

## MESA REDONDA: AS VÁRIAS DIMENSÕES DO TRANSTORNO BIPOLAR: É POSSÍVEL ESTABELECEER UMA PERSPECTIVA UNIFICADA?

Coordenador: *Fernando S. Neves*

Professor do Departamento de Saúde Mental – Faculdade de Medicina - Programa de Pós-graduação em Neurociências - UFMG

### PERSPECTIVAS NO CAMPO DA NEUROIMAGEM

*Fabiano Gonçalves Nery*

Faculdade de Medicina -USP

O transtorno bipolar é uma condição grave, recorrente e altamente incapacitante, e que acomete 1 a 3% da população mundial. O risco para desenvolver TAB provavelmente reflete os efeitos combinados de vários genes de susceptibilidade e suas interações com riscos ambientais. O transtorno bipolar é caracterizado por uma desregulação profunda do humor, levando a quadros graves de depressão maior e de mania. Evidências surgidas nos últimos dez anos a partir de estudos de neuroimagem sugerem que alterações estruturais, neuroquímicas e funcionais em determinadas regiões cerebrais que pertencem a dois circuitos inter-relacionados, um circuito límbico-talâmico-cortical e um circuito límbico-estriado-globo pálido-talâmico, são responsáveis pelas manifestações sintomáticas do transtorno bipolar. No entanto, a heterogeneidade sindrômica do transtorno bipolar, como: 1) o subtipo (tipo I versus tipo II); 2) a presença de psicose (depressões e manias psicóticas versus depressões e manias não-psicóticas); 3) a carga genética (famílias com mais de um membro acometido pelo transtorno versus famílias com apenas um membro acometido); 4) a idade de início do transtorno bipolar (início precoce versus início na vida adulta versus início na idade avançada); 5) a presença ou não de comorbidades com transtornos por uso de substâncias ou transtornos de ansiedade; impede que, no momento, uma perspectiva única da neuroanatomia funcional do transtorno bipolar seja proposta. A esta dificuldade, acrescenta-se outros fatores intrínsecos ao transtorno bipolar, como o efeito potencial do uso de medicações psiquiátricas e/ou o efeito das diferentes fases de humor do paciente sobre a estrutura e o funcionamento cerebral. Apresentaremos estudos de neuroimagem no transtorno bipolar que investigaram pacientes com cada uma dessas condições para ilustrar os avanços e as limitações da pesquisa em neuroimagem do transtorno bipolar. Discutiremos os achados com o propósito de descrever os desafios que a pesquisa em transtorno bipolar deve superar, tanto no que se refere ao balanço delicado em realizar pesquisas cujos resultados sejam válidos e generalizáveis, quanto no uso da associação entre diferentes técnicas de pesquisa para avançar o entendimento de um transtorno psiquiátrico grave e complexo.

### PERSPECTIVAS NO CAMPO DA NEUROPSICOLOGIA

*Leandro Malloy Diniz*

Departamento de Psicologia – UFMG

Transtorno Bipolar (TAB) é caracterizado por alterações de humor (mania/hipomania e depressão) e apresenta variações relativas à intensidade, frequência e duração das crises. Tradicionalmente, alterações cognitivas em pacientes acometidos pelo TAB foram descritas como estado-dependente, ocorrendo de forma secundária aos quadros de depressão e mania. No entanto, nas últimas décadas, a caracterização da persistência de alterações cognitivas em pacientes bipolares eutímicos tem suscitando a idéia de que tais alterações cognitivas são específicas e primárias não ocorrendo apenas durante episódios de humor. Objetivo: Apresentar uma revisão da literatura sobre as principais alterações cognitivas características de pacientes acometidos pelo TAB, identificando seu impacto sobre a qualidade de vida e funcionalidade desses pacientes. Além disso, serão apresentadas contribuições da Neuropsicologia para a identificação de endofenótipos candidatos no TAB. Método: Revisão narrativa da literatura sobre as contribuições da neuropsicologia para a compreensão e tratamento do TAB. Resultados: Alterações cognitivas em pacientes acometidos pelo TAB têm sido descritas em diferentes funções, dentre as quais se destacam as funções executivas e a memória episódica verbal. Variáveis clínicas como os estados de humor, subtipo do transtorno, histórico de sintomas psicóticos, comorbidades e histórico de tentativas de suicídio estão diretamente relacionadas às manifestações cognitivas no TAB. Por sua vez, as alterações cognitivas em pacientes bipolares têm sido relacionadas a impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, diminuindo, por exemplo, a eficiência laboral. A presença de subgrupos de pacientes com alterações cognitivas específicas dentro do TAB, a presença de alterações cognitivas em parentes de primeiro grau, a provável ligação entre tais padrões cognitivos e mecanismos genéticos reforçam a possibilidade de existência de endofenótipos cognitivos no TAB. Dentre os principais endofenótipos candidatos, destacam-se os relacionados à memória de trabalho verbal e à memória e aprendizagem auditivo-verbal. Conclusões: O estudo dos aspectos neuropsicológicos do TAB é importante não apenas para a prática clínica como também para uma melhor compreensão sobre seus mecanismos etiopatogênicos e desfechos clínicos.

## PERSPECTIVAS NO CAMPO DA ANÁLISE DE MARCADORES PERIFÉRICOS

*Izabela Barbosa*

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Neurociências – UFMG

O Transtorno Bipolar (TB) é uma síndrome psiquiátrica de prevalência elevada, associada a altas taxas de recorrência, incapacidade funcional e gastos financeiros elevados ao sistema de saúde. Caracteriza-se pela presença de episódios de mania ou hipomania, alternados com episódios depressivos e mistos. A fisiopatologia do TB ainda é pouco compreendida. Diversas evidências apontam que uma complexa interação entre suscetibilidade genética, fatores estressores ambientais e alterações nos mecanismos de regulação intracelular seriam os responsáveis pelo desenvolvimento da doença e a recorrência dos episódios de humor. Pesquisas recentes têm apontado que uma série de alterações nos chamados “marcadores periféricos” que poderiam se correlacionar com o TB. Os principais marcadores biológicos em maior destaque em pesquisas envolvendo pacientes com TB são os fatores neurotróficos e fatores imunes / inflamatórios. Os fatores neurotróficos são uma família de proteínas que são essenciais a sobrevivência, diferenciação e desenvolvimento neuronal, representados pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), pelo fator de crescimento neuronal (NGF), pelo NT3 e pelo NT4/5. Pesquisas atuais apontam que pacientes com quadros de TB apresentam alterações em níveis periféricos de fatores neurotróficos, principalmente em relação ao BDNF. O BDNF tem sido apontado como essencial na fisiopatologia TB, particularmente durante os episódios de mania e depressão. Em relação aos fatores imunes/inflamatórios, realizamos revisão a literatura, avaliando trabalhos que investigaram suas possíveis alterações em pacientes com TB. Observamos que pacientes com TB apresentam uma tendência a exibir níveis mais elevados de autoanticorpos circulantes. Estudos avaliando parâmetros imunes no soro e/ou plasma dos pacientes apontam um perfil pró-inflamatório comparado a controles saudáveis, especialmente em episódios de mania. Dados avaliando alterações em parâmetros imunes em TB em episódios de eutímia e depressão ainda são limitados. Ainda há carência de estudos avaliando populações leucocitárias em pacientes bipolares. É interessante destacar recentes estudos investigando drogas anti-inflamatórias como nova estratégia terapêutica para pacientes bipolares. Tem sido o objetivo de nossa pesquisa as alterações nos fatores neurotróficos e parâmetros imunológicos / inflamatórios em pacientes com TB. Até o momento foi realizada uma avaliação transversal de 53 pacientes em acompanhamento no serviço de psiquiatria do Instituto Governador Israel Pinheiro. Destes, 34 pacientes estavam em episódio de mania e 19 em eutímia e foram comparados a 38 controles saudáveis. Os pacientes bipolares apresentaram elevações nos níveis plasmáticos BDNF, em receptores solúveis de TNF, e nas quimiocinas CCL24 e CXCL10, além de reduções nos níveis plasmáticos de CCL3 e CXCL8. As alterações foram observadas particularmente em pacientes em mania e em pacientes com longo tempo de evolução da doença. Em análise de possíveis preditores de TB encontramos, com um poder de predição de 85,7% que elevações nos níveis plasmáticos de BDNF, sTNFR1 e reduções de CCL3 poderiam ser apontados como preditores do TB. Não encontramos preditores associados a fases de mania ou eutímia. Embora ainda recentes, tem sido evidenciada a participação de fatores neurotróficos e mecanismos imunes e/ou inflamatórios na fisiopatologia do TB. Dados do nosso laboratório, assim como da literatura, apontam uma tendência a um estado pró-inflamatório associado ao TB. Em relação a marcadores de fases depressivas, mania e misto ainda são necessárias maiores investigações. Curiosamente, os pacientes bipolares, após longo tempo de evolução de doença apresentaram elevações nos níveis plasmáticos de BDNF. Nossos dados apontam para alterações em parâmetros imunológicos e fatores neurotróficos associados ao TB.

## PERSPECTIVAS NO CAMPO DA GENÉTICA

*Fernando S. Neves*

Professor do Departamento de Saúde Mental – Faculdade de Medicina – UFMG

Professor do Programa de Pós-graduação em Neurociências - UFMG

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um distúrbio psiquiátrico crônico e incapacitante que afeta cerca de 4 % da população mundial. O critério diagnóstico fundamental do TAB é a ocorrência de episódios maníacos, entretanto as alterações na esfera cognitiva são as principais responsáveis pela morbi-mortalidade associadas a este transtorno. O TAB é considerado um dos transtornos psiquiátricos com maior determinismo genético apresentando cerca de 90% de herdabilidade. Nas últimas décadas inúmeras pesquisas têm sido realizadas no intuito de se descrever as bases biológicas do TAB, entretanto, poucos achados foram consistentemente replicados. Além disso, a pesquisa sobre os transtornos psiquiátricos é pulverizada entre diversas disciplinas científicas que muitas vezes chegam a resultados contraditórios. Por exemplo, os estudos de genética indicam que a esquizofrenia e o TAB compartilham a mesma matriz etiológica. Por outro lado os estudos morfológicos através de ressonância nuclear magnética mostram padrões de imagem bastante distintos entre os dois transtornos. Outro exemplo: estudos neuropsicológicos indicam poucas diferenças qualitativas entre o TAB, a esquizofrenia e a depressão recorrente. Por outro lado, estudos com marcadores periféricos apontam a existência de padrões bioquímicos distintos justificando a manutenção destes constructos diagnósticos. Possivelmente, a dificuldade em se encontrar genes e outros elementos biológicos específicos reside, principalmente, na baixa validade do diagnóstico psiquiátrico que são constructos complexos e largamente baseados na fenomenologia. A fenomenologia diz respeito apenas à manifestação exteriorizada dos sintomas e não aos mecanismos biológicos subjacentes. Sendo assim, dois indivíduos com a mesma constelação sintomática, portanto sob o mesmo rótulo diagnóstico, podem ter matrizes etiológicas completamente diferentes. Assim, uma perspectiva unificada que reúna no mesmo modelo explicativo achados de pesquisa provenientes da genética, dos métodos de imagem, da bioquímica e da neuropsicologia só será possível quando os constructos diagnósticos corresponderem, de fato, a uma homogeneidade etiopatogênica. Uma estratégia promissora é a busca da identificação dos chamados endofenótipos. Os endofenótipos são fenótipos intermediários transmitidos geneticamente de forma co-segregada. Por serem intermediários eles são mais diretamente relacionados às variações biológicas que os complexos constructos psiquiátricos. A validação de um endofenótipo requer que as variações detectadas (testes neuropsicológicos, exames de imagem, marcadores periféricos) sejam encontradas tanto nos quanto nos seus familiares não acometidos. Esta nova abordagem ainda se encontra na sua infância e requer, mais que nunca, uma grande cooperação entre as diversas disciplinas científicas. Com isso, num futuro próximo, espera-se realizar uma descrição objetiva do que hoje chamamos de diagnóstico psiquiátrico e assim podermos efetivamente amenizar o sofrimento dos nossos pacientes.