfermos e seus cuidadores. O desenvolvimento de pequenas bombas programáveis implantadas que podem ser direcionadas para administrar medicamentos contra o câncer ou outras terapias em determinadas horas do dia pode fornecer uma solução limitada a esse desafio. O surgimento do campo da cromoterapia é um reflexo de nosso entendimento cada vez maior do impacto do sistema circadiano sobre a eficácia dos tratamentos farmacológicos.

REFERÊNCIAS Delezie J, Challet E. Interactions between metabolism and circadian clocks: Reciprocal disturbances. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1243:30. Dridi D, Zouiten A, Mansour HB. Depression: chronophysiology and chronotherapy. *Biol Rhythm Res.* 2014;45:77–91. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev.* 2013;93(1):107. Glickman G, Webb IC, Elliott JA, Baltazar RM, Reale ME, Lehman MN, Gorman MR. Photic sensitivity for circadian response to light varies with photoperiod. *J Biol Rhythms.* 2012;27(4):308. Gonnissen HK, Rutters F, Mazuy C, Martens EA, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:689. Lanzani MF, de Zavalía N, Fontana H, Sarmiento MI, Golombek D, Rosenstein RE. Alterations of locomotor activity rhythm and sleep parameters in patients with advanced glaucoma. *Chronobiol Int.* 2012;29(7):911. Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, Kothare SV. Chronobiology of epilepsy: Diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28:146. Provencio I. Chronobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:198. Shafer SL, Lemmer B, Boselli E, Boiste F, Bouvet L, Allaouchiche B, Chassard D. Pitfalls in chronobiology: A suggested analysis using intrathecal bupivacaine analgesia as an example. *Anesth Analg.* 2010;111(4):980. Wehrens SM, Hampton SM, Kerkhofs M, Skene DJ. Mood, alertness, and performance in response to sleep deprivation and recovery sleep in experienced shiftworkers versus non-shiftworkers. *Chronobiol Int.* 2012;29(5):537.