

BOLETIM_{12.19}

www.sbnpbrasil.com.br

Three red, glossy capsules are shown in a close-up, slightly angled view. They are resting on a light-colored, textured surface. The lighting creates highlights and shadows on the smooth surface of the capsules.

Neuro farmacologia



Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)

Presidente

Deborah Amaral de Azambuja

Vice-presidente

Rochelle Paz Fonseca

Tesoureira Geral

Andressa Moreira Antunes

Tesoureira Executiva

Beatriz Bittencourt Ganjo

Secretária Geral

Katie Almondes

Secretária Executiva

Luciana Siqueira

Conselho delibetativo

Annelise Júlio Costa

Leandro Malloy-Diniz

José Neader Abreu

Paulo Mattos

Conselho Fiscal

Fernando Costa Pinto

Lucia Iracema Mendonça

Marina Nery

SBNp Jovem

Presidente

Victor Polignano Godoy

Vice-presidente

Thais Dell'Oro de Oliveira

Secretário Geral

Lucas Matias Felix

Membros da SBNp Jovem

Alberto Timóteo (MG)

Alexandre Marcelino (MG)

Ana Luiza Costa Alves (MG)

André Ponsoni (RS)

Emanuelle Oliveira (MG)

Érika Pelegrino (RJ)

Giulia Moreira Paiva (MG)

Luciano Amorim (PA)

Maila Holz (RS)

Marcelo Leonel (RJ)

Mariana Cabral (MG)

Mariuche Gomides (MG)

Patrícia Ferreira da Silva (RS)

Priscila Corção (RJ)

Waleska Sakib (GO)

Expediente

Editora-chefe

Giulia Moreira Paiva

Editoras assistentes

Mariuche Rodrigues Gomides
Thaís Dell'Oro de Oliveira

Coordenador editorial

Alexandre Marcelino

Projeto gráfico e editoração

Luciano da Silva Amorim

Revisores desta edição

Isabela Sallum Guimarães

Psicóloga pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Medicina Molecular pela UFMG. Membro do grupo de pesquisa Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica no INCT em Medicina Molecular (LINC-INCT-MM). Colaboradora da SBNp Jovem.

Equipe de revisores

Alina Todeschi
Camila Bernardes
Emanuel Querino
Giulia Moreira Paiva
Isabela Guimarães
Lucas Matias Félix
Thaís Dell'Oro de Oliveira
Victor Polignano Godoy

Editada em: janeiro de 2020

Última edição: novembro de 2019

Publicada em: janeiro de 2020



Sociedade Brasileira de Neuropsicologia

Sede em: Avenida São Galter, 1.064 - Alto dos Pinheiros
CEP: 05455-000 - São Paulo - SP
sbnp@sbnpbrasil.com.br
www.sbnpbrasil.com.br



Sumário

- 05** **RELATO DE PESQUISA**
Os desafios da pesquisa em neurofarmacologia
- 16** **ENTREVISTA**
- 20** **HANDS ON!**
Psicofármacos

RELATO DE PESQUISA

Os Desafios da Pesquisa em Neurofarmacologia

Bruno Rezende & Laila Blanc Arabe

Qual é a primeira coisa que você pensa quando você escuta a palavra “farmacologia”?

Provavelmente alguns dirão “remédios”, outros dirão “drogas” e alguns dirão até “indústria farmacêutica” – uma confusão infelizmente comum.

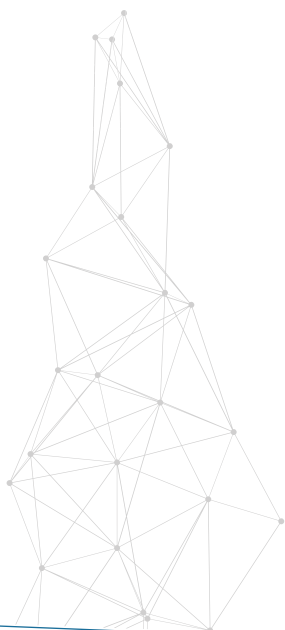
Sim, remédios e drogas fazem parte da farmacologia, mas a farmacologia é na verdade um ramo da ciência que estuda os mecanismos de ação de qualquer substância no nosso corpo, incluindo moléculas criadas pelo homem, moléculas naturais (exógenas) e até moléculas produzidas pelo nosso próprio corpo (endógenas). Ao contrário do que muitos acreditam, a grande maioria das pesquisas farmacológicas ocorrem em universidades e institutos de pesquisas públicos e tem como objetivo inicial compreender como essas substâncias atuam em nosso corpo, onde se ligam e o que fazem com o nosso organismo (farmacodinâmica), e compreender como nosso organismo modifica essas substâncias, como entram e como saem do nosso organismo (farmacocinética). Em conjunto, essas pesquisas nos ajudam a descobrir novas drogas para doenças, onde elas agem e qual é a melhor quantidade que deve ser ingerida.

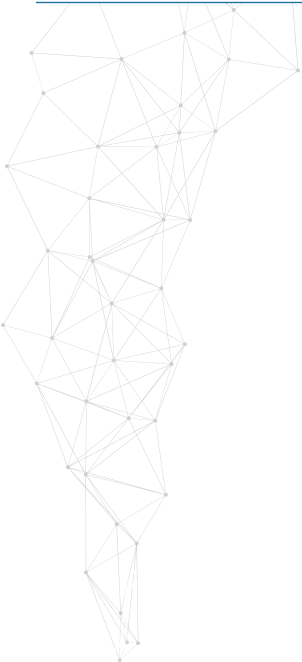
Enquanto pesquisamos essas substâncias e descobrimos uma nova droga, naturalmente a classificamos em diferentes categorias, como anti-inflamatório, ou como anti-hipertensivo, ou como antipsicótico, dentre outros, de acordo com o primeiro mecanismo testado ou estu-

dado. Porém, sabemos que nosso corpo é uma colônia de células relativamente especializadas com, virtualmente, o mesmo DNA. Essa "gambiarra" evolutiva é repleta de substâncias redundantes (duas substâncias diferentes têm a mesma função) e de substâncias versáteis (a mesma substância tem funções diferentes em diversos órgãos ou células). Como exemplo de redundância biológica temos a quebra (catabolismo) da dopamina, que é realizada por duas enzimas, a COMT e a MAO. Como exemplo de versatilidade biológica temos a proteína Akt, que tem papel no metabolismo do açúcar nos músculos e nos adipócitos, enquanto no neurônio a mesma proteína tem papel da formação de axônios e dendritos.

Tanto a redundância quanto a versatilidade biológica dificultam as pesquisas farmacológicas e o desenvolvimento de novas drogas. Pense bem: em relação à redundância, se um indivíduo tem déficit de dopamina no estriado, é provável que a inibição de uma das enzimas não seja suficiente para recuperar a redução da dopamina já que a outra enzima pode realizar um papel compensatório e catabolizar mais dopamina. Já em relação à versatilidade, se a Akt for utilizada como alvo farmacológico para aumentar a plasticidade cerebral, provavelmente aparecerão distúrbios no metabolismo de açúcar nos músculos e nos adipócitos como efeitos colaterais. Por isso é importante pesquisar além da classificação inicial da droga, além dos órgãos inicialmente descritos como alvos farmacológicos, para compreender o que está por trás dos prováveis efeitos colaterais. E, pelos mesmos motivos (redundância e versatilidade biológica) muitas das vezes, descobrimos outras aplicações para a mesma substância. O exemplo mais famoso é o exemplo do Viagra, que estava sendo estudado para tratamento de angina (doença cardíaca) e acabou virando medicamento para distúrbio de ereção.

Podemos observar que o desenvolvimento de novas substâncias exige muita pesquisa em universidades e muito investimento público. Mas mesmo quando conseguimos descobrir ou desenvolver uma substância farmacológica que tenha bons resultados terapêuticos e poucos efeitos colaterais, sempre existem as exceções – afinal a biologia é uma área de conhecimento famosa pelas suas exceções. Um dos fatores com forte influência na variabilidade dos resultados farmacológicos, das respostas do organismo às substâncias, é a genética. Pense bem, seu DNA transcreve RNAm que é traduzido em proteínas. E o que seriam essas proteínas? São as enzimas que metabolizam uma substância no fígado (ex: citocromo P450 e metabolismo do haloperidol), as





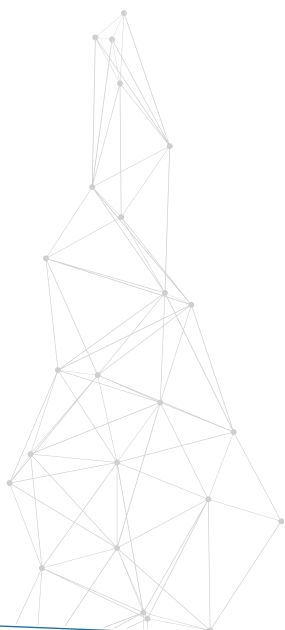
enzimas que metabolizam neurotransmissores (ex: tirosina hidroxilase e metabolismo de dopamina), os receptores de membrana (ex: receptor GABAérgico alvo de benzodiazepínicos), os transportadores para recaptção de neurotransmissores (ex: transportador de serotonina alvo de antidepressivos) ou até os transportadores que eliminam a substância pelos rins (ex: eliminação de antidepressivos pela glicoproteína P). Sendo assim, uma mutação em um receptor de membrana pode aumentar a afinidade, ou o potencial de ligação, fazendo que o receptor seja mais ativado quando uma substância se liga. O contrário também pode acontecer, diminuindo a afinidade do receptor com a substância, diminuindo a qualidade da resposta do receptor. Isso significa que uma mutação no receptor de membrana pode influenciar a sensibilidade de um indivíduo a uma substância, tanto endógena quanto exógena, tanto natural quanto artificial. Interessante, né?! A linha de pesquisa que estuda a influência das variações genéticas nas respostas dos organismos às substâncias é chamada de farmacogenética ou farmacogenômica. Essas informações criaram um sonho entre os farmacologistas, o desenvolvimento de drogas individualizadas, com melhor resposta terapêutica e nenhum efeito colateral.

Apesar disso, estima-se que o corpo humano produza aproximadamente 20.000 proteínas e que cada uma dessas proteínas tenha por volta de 100 mutações, sejam de bases únicas (mudando um aminoácido) ou pós-translacionais (mudando a estrutura da proteína). As interações entre as variações genéticas criam um espectro imenso de respostas às substâncias, deixando a individualização farmacológica extremamente difícil. Vamos pegar como exemplo duas proteínas envolvidas na concentração da substância no corpo: enzima que metaboliza uma substância no fígado para colocá-la no sangue, enzima que elimina a substância do sangue pelos rins. Agora imagine pacientes utilizando haloperidol como antipsicótico. Se um indivíduo tem uma mutação que aumenta a atividade da enzima que metaboliza o haloperidol no fígado e uma mutação que diminui a eliminação do haloperidol pelos rins, os níveis de haloperidol no corpo ficarão altos rapidamente e o haloperidol irá demorar para ser eliminado. Ou seja, o haloperidol ficará em altas concentrações no corpo por muito tempo. Se o indivíduo tiver só a primeira mutação, da proteína no fígado, os níveis de haloperidol ficarão altos rapidamente no sangue, mas a eliminação também será mais rápida. Nesse caso o haloperidol não deve chegar nos mesmos níveis de concentração do exemplo anterior e ficará no corpo por menos tempo. Se a mutação for só na proteína nos rins, o aumento dos níveis de ha-

loperidol no organismo será lento, mas a eliminação também será lenta. Então, nesse exemplo, a concentração de haloperidol no corpo terá um aumento gradativo e ficará mais tempo no corpo. E se as mutações tiverem efeitos inversos nas proteínas? Se as mutações reduzirem a atividade da proteína no fígado e aumentarem a atividade da proteína nos rins? A concentração do haloperidol nunca chegará em altos níveis, pois enquanto o fígado demora para metabolizar o haloperidol, os rins já eliminam o pouco que foi metabolizado.

Acho que, mesmo com o exemplo de variações genéticas em apenas duas proteínas, envolvidas na concentração da substância farmacológica no corpo, deu para entender a complexidade na resposta de organismos em relação às substâncias, não é?! Obviamente, existem outros fatores além da complexidade, dessa imensa variedade de proteínas, mutações e suas interações. Como nosso organismo é um sistema aberto, ele se modifica com influências do ambiente, incluindo de substâncias farmacológicas. Essas adaptações podem ser tanto não-epigenéticas quanto epigenéticas. Como exemplo de adaptação não-epigenética, temos a internalização de receptores neuronais. Se uma substância farmacológica (natural ou criada pelo homem) ativar demais um receptor, é possível que, por um processo bioquímico, ele fique menos disponível na membrana plasmática. Com menor disponibilidade de receptores, as substâncias farmacológicas têm dificuldade de se ligar a receptores, tendo assim menos efeitos terapêuticos ou até mesmo criando um novo efeito colateral. Algumas drogas tentam evitar essas adaptações, como o aripiprazol, que é um agonista parcial do receptor dopaminérgico D2. Por ser agonista parcial, ele ativa o receptor com menor intensidade, ficando entre a ativação completa (dopamina) e o bloqueio completo (haloperidol).

Adaptações epigenéticas, por sua vez, envolvem alterações na expressão de RNAm e de proteínas em consequência de algum estímulo. Por exemplo, um indivíduo, quando sofre estresse, produz cortisol, um hormônio endógeno. O cortisol sai da glândula adrenal e entra na corrente sanguínea até chegar no cérebro. Quando o cortisol se liga a receptores nos neurônios acontece metilação do DNA, que impede a produção de genes e de proteínas específicas. O mesmo acontece quando se usa glicocorticoides como anti-inflamatório. Ambas substâncias endógenas e exógenas impedem a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que ajuda na sobrevivência dos neurônios. Agora imagine a complexidade das interações descritas nos parágrafos anteriores



em conjunto com essas estas adaptações. Não é fácil ser um cientista na área da farmacologia, não é?!

Pois é, mas para deixar ainda mais difícil e fascinante, nosso organismo é um sistema complexo aberto que também é dinâmico. Ou seja, muda ao longo do tempo. Por causa disso, existem janelas temporais quando genes ou proteínas específicas são produzidos. Esse fenômeno cria janelas sensíveis a estímulos, incluindo fatores ambientais e substâncias endógenas e exógenas. Por exemplo, aparentemente, o sistema de metilação do DNA pelo cortisol é mais sensível durante a juventude do indivíduo que na fase adulta.

Levando em consideração tudo isso e o fato que muitos dos transtornos neuropsiquiátricos têm em comum alterações no sistema dopaminérgico e a experiência de estresse, investigamos o papel da sinalização dopaminérgica, do estresse e da interação entre ambos no desenvolvimento do cérebro e do comportamento. Utilizando o zebrafish como modelo, simulamos alterações genéticas do sistema dopaminérgico com ferramentas farmacológicas. Vimos que alterações na sinalização dopaminérgica na janela desenvolvimental inicial do cérebro altera a formação de circuitos GABAérgicos e do comportamento motor e do tipo-ansiedade. Já utilizando camundongos como modelo, simulamos alterações genéticas do sistema dopaminérgico com ou sem a existência de um evento estressor. Vimos que alterações da sinalização dopaminérgica na infância em conjunto com estresse alteram comportamentos tipo-depressivo e tipo-ansioso em camundongos adolescentes. Também vimos alterações morfológicas no cérebro e de ativação de receptores dopaminérgicos. Mas uma coisa nos deixou ainda mais curiosos. Observamos diferentes resultados entre camundongos pré-adolescentes e adultos, o que sugere que alguma coisa acontece durante a puberdade. Como sabemos que as micróglia têm forte papel na poda neural durante a adolescência, é possível que as micróglia tenham participação direta nas consequências da interação dopamina e estresse na infância. Se nossa hipótese for verdade, essas células terão potencial para se tornar um alvo farmacológico tanto para tratamento como para prevenção de transtornos neuropsiquiátricos consequentes de uma infância hostil.

Mas, já escrevi demais. Obviamente, a mestrand Laila Blanc Arabe irá explicar melhor seu projeto de pesquisa, em que pesquisa os efeitos das alterações dopaminérgicas e do estresse nas micróglia, do que eu.

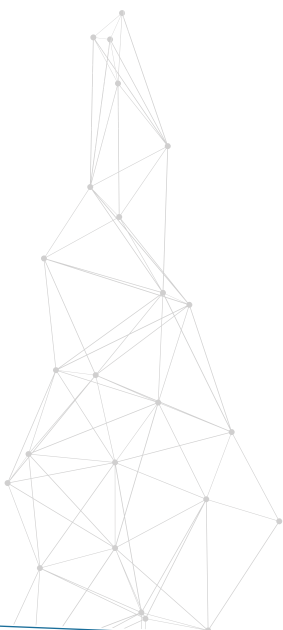
Efeito de alterações no sistema dopaminérgico e estresse crônico no início da vida no perfil de microglia no desenvolvimento

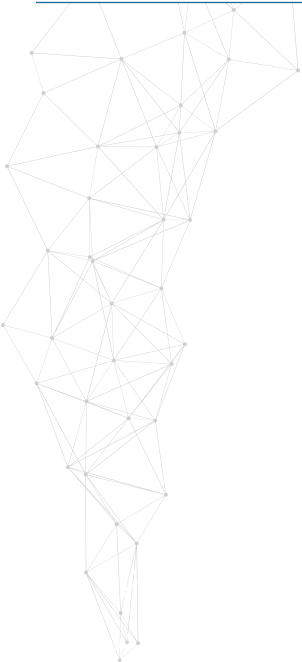
Micro-o-que? Microglia! As microglias são células de defesa, do nosso sistema imune, residentes no nosso cérebro. Elas migram para o sistema nervoso central ainda no início do desenvolvimento embrionário e lá se multiplicam e se diferenciam. Elas integram um grupo de células denominadas células gliais, que são importantes para o desenvolvimento, manutenção e sobrevivência da rede de neurônios que temos no sistema nervoso.

Inicialmente, associava-se as microglias apenas com a neuroinflamação e defesa do tecido nervoso contra patógenos, mas têm-se descoberto que sua participação vai muito além: esse grupo celular participa da morte celular programada de neurônios, libera substâncias que ajudam na sobrevivência destes, modula a formação de novas sinapses e participa da chamada “poda neural”, evento fisiológico que acontece com maior intensidade na infância e na adolescência, em que há perda de neurônios e sinapses pouco ativas.

Devido à sua participação tão intensa na manutenção do microambiente responsável por um desenvolvimento saudável e sobrevivência neuronal, cientistas começaram a investigar a participação das microglias em algumas doenças neurodegenerativas e transtornos do desenvolvimento. Estudos pioneiros nesse sentido foram feitos em modelos animais para doença de Parkinson que apresenta caráter inflamatório: foi visto que a ativação de microglias via receptor dopaminérgico D1 induz um perfil pró-inflamatório nessas células, contribuindo para a degradação de neurônios dopaminérgicos no estriado, mas a ativação de receptores dopaminérgicos D3 induz um perfil anti-inflamatório e neuroprotetor nesse grupo celular.

No que diz respeito à transtornos do desenvolvimento, estudos post-mortem com indivíduos com transtorno de espectro autista mostraram que há maior densidade de microglias no córtex desses indivíduos, o que levou alguns pesquisadores à hipótese de que microglias podem ser responsáveis pela desregulação entre sinapses excitatórias e inibitórias características desse transtorno. Já a esquizofrenia, que também é um transtorno que apresenta características desenvolvimentais, tem dentre os fatores de risco alterações genéticas que levam a modifica-





ções tanto no sistema dopaminérgico quanto no sistema imune. Nesses indivíduos também há uma maior ativação de microglias.

Além disso, as microglias também são capazes de responder a agentes farmacológicos. Em estudos com metilfenidato, remédio utilizado no tratamento de pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), foi visto um aumento da atividade de microglias no gânglio basal. Em seu mecanismo de ação, o metilfenidato bloqueia a proteína transportadora de dopamina, responsável pela recaptação de dopamina na fenda sináptica. Ainda, a minociclina, antibiótico usado como potencial antipsicótico alternativo para pacientes com esquizofrenia, é um inibidor da atividade de microglia. Apesar de melhorar sintomas negativos da esquizofrenia em indivíduos adultos e ter um efeito neuroprotetor, esse fármaco causou efeitos deletérios e prejudiciais quando testados em roedores na janela desenvolvimental pós-natal e em juvenis.

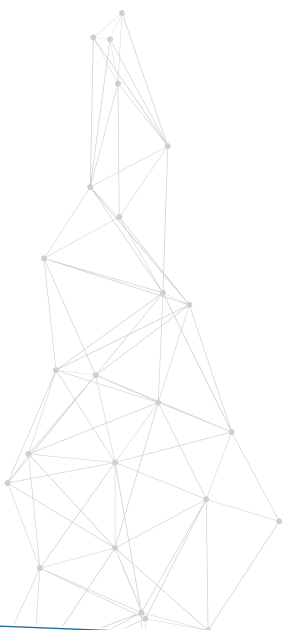
Já deu para perceber que as microglias respondem a vários estímulos, né? Mas como elas conseguem fazer isso? Elas apresentam, em sua membrana celular, receptores para várias moléculas de comunicação do sistema imune, as chamadas citocinas. Além disso, elas também apresentam receptores para neurotransmissores liberados por neurônios. Vários receptores já foram descritos em microglias, como receptores para glutamato, GABA, acetilcolina, canabinoide, opioide e dopamina. Dessa maneira, as microglias conseguem ficar antenadas no que acontece a seu redor.

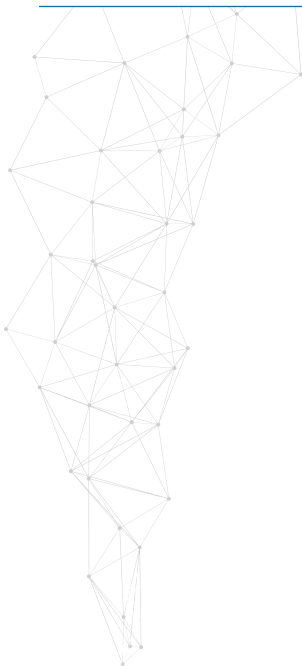
Ainda, foi visto que essas células apresentam receptores para hormônios glicocorticoides. Esses hormônios são liberados em situações de estresse por um eixo de resposta endócrina chamado eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A presença desses receptores faz com que esse tipo celular seja suscetível a estresses crônicos e traumas ocorridos durante o desenvolvimento. Estudos longitudinais têm demonstrado que pessoas que sofreram abusos, abandono ou eventos traumáticos na infância apresentam mais chance de desenvolver transtornos psiquiátricos no futuro, como abuso de drogas, depressão, transtornos de ansiedade e esquizofrenia. Entender os mecanismos biológicos responsáveis envolvidos nisso é importante para a criação de futuros marcadores e meios de prevenção para pessoas em situação de risco. Mas como podemos estudar isso na ciência básica? Para tal, usamos o camundongo como modelo de estudo. A ideia de usar um roedor para

estudar reações a estresse no neurodesenvolvimento pode parecer estranha, mas temos muito mais em comum com esses bichinhos do que parece. As redes neurais responsáveis por respostas aversivas e sistemas envolvidos com diversos transtornos psiquiátricos, como o sistema dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgicos, glutamatérgicos e GABAérgicos são extremamente conservados evolutivamente, assim como toda a maquinaria molecular e respectivos receptores. Para simular o estresse no início da vida, utilizamos um protocolo de separação maternal, em que os filhotinhos são retirados da mãe algumas horas por dia, durante as primeiras semanas de vida. Atenção! Não tente reproduzir o experimento em casa! Toda experimentação animal deve passar pela aprovação de um comitê de ética.

Além do estresse na infância, outros fatores são necessários para o surgimento dos sintomas de grande parte dos transtornos psiquiátricos, afinal, nem todo mundo que passa por um trauma desenvolve um transtorno, assim como muitas pessoas que os desenvolvem também não passaram necessariamente por uma situação traumática na infância. A esse conjunto de fatores, dá-se o nome de hipótese two-hit. No nosso laboratório, estudamos o estresse no início da vida pós-natal, a partir do protocolo de separação maternal em camundongos, concomitante com o aumento de dopamina na mesma fase. Por que a dopamina? Ela é conhecida como "hormônio do prazer", mas não é tão simples assim: primeiramente, quando a dopamina atua no cérebro ela exerce o papel de neurotransmissor, não de hormônio, pois age localmente. Em segundo lugar, esse neurotransmissor está envolvido com diversas funções no nosso cérebro, como controle motor, aprendizado, cognição, sensação de prazer, dentre outras. Dessa maneira, é necessário que a quantidade de dopamina liberada nas diferentes regiões cerebrais e as concentrações de neurotransmissores presentes nos neurônios pós-sinápticos estejam dentro de uma faixa aceitável e sob forte regulação. O desequilíbrio das funções dopaminérgicas está presente em vários transtornos, como esquizofrenia, TDAH, transtorno de ansiedade, abuso de drogas e depressão. Inclusive, em algumas dessas, como esquizofrenia e TDAH, mutações em genes que codificam receptores e proteínas recaptadoras de dopamina se encontram dentre os fatores genéticos de risco para seu surgimento.

Então, em seu projeto de mestrado, a bolsista Ana Luiza de Araújo Lima Reis verificou a interação entre o estresse e o aumento de dopamina na infância (do 2º ao 14º dia) no comportamento de camundongos pré-a-





dolescentes. Para aumentar a dopamina disponível nesse período, foi utilizada injeção de seu precursor L-Dopa, capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, uma barreira altamente seletiva entre cérebro e circulação, junto com uma droga responsável por inibir a conversão de dopamina para L-Dopa na periferia. Isso faz com que maiores concentrações desse fármaco atinja o cérebro. Uma vez no cérebro, o L-Dopa é convertido em dopamina pelos neurônios dopaminérgicos. Como foi uma injeção intraperitoneal (na barriga do filhote), a dopamina disponível aumenta no sistema nervoso inteiro e é capaz de se ligar tanto nos receptores da família D1 quanto nos receptores da família D2. Depois da separação maternal, os animais cresceram normalmente até a quarta semana de vida, período correspondente à pré-adolescência desses animais. Nessa fase, o comportamento desses animais foi testado. Mas o que o comportamento de camundongos tem a nos dizer? Ao longo do último século de pesquisa, vários testes de comportamento foram padronizados em roedores para verificar fenótipos comportamentais que tenham algumas características comuns com transtornos psiquiátricos. Por exemplo, um camundongo tem menos comportamentos de risco assim como uma pessoa ansiosa o tem e esse comportamento é revertido com a administração de ansiolíticos. Devido à complexa natureza diagnóstica de transtornos psiquiátricos, não podemos dizer que o camundongo está ansioso ou depressivo, mas identificamos alguns fenótipos tipo-ansioso e tipo-depressivo nos animais. No trabalho, foram feitos testes para verificar a memória, o comportamento locomotor, o comportamento compulsivo, o comportamento tipo-ansioso e o comportamento tipo-depressivo desses animais.

Animais machos que passaram apenas pela separação maternal apresentaram aumento no comportamento tipo-ansioso e animais fêmeas que passaram pelo protocolo apresentaram aumento no comportamento tipo-depressivo. O aumento de dopamina nas primeiras semanas de vida, quando administrado sem a separação maternal teve um efeito protetor em ambos os sexos. Já a interação da separação maternal e do aumento de dopamina nas primeiras semanas de vida teve um efeito two-hit: machos e fêmeas apresentaram comportamento tipo-ansioso e tipo-depressivo. Com isso, podemos concluir que o sistema dopaminérgico é de alguma forma importante para a resposta ao estresse no início da vida, que modificações nesse período são capazes de perdurar até a pré-adolescência dos animais e que a resposta a estímulos estressores e ao aumento dopaminérgico no início da vida de animais machos e animais fêmeas é diferente.

Okay, sabemos que o estresse na infância altera o comportamento de camundongos e a atividade de microglias na adolescência. Mas como estão as microglias depois do camundongo passar pelo estresse na infância? Alguns estudos verificaram maior atividade dessas células no hipocampo de animais logo após a separação, na pré-adolescência e na vida adulta. O hipocampo é uma região sensível ao estresse pois responde a eventos estressores e participa da regulação do eixo HPA. Além disso, essa região do cérebro também participa da formação de memórias, na cognição e em regulações emocionais. É interessante ressaltar que ele recebe projeções de neurônios dopaminérgicos que influenciam em todas essas funções. Também já foi reportado diminuição do número de microglias em outras áreas do cérebro relacionadas ao sistema dopaminérgico logo após a separação, como área tegumentar ventral, importante área onde há concentração de corpos celulares de neurônios dopaminérgicos e núcleo accumbens, envolvido no sistema de recompensa e sensação de prazer.

Dessa maneira, estamos interessados verificar como está o perfil das microglias logo depois da separação maternal, com e sem o aumento de dopamina disponível no cérebro de camundongos machos e fêmeas. Mas... como conseguimos olhar as microglias? Usamos camundongos geneticamente modificados, em que no lugar de um gene de uma proteína produzida pelas microglias foi inserida uma proteína fluorescente verde. Assim, ao levarmos fatias do cérebro para um microscópio que emite uma luz fluorescente, conseguimos identificar esse grupo celular específico. Para o trabalho, vamos focar na quantidade, volume do corpo celular e ramificações de microglias presentes no hipocampo.

Entender quais modificações ocorrem nessa janela desenvolvimental é importante para conhecermos melhor a etiologia de vários transtornos psiquiátricos. Assim, poderemos criar marcadores para determinados fenômenos, identificar pessoas em situação de risco e até desenvolver fármacos mais específicos para tratamentos mais individualizados e preventivos.

REFERÊNCIAS

Donev, R., & Thome, J. (2010). Inflammation: Good or bad for ADHD? ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, 2(4), 257–266. <https://doi.org/10.1007/s12402->

010-0038-7

Farber, K., Pannasch, U., & T, H. K. (2005). Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 29, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.01.003>

Girault, J. A., & Greengard, P. (2004). The Neurobiology of Dopamine Signaling. *Archives of Neurology*, 61(5), 641–644. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.641>

Inta, D., Lang, U. E., Borgwardt, S., Meyer-Lindenberg, A., & Gass, P. (2017). Microglia activation and schizophrenia: Lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning. *Schizophrenia Bulletin*, 43(3), 493–496. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw088>

Kettenmann, H., Hanisch, U.-K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of Microglia. *Physiological Reviews*, 91(2), 461–553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010>

Koyama, R., & Ikegaya, Y. (2015). Microglia in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Neuroscience Research*. Elsevier Ireland Ltd and Japan Neuroscience Society. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.06.005>

Mastroeni, D., Grover, A., Leonard, B., Joyce, J. N., Coleman, P. D., Kozik, B., ... Rogers, J. (2009). Microglial responses to dopamine in a cell culture model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(11), 1805–1817. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.001>

Meyer, U. (2014). Prenatal Poly(I:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biological Psychiatry*, 75(4), 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.011>

Mosser, C., Arnoux, I., & Audinat, E. (2017). Progress in Neurobiology Microglia in CNS development : Shaping the brain for the future. *Progress in Neurobiology*, 150, 1–20.

Pocock, J. M., & Helmut Kettenmann; (2007). Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends in Neurosciences*, 30(10). <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000012>

Sadasivan, S., Pond, B. B., Pani, A. K., Qu, C., Jiao, Y., & Smeyne, R. J. (2012). Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice. *PLoS ONE*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033693>

Vidal, P. M., & Pacheco, R. (2019). Targeting the Dopaminergic System in Autoimmunity. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09834-5>

ENTREVISTA

Nesta edição, Marcelo Leonel entrevistou Marcos Ferraz, mestre e doutor em Biologia, professor associado da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e subchefe do Departamento de Farmacologia e Psicobiologia. Marcos tem experiência na área de Farmacologia, com ênfase em Neuropsicofarmacologia, farmacologia cardiovascular e renal e etologia.

Dr. Marcos Ferraz, pode nos contar um pouco sobre sua trajetória acadêmica dentro da área de Farmacologia?

Eu entrei no curso de Ciências Biológicas aqui na UERJ, em 1984, disposto a estudar comportamento animal. Busquei um estágio na Zootecnia do museu Nacional, onde trabalhei com escorpiões e aranhas. Mas o trabalho era de classificação sistemática. Não era bem o que eu queria. No ano seguinte, em 1985, fiquei sabendo que havia um professor de Psicobiologia, que havia feito o doutorado com o professor Elisaldo Carlini, na Escola Paulista de Medicina (Hoje, UNIFESP), e que estudava comportamento: Ricardo Santos, do setor de Farmacologia. Foi em busca de estudar o comportamento, que ingressei na farmacologia da UERJ. Desenvolvi, então, minha iniciação científica estudando drogas que modificam o comportamento sexual de ratos. Concluí a graduação em 1987 e no ano seguinte fui contratado como professor substituto para lecionar aulas de psicofarmacologia. Desenvolvi o mestrado (1993) e o doutorado (1999) na mesma linha de pesquisa, buscando entender os mecanismos neurobiológicos relacionados à regulação da resposta sexual. Em 1995, ingressei como professor na UERJ e, desde então, tenho lecionado farmacologia geral e psicofarmacologia para estudantes de biologia, enfermagem, medicina, nutrição, odontologia e psicologia. Em 2016, publiquei meu primeiro livro de farmacologia, pela editora Rubio: Bizu comentado de farmacologia, 515p. No mesmo ano, ingressei no curso de Psicologia da UERJ, onde estou cursando o 7º período.

Em que situações e como um neuropsicólogo pode se beneficiar

do conhecimento da neurofarmacologia?

O uso de psicofármacos está muito disseminado atualmente, em parte pelo poder da propaganda financiada pela indústria farmacêutica e também pelo grande desenvolvimento científico e tecnológico nesta área. Portanto, quando o psicólogo, em geral, e o neuropsicólogo, em particular, estabelecem uma avaliação clínica, um diagnóstico e/ou um condutas psicoterapêutica ou de reabilitação, seu trabalho pode ser expressivamente atravessado pelos efeitos de fármacos. E não falo apenas daqueles fármacos empregados na clínica neurológica ou psiquiátrica. Beta-bloqueadores empregados no tratamento da hipertensão arterial, na angina pectoris e nas arritmias aliviam os tremores não parkinsonianos e a ansiedade, mas podem agravar sintomas depressivos. Por outro lado, os avanços no conhecimento das bases neuroquímicas de transtornos neurológicos, como o parkinsonismo e a doença de Alzheimer, permite o emprego de fármacos que melhoram a qualidade de vida e podem ser bons coadjuvantes às terapias de reabilitação. Em crianças, há condições raras, mas que são extremamente debilitantes, cujos sintomas também podem ser aliviados por meio de fármacos. No entanto, a palavra Fármaco deriva do grego "Pharmakon", que significa "remédio" e "veneno". Penso que o neuropsicólogo precisa ter conhecimento do risco relativo, isto é, dos efeitos adversos e tóxicos dos fármacos que seu paciente/cliente utiliza. Parte das queixas e dos sintomas observados pode ser efeito adverso de algum medicamento.

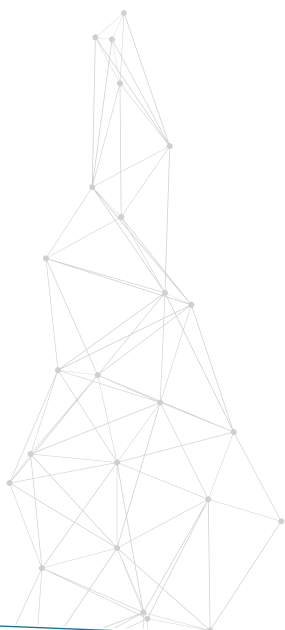
Quais são as atualizações nos tratamentos farmacológicos de doenças neuropsiquiátricas?

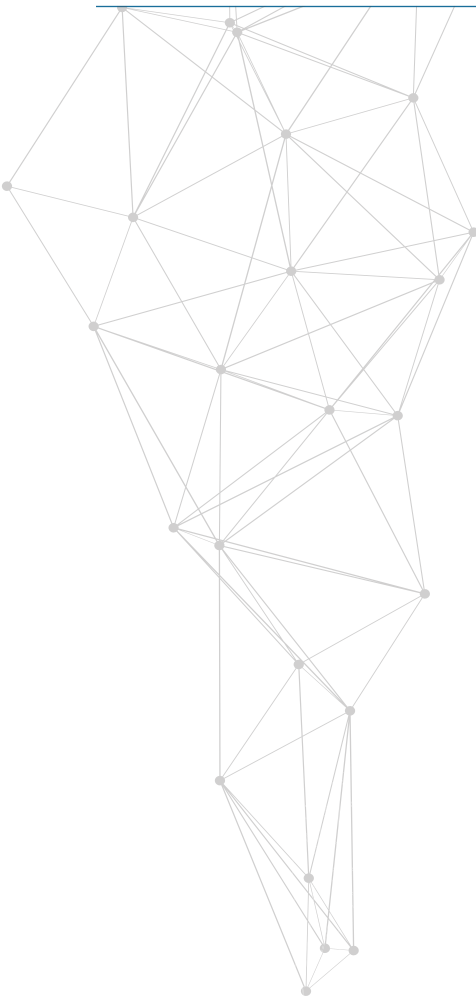
As atualizações são constantes, porque há muita gente desenvolvendo pesquisa científica nesta área. E, claro, porque há interesse econômico da indústria farmacêutica. Afinal, a população mundial tende a envelhecer à medida que prolongamos a expectativa de vida. No parkinsonismo, por exemplo, o desenvolvimento da levodopa, no final dos anos 1960, em combinação com a carbidopa ou com a benserazida, trouxe ganhos memoráveis para a população. A levodopa é o aminoácido precursor da biossíntese de dopamina, enquanto a carbidopa e a benserazida direcionam a biossíntese de dopamina para o sistema nervoso central, diminuindo os efeitos periféricos da dopamina. No Parkinson ocorre dramática redução do conteúdo de dopamina que afere ao estriado. A combinação levodopa+carbidopa/benserazida aumentam a produção

desse neurotransmissor e melhora os sintomas motores. Mais recentemente, foi desenvolvida uma nova classe de drogas: os inibidores da enzima catecol-orto-metil transferase (COMT), representados pela entacapona. A COMT metaboliza dopamina e a própria levodopa. O uso de entacapona potencializa os efeitos da levodopa e reduz os efeitos adversos. Em junho de 2016, foi lançada a opicapona, com a promessa de ser mais eficaz e provocar menos efeitos adversos que a entacapona. No Alzheimer, o tratamento sintomático se dá ao aumentar os níveis de acetilcolina. São empregados inibidores da enzima acetilcolinesterase específicos, para aumentar os níveis desse neurotransmissor no sistema nervoso central sem provocar efeitos adversos sobre o sistema parassimpático e o sistema somático motor. A cada semestre, tenho que atualizar minhas aulas, porque novos fármacos se tornam disponíveis.

Quais são os principais desafios enfrentados pela indústria farmacêutica na fabricação de novos psicofármacos?

Os grandes desafios consistem em investir na pesquisa básica, sem garantia de retorno. Para desenvolver novos medicamentos é preciso primeiro investigar os mecanismos neurobiológicos subjacentes às doenças neurológicas e psiquiátricas. Parece-me que a indústria farmacêutica não vai arcar com este, digamos, investimento de risco. Cabe, portanto, às universidades com o apoio financeiro do Estado investir nesse tipo de pesquisa. As indústrias investem quando foi demonstrado que há, pelo menos, alguma perspectiva de êxito. Ainda assim, na pesquisa científica é preciso conviver com a incerteza, isto é, com a perspectiva do fracasso. No Alzheimer, por exemplo, a terapia anti-amiloide tem produzido resultados decepcionantes. Nos anos 1990, foi demonstrado que um processamento anormal da proteína precursora de amiloide (APP) produz acúmulo da proteína beta-amiloide no Alzheimer. O desenvolvimento de vacinas é também uma alternativa. Os estudos iniciais foram interrompidos porque algumas pessoas desenvolveram meningoencefalites. Por outro lado, drogas que inibem a enzima beta-secretase de cadeia pequena ainda estão sendo estudadas. A memantina, antagonista de receptores NMDA glutamatérgicos, tem sido empregada desde estudo desenvolvido em 2003. E agora sabemos que há uma clara associação entre Alzheimer, diabetes e resistência à insulina. Controlar o diabetes e a resistência à insulina pode ser o caminho para prevenir a doença de Alzheimer. Resta saber se haverá interesse em desenvolver estratégias profiláticas, que são muito mais





baratas do que o tratamento da doença.

Como lidar com o preconceito e medo que existem quanto ao uso de psicofármacos por alguns estudantes e profissionais da área?

Não sei se o preconceito e o medo ainda são tão grandes como há vinte anos. Lembro que, durante uma aula de farmacologia para o curso de enfermagem de uma universidade particular, nos anos 1990, os estudantes fizeram bullying com uma estudante que havia usado clonazepam. Lembro que ela ficou constrangida e disse à turma que não usava mais. Após a aula, particularmente, veio me procurar dizendo que ainda fazia uso e queria conhecer melhor os riscos. Atualmente, entre os meus estudantes, não percebo constrangimento quando se comenta o uso de benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos. Aliás, o uso de clonazepam está na moda, tanto quanto o da fluoxetina e de seu primo mais caro: escitalopram. Entre as crianças, certamente não por escolha delas, o metilfenidato faz bastante sucesso. Pais e professores que o digam. Quanto ao preconceito dos psicólogos, incluindo os neuropsicólogos, penso que preconceito é filho da desinformação. A prática clínica nos ensina que os fármacos não são a grande panaceia para todos os males, e que seus efeitos adversos e tóxicos são, muitas vezes, até piores que os males que eles prometem curar. Por outro lado, a mesma prática ensina que há o lugar da droga na clínica. E nem falos dos antibióticos, que também podem trazer danos terríveis, sobretudo, quando mal empregados, mas dos psicofármacos. Embora estudos recentes tenham revelado o quanto é difícil separar o efeito “placebo” do efeito farmacológico quando se empregam antidepressivos, ainda é cedo para jogarmos esses medicamentos no lixo, se é que algum dia iremos fazer isso. Os medicamentos que citei para o tratamento das doenças de Parkinson e de Alzheimer trazem aumento considerável na qualidade de vida. O emprego de antipsicóticos em pacientes demenciais com comportamento agressivo pode possibilitar a intervenção neuropsicológica. É preciso, portanto, conhecer os riscos e os benefícios de psicofármacos. Penso que os neuropsicólogos precisam conhecer um pouco mais sobre os psicofármacos. Conhecer riscos e benefícios dos diferentes psicofármacos permite ao neuropsicólogo otimizar o desenvolvimento de seu trabalho, bem como contribuir com o trabalho do médico, fornecendo-lhe um feedback que, muitas vezes, o próprio paciente e seus familiares não têm condições de dar. Desse modo, vai ganhar o paciente e seus familiares.

HANDS ON!

Psicofármacos

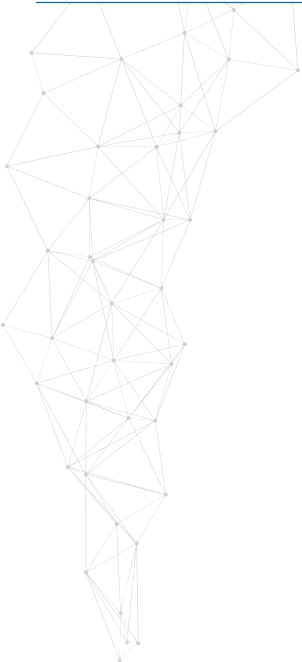
André Ponsoni

A interface da neuropsicologia com a neurologia produziu avanços importantes no tratamento de prejuízos cognitivos causados por lesões cerebrais, auxiliando na melhora da qualidade de vida e funcionalidade neste grupo clínico. Atualmente a neuropsicologia interage com diversas outras áreas além da neurologia, com destaque para o estudo de psicopatologias. Prejuízos funcionais e de qualidade de vida são característicos no transtorno bipolar (TB), transtorno depressivo maior (TDM) e esquizofrenia, e podem ser compreendidos por fatores clínicos, demográficos e cognitivos (Lam, Kennedy, McIntyre, & Khullar, 2014; Sanchez-Moreno et al., 2018).

Dessa forma, a relação entre disfunções cognitivas e desfechos clínicos importantes no tratamento de transtornos mentais vem recebendo maior atenção nos últimos anos, com o desenvolvimento de novos instrumentos de avaliação, intervenções e protocolos específicos de avaliação neuropsicológica para determinadas psicopatologias (Nuechterlein et al., 2008; Solé et al., 2017). Um dos focos de pesquisa atual é acerca do efeito de psicofármacos à cognição. Compreender a interação entre medicamentos e prejuízo ou melhora do funcionamento cognitivo pode servir como uma maneira de intervenção ou auxiliar no planejamento do tratamento a ser realizado. Frente a isso, o presente artigo buscou discutir alguns dos achados atuais da literatura acerca de alterações neurocognitivas relacionadas a psicofármacos no TDM, TB e esquizofrenia.

1 Transtorno Depressivo Maior

Alterações no funcionamento neurocognitivo são uma característica



marcante do TDM. Recentes meta-análises descrevem prejuízos nos componentes cognitivos de memória episódica, fluência verbal e em componentes executivos de memória de trabalho (MT), flexibilidade cognitiva (FC) e controle inibitório (CI) neste transtorno (Bora & Pantelis, 2015; Trivedi & Greer, 2014). A seguir serão descritas algumas das intervenções disponíveis para o tratamento de déficits cognitivos no TDM, conforme descrito em revisões sistemáticas da literatura sobre o tema (Knight & Baune, 2018; Rosenblat, Kakar, & McIntyre, 2015; Salagre et al., 2017).

1.1 Antidepressivos

Efeitos benéficos à cognição foram relatados em alguns estudos que compararam os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) Escitalopram e Sertralina. Mais especificamente, melhor desempenho foi observado nos domínios de velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e memória (Salagre et al., 2017). Destaca-se que os efeitos terapêuticos dos ISRS à cognição foram observados em populações mais jovens, mas não em idosos. Em relação aos inibidores seletivos de recaptação da serotonina-noradrenalina (ISRSN), melhora nos domínios de funções executivas, atenção e velocidade de processamento verbal são descritas na literatura (Salagre et al., 2017). Diferente dos ISRS, esta melhora é observada inclusive em populações idosas.

Ao comparar os efeitos terapêuticos dos ISRS e ISRSN à cognição, um estudo verificou melhora no desempenho cognitivo após a administração de Escitalopram e Duloxetina (Herrera-Guzmán et al., 2010). No entanto, melhor desempenho em componentes cognitivos independente da melhora ou não do humor do paciente foi observado apenas através do uso da Duloxetina. A Vortioxetina, psicofármaco desenvolvido em 2013, também apresentou efeitos benéficos à cognição que podem ser observados independente da melhora de sintomas depressivos (Salagre et al., 2017). Um recente estudo clínico randomizado controlado verificou desempenho cognitivo superior em pessoas que estavam sob uso de Vortioxetina quando comparadas a um grupo controle de indivíduos que estavam sob uso de placebo e outro grupo que estava em uso de duloxetina (McIntyre, Lophaven, & Olsen, 2014). Ademais, efeitos positivos da Vortioxetina no instrumento Códigos em relação a diversos outros antidepressivos foi observado em uma recente meta-análise (Baune, Brignone, & Larsen, 2018).

Frente a isso, a Duloxetina e a Vortioxetina apresentam potenciais para melhora de diversos domínios cognitivos que ocorre apesar da alteração de sintomatologia depressiva. Mais estudos são necessários para confirmar estas hipóteses, assim como se estes resultados são válidos para todas as pessoas com TDM ou se podem estar relacionados a subgrupos com determinadas características individuais e clínicas.

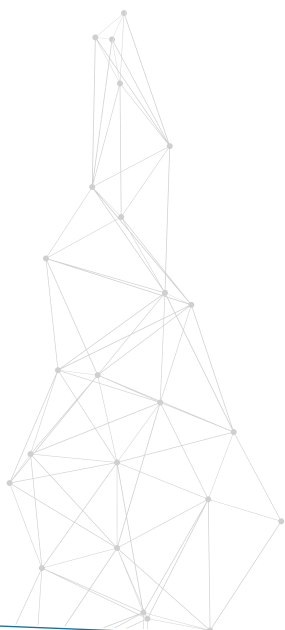
1.2 Psicoestimulantes

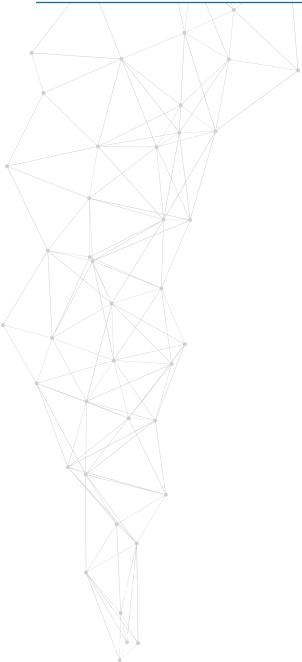
Poucos estudos buscaram verificar os efeitos terapêuticos à neurocognição de psicoestimulantes no TDM. Possíveis efeitos terapêuticos do fármaco modafinil são descritos, principalmente em pacientes que apresentam sintomas de sonolência e fadiga (Fava et al., 2007). Estudos recentes ressaltam uma melhora no desempenho cognitivo em alguns componentes executivos e de memória no TDM após o uso de modafinil (Salagreet al., 2017). Em relação à atomoxetina, estudos realizados indicam melhora do quadro clínico da depressão no curto prazo, mas mais estudos são necessários para verificar se estes efeitos permanecem a longo prazo.

Quanto aos medicamentos inicialmente desenvolvidos para o tratamento do TDAH, resultados promissores são descritos na literatura. Um estudo investigou indivíduos com TDM em remissão de sintomas sob uso de lisdexanfetamina associado a um ISRS, observando melhora de desempenho em diversos componentes cognitivos avaliados. Poucos estudos na literatura verificaram o potencial do metilfenidato como tratamento adjunto para déficits cognitivos, não encontrando até o presente momento associação entre uso de metilfenidato e melhora de desempenho neurocognitivo no TDM (Salagreet al., 2017).

1.3 Demais fármacos

Psicofármacos que diferem em relação ao mecanismo de ação dos antidepressivos e psicoestimulantes também foram estudados quanto a possíveis efeitos positivos à neurocognição. Em relação ao uso de quetamina, não há consenso acerca da relação entre este medicamento e melhora no funcionamento cognitivo. Shiroma e colaboradores (2014) verificaram que após a administração de quetamina indivíduos com





TDM refratário obtiveram melhora nos componentes de memória de trabalho e memória episódica. No entanto, outro estudo não observou diferenças no desempenho cognitivo após uso de quetamina quando comparado a um grupo controle sob uso de placebo (Murroughet al., 2014). Outras pesquisas buscaram verificar se os efeitos positivos observados na administração de galantamina em indivíduos com doença de Alzheimer poderiam ser replicados em amostras com TDM. No entanto, até o momento nenhum resultado consistente foi encontrado em relação à melhora de sintomas depressivos ou no funcionamento cognitivo (MacQueen & Memedovich, 2017).

2 Transtorno Bipolar

Similar ao TDM, uma das principais características do TB são alterações no funcionamento cognitivo, com estimativas indicando que 1/3 a 2/3 dos indivíduos com TB apresentam alterações em no mínimo um componente cognitivo (Miskowiak et al., 2018). Frente a isso, nos últimos anos diversas intervenções passaram a ser desenvolvidas com o intuito de atender aos prejuízos neurocognitivos observados. A seguir serão descritos alguns estudos que verificaram efeitos positivos e negativos de psicofármacos à cognição no TB.

2.1 Efeitos negativos à cognição

2.1.1 Lítio

Um dos fármacos mais estudados acerca de seus efeitos à cognição é o Lítio, visto às possíveis propriedades neuroprotetivas e ação neurotrófica discutidas na literatura (Corbella & Vieta, 2008). Em uma recente revisão da literatura, Malhi e colaboradores (2016) caracterizaram os efeitos neurocognitivos do Lítio no TB e seus possíveis mecanismos de ação. Os autores discutem possíveis déficits associados ao Lítio na velocidade de processamento, memória episódica e fluência verbal. Estas alterações podem estar relacionadas à lentidão, diminuição da criatividade e falta de foco e clareza, fenômenos relatados por pacientes sob uso de Lítio. No entanto, mais estudos são necessários para diferenciar as alterações específicas à administração do Lítio de mudanças relacionadas ao TB (por exemplo, mudanças do humor ou alterações na tireoide em decorrência do uso de Lítio), de modo a esclarecer possíveis interven-

ções a serem desenvolvidas. Apesar dos déficits relatados, destaca-se na literatura que o Lítio apresenta poucos efeitos colaterais à cognição quando comparado a outros psicofármacos utilizados no TB. Neste sentido, um estudo investigou o funcionamento neurocognitivo no TB ao comparar três grupos de pacientes: uso de lítio em monoterapia; lítio administrado em conjunto com anticonvulsivantes; anticonvulsivantes em monoterapia. Seus resultados indicaram melhor desempenho neurocognitivo nos indivíduos com TB em monoterapia de lítio em relação aos demais grupos (Sabater et al., 2016).

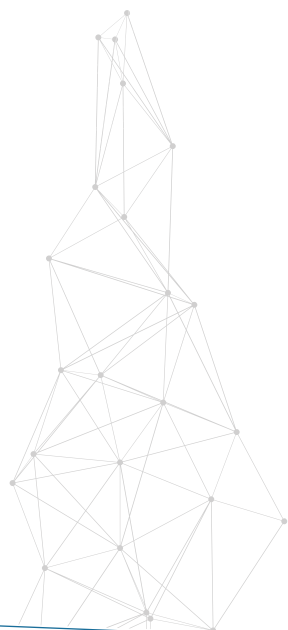
2.1.2 Anticonvulsivantes

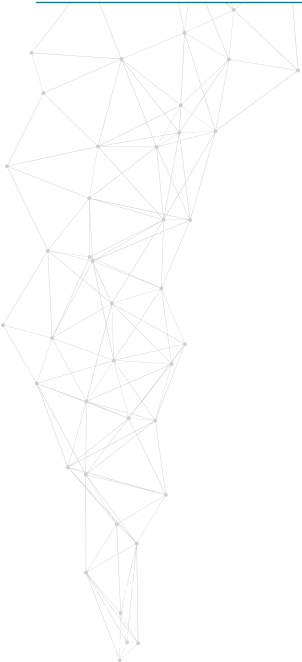
Outros estabilizadores de humor estudados quanto aos seus efeitos neurocognitivos incluem o Ácido Valpróico (AV), a Carbamazepina (CBZ) e a Lamotrigina (LMT). Estudos longitudinais apontam para melhor desempenho nos componentes de fluência verbal fonêmica, memória episódica, memória de trabalho e velocidade de processamento nos grupos em tratamento com LMT quando comparado ao AV e CBZ (Solé et al., 2017). As propriedades neuroprotetivas da LMT foram também observadas em um estudo que comparou os efeitos neurocognitivos da LMT em relação ao Lítio (Gualtieri & Johnson, 2006).

2.1.3 Antipsicóticos

Poucos estudos verificaram os efeitos adversos de antipsicóticos ao funcionamento cognitivo no TB. Torrent e colaboradores (2011) avaliaram 119 indivíduos com TB em eutímia, observando pior desempenho de memória episódica, atenção e fluência verbal nos grupos que estavam em tratamento com Risperidona ou Olanzapina em relação ao grupo controle. No entanto, os autores ressaltam que estas diferenças não foram mais observadas ao se controlar para a variável "histórico de sintomas psicóticos". Ademais, um estudo randomizado duplo-cego com os fármacos Risperidona e Quetiapina verificou efeitos adversos na velocidade psicomotora, atenção e memória de trabalho nos indivíduos que receberam a Quetiapina como tratamento (Wingo, Harvey, & Baldessarini, 2009).

2.2 Efeitos positivos à cognição





Serão discutidos a seguir alguns dos resultados descritos em uma revisão da literatura que investigou intervenções direcionadas à melhora do funcionamento cognitivo no TB (Bortolato et al., 2016).

Alguns estudos buscaram avaliar medicamentos utilizados para o tratamento de transtornos neurocognitivos maiores, como os inibidores de colinesterase Donepezil e Galantamina. Dois estudos que investigaram a Galantamina relataram melhora nos componentes cognitivos de atenção e memória episódica (Iosifescu et al., 2009). No entanto, é importante destacar que estes estudos possuem uma série de limitações que restringem as conclusões acerca do potencial terapêutico da Galantamina à cognição no TB, como ausência de grupo controle ou amostra pequena. Em relação ao Donepezil, um estudo com nove idosos com TB não verificou melhora na velocidade de processamento, atenção e funções executivas avaliadas após 12 semanas de tratamento (Gildengers et al., 2008).

Outro possível moderador de alterações cognitivas é a insulina, frente a hipótese da desregulação de insulina como um fator relevante aos prejuízos cognitivos observados no TB. Um estudo randomizado duplo cego comparou um grupo ao qual foi administrado insulina ao longo de oito semanas com um grupo controle (placebo). Seus resultados não indicaram melhora nos componentes cognitivos avaliados, com exceção do instrumento Teste de Trilhas – parte B (McIntyre et al., 2012). Mais estudos são necessários a fim de verificar o potencial terapêutico da insulina ao funcionamento cognitivo no TB.

Um dos componentes com resultados promissores até o momento para a melhora da neurocognição no TB é a EPO. Miskowiak e colaboradores (2014) verificaram os efeitos terapêuticos da substância em uma amostra de 24 pessoas com TB a qual foi administrada EPO ao longo de oito semanas. Os autores apontam desfechos positivos em oito das 15 funções cognitivas avaliadas, como a memória de trabalho, memória episódica, atenção sustentada e cognição social.

3 Esquizofrenia

A caracterização de déficits cognitivos na esquizofrenia é interesse de pesquisa a muito mais tempo do que no TDM e TB (Bilder, 1997). A esquizofrenia é um quadro crônico e com significativo impacto funcional,

o qual é influenciado em grande parte por prejuízos cognitivos característicos desta psicopatologia (Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman, & Farde, 2014). Consta na literatura que a ocorrência de déficits cognitivos é um dos principais fatores para indicar se um indivíduo encontra-se apto para trabalhar (C.D. et al., 2016). Dessa forma, identificar variáveis associadas a alterações cognitivas e desenvolver práticas que melhorem o funcionamento cognitivo são um dos focos no tratamento da Esquizofrenia (Fond et al., 2018).

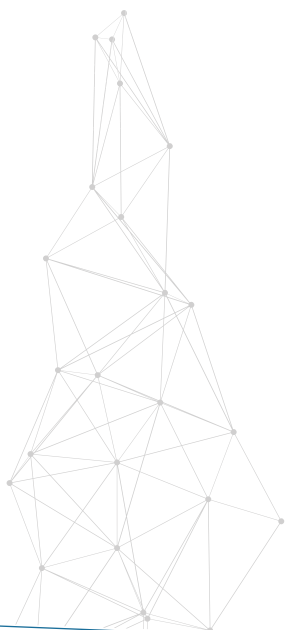
3.1 Benzodiazepínicos

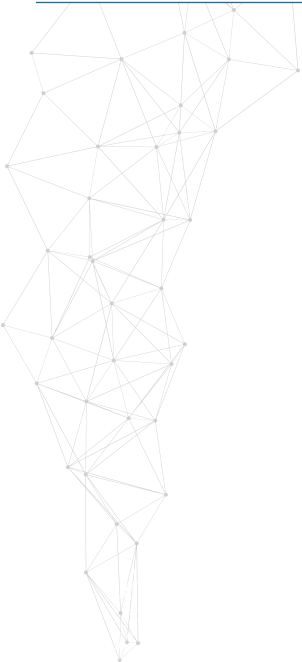
Estimativas apontam que entre 1/4 a 2/4 dos indivíduos com esquizofrenia recebem tratamento com benzodiazepínicos, apesar de não ser uma prática recomendada nas guidelines de intervenção para este quadro clínico (Fond et al., 2018). Diversos estudos apontam para os possíveis prejuízos cognitivos associados à administração por longos períodos de tempo de benzodiazepínicos em populações distintas (Baandrup et al., 2018). Frente a isso, é relevante investigar possíveis alterações cognitivas observadas na esquizofrenia em decorrência da administração de benzodiazepínicos.

Um recente estudo buscou verificar em uma amostra de 407 indivíduos com Esquizofrenia o impacto do uso de benzodiazepínicos por longos períodos à neurocognição (Fond et al., 2018). Variáveis individuais e sociodemográficas (por exemplo, escolaridade, idade de início do transtorno, comorbidades, sintomas depressivos atuais) também foram avaliadas e controladas. Os autores apontam em seus resultados uma associação entre o uso de benzodiazepínicos e prejuízos na memória de trabalho e atenção, observável inclusive após se controlar para variáveis individuais e sociodemográficas. Ademais, também foi observada associação entre receber tratamento com benzodiazepínicos e desempenho nas medidas de quociente intelectual verbal e de execução, mas não em relação ao quociente intelectual pré-mórbido.

3.2 Antipsicóticos

A literatura em relação ao impacto à cognição de psicofármacos é muito mais rica na esquizofrenia quando comparada a demais psicopatologias (Nuechterlein et al., 2008). Os primeiros medicamentos desenvol-





vidos para o tratamento da esquizofrenia foram os antipsicóticos típicos/primeira geração (APG). Apesar de sua eficiência efeitos colaterais significativos eram observados, como efeitos extrapiramidais e lentificação psicomotora (Ferreira et al., 2016). Os antipsicóticos atípicos/de segunda geração (ASG), por sua vez, geram menos efeitos colaterais e são associados a melhora no desempenho cognitivo em alguns estudos (Meltzer&McGurk, 1998; Ferreira et al., 2016).

Uma das primeiras revisões sobre o tema é de Meltzer&McGurk (1998), que investigaram os efeitos dos fármacos Olanzapina, Risperidona e Clozapina à cognição. Os seus achados apontam para a relação entre Clozapina e melhora nos componentes de atenção e fluência verbal; Risperidona e melhor desempenho na memória de trabalho, atenção e no funcionamento executivo; Olanzapina e melhora na memória episódica, fluência verbal e funções executivas. Estes resultados são confirmados por Ferreira e colaboradores (2016) em uma revisão da literatura, além de observarem maior eficiência na remediação de déficits cognitivos nos ASG em relação aos APG.

Outro estudo relevante é o de Keefe e colaboradores, que avaliaram os efeitos de quatro ASG (Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona e Risperidona) e um APG (Perfenazina) no funcionamento cognitivo em um estudo longitudinal. Para tal, os medicamentos foram administrados ao longo de 18 meses em uma amostra de 817 pessoas com esquizofrenia. Após dois meses de tratamento melhora (pequeno tamanho efeito) foi observada para todos os medicamentos; ao final do tratamento o desempenho neurocognitivo foi superior nos indivíduos que estavam em uso de Perfenazina. Uma hipótese para este resultado é de que a Perfenazina (APG com propriedades metabólicas atípicas) produz efeitos sedativos e extrapiramidais mínimos, de forma a se distinguir dos demais APG associados a prejuízos cognitivos na literatura.

O presente artigo teve por objetivo revisar o impacto de psicofármacos ao funcionamento cognitivo no TDM, TB e na esquizofrenia. Foi possível observar que a literatura em relação às alterações cognitivas decorrentes de psicofármacos é mais extensa na esquizofrenia do que nos TH, assim como as intervenções disponíveis para atender aos prejuízos cognitivos. No TDM, a Duloxetina e a Vortioxetina apresentam potencial para melhora de alguns componentes cognitivos. No TB não há estudos com metodologia adequada que apresentem resultados significativos acerca de melhora no funcionamento cognitivo associado a determi-

nado medicamento. Mais estudos são necessários, principalmente em relação aos transtornos de humor, para verificar o grau de extensão com que prejuízos ou melhora da neurocognição podem ser relacionados a um psicofármaco específico. Melhor compreender estes fatores pode auxiliar no desenvolvimento de intervenções específicas e na identificação de indicadores positivos ou negativos de prognóstico associados a cada psicopatologia.

REFERÊNCIAS

Baune, B. T., Brignone, M., & Larsen, K. G. (2018). A network meta-Analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(2), 97–107. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyx070>

Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia Bulletin*. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>

Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. a., Maes, M., Fernandes, B. S., Berk, M., & Carvalho, A. F. (2016). Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression? *BMC Medicine*, 14(1), 1–18. <http://doi.org/10.1186/s12916-016-0560-3>

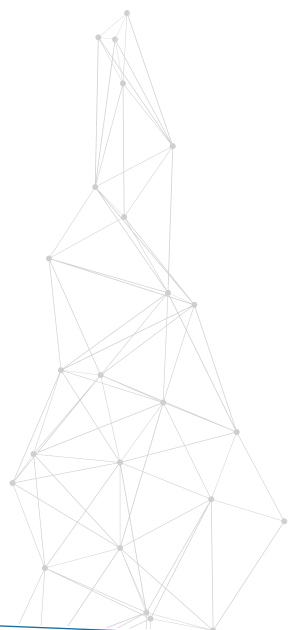
C.D., F., M.G.D., D. S., B., F.-C., J.P., M.-S., J.E., C. H., & N., T.-A. (2016). Neurocognitive functions in schizophrenia: A systematic review of the effects of typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychology and Neuroscience*, 9(1), 12–31. <http://doi.org/10.1037/pne0000045>

Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 156–162. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034>

Fond, G., Borna, F., Boyer, L., Godin, O., Brunel, L., Andrianarisoa, M., ... Anna, Z. B. (2018). Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(1), 17–26. <http://doi.org/10.1007/s00406-017-0787-9>

Herrera-Guzmán, I., Herrera-Abarca, J. E., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Gómez-Carbajal, L., Peña-Olvira, M., ... Joan, G. O. (2010). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 177(3), 323–329. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.006>

Iosifescu, D. V., Moore, C. M., Deckersbach, T., Tilley, C. a., Ostacher, M. J., Sachs, G. S., & Nierenberg, A. a. (2009). Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar



disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: A proof-of-concept study. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 15(4), 309–319. <http://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00090.x>

Knight, M. J., & Baune, B. T. (2018). Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(1), 26–31. <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000378>

Lam, R. W., Kennedy, S. H., McIntyre, R. S., & Khullar, A. (2014). Cognitive dysfunction in major depressive disorder: Effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Canadian Journal of Psychiatry*, 59(12), 649–654. <http://doi.org/10.1177/070674371405901206>

MacQueen, G. M., & Memedovich, K. a. (2017). Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 18–27. <http://doi.org/10.1111/pcn.12463>

McIntyre, R. S., Lophaven, S., & Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1557–1567. <http://doi.org/10.1017/S1461145714000546>

Mcintyre, R. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Miranda, A., Vaccarino, A., Macqueen, G., ... Kennedy, S. H. (2012). A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(7), 697–706. <http://doi.org/10.1111/bdi.12006>

Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martinez-Aran, a., Bonnin, C. M., Bowie, C. R., Carvalho, a. F., ... Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disorders*, 20(3), 184–194. <http://doi.org/10.1111/bdi.12595>

Nuechterlein, K. H., Ph, D., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., ... Marder, S. R. (2008). Test Selection , Reliability , and Validity. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, (February), 203–213. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00955.x>

Rosenblat, J. D., Kakar, R., & McIntyre, R. S. (2015). The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2), 1–13. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyv082>

Sabater, A., García-Blanco, A. C., Verdet, H. M., Sierra, P., Ribes, J., Villar, I., ... Livianos, L. (2016). Comparative neurocognitive effects of lithium and anticonvulsants in long-term stable bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 190, 34–40. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.008>

Salagre, E., Solé, B., Tomioka, Y., Fernandes, B. S., Hidalgo-Mazzei, D., Garriga, M., ... Grande, I. (2017). Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives. *Journal of Affective Disorders*, 221(May), 205–221. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.034>

Sanchez-Moreno, J., Bonnin, C. M., González-Pinto, a., Amann, B. L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., ... Varo, C. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 145–154. <http://doi.org/10.1111/acps.12894>

Shiroma, P. R., Johns, B., Kuskowski, M., Wels, J., Thuras, P., Albott, C. S., & Lim, K. O. (2014). Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 155(1), 123–129. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.036>

Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Del Mar Bonnin, C., Torres, I., ... Vieta, E. (2017). Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>

Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 152-154(1), 19–27. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.012>

Wingo, A. P., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications. *Bipolar Disorders*, 11(2), 113–125. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x>



SBNp

Sociedade Brasileira de
Neuropsicologia