

Transtornos de humor refratários a tratamento

Treatment-resistant mood disorders

Rodrigo Machado-Vieira,¹ Jair C Soares²

Resumo

Objetivos e Método: Os transtornos de humor estão entre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes. Apesar de novas descobertas e avanços no estudo das bases neurobiológicas e abordagens terapêuticas no transtorno bipolar e depressão recorrente, elevadas taxas de recorrência, sintomas subsindrômicos persistentes e refratariedade terapêutica são aspectos clínicos desafiadores e precisam ser abordados. O objetivo desta revisão da literatura é o de avaliar os conceitos e critérios de resistência e refratariedade ao tratamento, e evidenciar as principais alternativas terapêuticas para transtornos do humor resistentes aos tratamentos disponíveis. **Resultados:** Fatores genéticos, erro diagnóstico e de tratamento, não-aderência, e estressores biológicos e psicossociais podem levar à perda de mecanismos regulatórios e ao aumento na prevalência de casos de refratariedade nos transtornos de humor. Com relação aos tratamentos disponíveis, o uso de doses apropriadas, seguido por associação com um segundo ou terceiro fármaco, e após, se indicado, a troca de medicação, são etapas necessárias na busca de melhor eficácia. Entretanto, no paradigma de refratariedade terapêutica, tratamentos atuando em sistemas já conhecidos, especialmente monoaminas, freqüentemente apresentam limitada eficácia. Assim, a busca por tratamentos mais eficazes para os transtornos de humor torna-se um aspecto chave para diminuir sua morbidade. **Conclusão:** Estratégias focadas na regulação de vias ativadoras de neuroplasticidade, incluindo agentes antiglutamatérgicos, antagonistas de receptor glucocorticóide e neuropeptídeos, podem representar opções terapêuticas promissoras.

Descritores: Transtorno depressivo maior; Transtorno bipolar; Transtornos do humor; Antidepressivos; Período refratário psicológico

Abstract

Objective and Method: Mood disorders are the most prevalent psychiatric disorders. Despite new insights and advances on the neurobiological basis and therapeutic approaches for bipolar disorders and recurrent depression, elevated prevalence of recurrence, persistent sub-syndromal symptoms and treatment resistance are challenging aspects and need to be urgently addressed. The objective of this literature review is to evaluate the current concepts of treatment resistance and refractoriness in mood disorders. **Results:** Genetic factors, misdiagnosis, use of inappropriate pharmacological approaches, non-compliance and biological/psychosocial stressors account for dysfunctions in mood regulation, thus increasing the prevalence of refractory mood disorders. Regarding available treatments, the use of effective doses during an adequate period followed by augmentation with a second and/or third agent, and finally switching to other agent are steps frequently necessary to optimize efficacy. However, in the treatment-resistant paradigm, drugs mimicking standard strategies, which target preferentially the monoaminergic system, can present reduced therapeutic effects. Thus, the search for new effective treatments for mood disorders is critical to decreasing the overall morbidity secondary to treatment resistance. **Conclusion:** Emerging strategies targeting brain plasticity pathways or 'plasticity enhancers', including antiglutamatergic drugs, glucocorticoid receptor antagonists and neuropeptides, have been considered promising therapeutic options for difficult-to-treat mood disorders.

Descriptors: Depressive disorder, major; Bipolar disorder; Mood disorders; Antidepressive agents; Refractory period, psychological

¹ Programa de Transtornos do Humor e Ansiedade, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA

² Departamento de Psiquiatria, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, EUA

Correspondência

Rodrigo Machado-Vieira
35 Convent Drive, Bldg 35, Rm 1C-1010
20892-3711 Bethesda, MD, USA
E-mail: machadovieirar@terra.com.br

Financiamento: Inexistente
Conflito de interesses: Inexistente

Introdução

Os transtornos de humor são os transtornos psiquiátricos mais prevalentes. O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica e grave que afeta cerca de 1,3% da população.¹ Também apresentando alta morbidade, a depressão unipolar (DU) é considerada uma doença multifacetada com relação a sua estrutura fenomenológica, que inclui alterações somáticas, cognitivas e comportamentais, que vão de estados de crescente ansiedade e atividade psicomotora (e.g. depressão ansiosa) à menor excitação observada durante a depressão melancólica grave.² O curso dos transtornos de humor é flutuante, possuindo, em geral, uma característica de intervalos mais longos entre os episódios iniciais, com intervalos menores posteriores à medida que a doença progride. Os fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos de humor incluem a vulnerabilidade genética e os estressores psicossociais globais, que podem deflagrar conjuntamente a ocorrência de episódios completos. Há que se observar que os estressores psicossociais deflagram os episódios iniciais, mas não possuem influência significativa como fatores precipitantes em episódios subsequentes.³ Os episódios múltiplos em transtornos de humor são prevalentes e tendem a se associar a aderência inadequada ao tratamento, baixo suporte psicossocial, idades precoces de início da doença e à presença de sintomas subsindrômicos. No grande estudo naturalístico que acompanhou o curso do TB (146 indivíduos bipolares do tipo I acompanhados durante 13 anos), observou-se que os pacientes apresentaram os sintomas durante 47% das semanas, o que foi semelhante aos índices observados em pacientes bipolares do tipo II (BII) (54% das semanas), o que representa uma presença majoritária significativa de sintomas depressivos subsindrômicos em comparação aos sintomas maníacos/hipomaníacos em ambos os diagnósticos. As variações na polaridade apresentam uma média de 3,5 vezes por ano em bipolares I e de 1,3 em BII.⁴ Apesar do desenho não controlado, esses dados sugerem que os sintomas subsindrômicos e as alterações bruscas de polaridade são mais comuns do que se pensava anteriormente e que podem ser responsáveis pela alta morbidade e pelos desfechos ruins observados. Este artigo de revisão tenta fornecer uma visão geral das abordagens com futuro promissor no tratamento de transtornos de humor resistentes ao tratamento.

Não-aderência, resposta e remissão em transtornos de humor resistentes ao tratamento

Apesar dos consistentes avanços na farmacoterapia dos transtornos de humor na última década, os altos índices de transtornos de humor resistentes ao tratamento ainda são um aspecto desafiador. O uso combinado de diferentes agentes é geralmente a estratégia terapêutica para casos "difíceis de tratar". A recuperação de episódios maníacos ou depressivos é muito importante e a aderência ao tratamento de longo prazo é crítica para atingir a recuperação completa. Além disso, é crítico que seja feita uma clara diferenciação entre episódios secundários à não-aderência e a verdadeira resistência ao tratamento. A resistência ao tratamento tem sido geralmente definida como uma falta de resposta a três diferentes tratamentos farmacológicos, que utilizem continuamente doses terapêuticas durante um período suficiente.⁵ A não-aderência ao tratamento pode ser mais bem caracterizada como um fator de risco para o desenvolvimento da refratariedade farmacológica. Paralelamente, a resposta sem remissão não deve ser considerada como uma condição resistente ao tratamento; no entanto, a incapacidade de se atingir a remissão

no longo prazo (presença de sintomas subsindrômicos) tem sido claramente associada a um maior risco de recaída^{6,7} e a déficits significativos em domínios relacionados à qualidade de vida e ao prognóstico no longo prazo.^{8,9} Por exemplo, demonstrou-se que nem todos os pacientes que se apresentam com DU se beneficiam do tratamento com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), havendo resposta parcial ou não-resposta em 29-46% de todos os casos.¹⁰ Dados recentes de um estudo multicêntrico mostraram que somente 28% dos pacientes tratados com antidepressivos obtiveram remissão no período de 10-14 semanas, ao passo que, após 24 semanas, 50% apresentavam remissão com a utilização de um antidepressivo distinto ou de terapia adjunta.¹¹ Significativamente, foi demonstrado que somente a metade dos indivíduos que responderam a um antidepressivo alcançou a remissão completa.¹² Esses achados sugerem que os efeitos terapêuticos plenos podem demorar mais de seis meses a chegar e que, a despeito do tratamento de longo prazo, um número considerável de pacientes não apresenta melhora satisfatória. Portanto, é razoável sugerir que os sintomas subsindrômicos devidos à remissão incompleta podem ser um forte componente para o curso crônico e a alta morbidade observados no longo prazo dos transtornos de humor.

Transtornos de humor "difíceis de tratar"

Um agente efetivo para o tratamento de transtornos de humor deve apresentar eficácia em um espectro substancial de sintomas e de apresentações clínicas, bem como demonstrar poucos efeitos adversos e induzir efeitos terapêuticos rápidos e sustentados.¹³ Considerando-se o TB como uma doença complexa que apresenta diferentes fases, alguns agentes podem ser eficazes somente em uma fase da doença. Dessa forma, a polifarmácia é particularmente freqüente e tem sido crescentemente utilizada para tratar os sintomas subsindrômicos persistentes após o fracasso da monoterapia. O lítio, o valproato e os antipsicóticos atípicos têm sido considerados como a primeira linha de tratamento da mania aguda e o tratamento de manutenção do TB.

De forma similar, a terapêutica da depressão bipolar é um tópico desafiador e crítico e que tem também sido associado a altos índices de casos resistentes ao tratamento. O uso de antidepressivos na depressão bipolar não está claramente estabelecido. A combinação de antidepressivo e estabilizadores de humor é amplamente utilizada, mas não foram claramente definidas a dose apropriada e a duração do tratamento dos diferentes agentes. Ainda que demonstrem uma eficácia considerável na depressão bipolar, os antidepressivos podem provocar a alteração da polaridade e alterações bruscas de humor, aumentando, dessa forma, o risco de ciclagem rápida e de transtornos de humor refratários. Em geral, tem sido proposto que os antidepressivos, lamotrigina ou topiramato (combinados com um estabilizador do humor), constituem tratamentos de primeira linha para a depressão bipolar I. Por exemplo, em um grande estudo (n = 191) duplo-cego, controlado com placebo, a lamotrigina apresentou uma eficácia antidepressiva superior em comparação ao placebo após sete dias.¹⁴ O topiramato também apresentou eficácia antidepressiva na depressão bipolar, na ciclagem rápida, na mania aguda e em episódios mistos resistentes aos tratamentos.¹⁵ Além disso, tem-se defendido o uso de uma estratégia de combinação com antidepressivos e um antipsicótico atípico, mas há falta de dados convincentes que demonstrem que a combinação é mais eficaz que o uso de um antidepressivo isolado.

Tabela 1 – Opções emergentes para transtornos de humor resistentes ao tratamento

Transtornos bipolares
Novos anticonvulsivantes
- Lamotrigina
- Topiramato
Novos antipsicóticos
- Olanzapina
- Risperidona
- Clozapina, Aripiprazol
- Quetiapina, Ziprasidona
Alta dose de potencialização da tireóide
Associação de estabilizadores de humor
ECT
Terapia psicossocial adjunta
Aloprurinol
Depressão maior
Combinação de antidepressivos
Antipsicóticos atípicos
Anticonvulsivantes
- Topiramato
- Lamotrigina
Lítio
Tratamentos somáticos (ECT, EMT, ENV, ECP)
Anti-glicocorticóides
Agentes anti-glutamatérgicos
Potencializadores de AMPA
Neuropeptídeos

ECT: Terapia eletroconvulsiva; EMT: estimulação magnética transcraniana; ENV: estimulação do nervo vago ECP: estimulação cerebral profunda; AMPA: alfa-amino-3-5-metil-4-isoxazolepropionato

Muitas abordagens têm sido propostas para o TB resistente ao tratamento. É surpreendente que somente as psicoterapias tenham sido especificamente validadas em ensaios clínicos controlados em larga escala como tratamento adjuvante aos agentes farmacológicos. Ao longo da última década, abordagens psicoterapêuticas específicas têm sido estudadas, incluindo a psicoeducação em grupo, o tratamento focado na família (TFF), a terapia cognitiva (TC) e a terapia interpessoal e de ritmo social (TIRS). Essas abordagens são testadas conjuntamente para validar sua eficácia em uma estrutura específica e desfechos-alvo propostos, incluindo a diminuição no número de episódios e de sintomas subsindrômicos, maior aderência ao tratamento e melhor funcionamento social.¹⁶ Na mania aguda, estudos aleatorizados, duplo-cegos, controlados com placebo, demonstraram que a olanzapina e a risperidona, em combinação com lítio ou valproato, induziram uma melhora superior em comparação a um estabilizador de humor isolado. Globalmente, a olanzapina, a risperidona e a clozapina demonstraram efeitos antimaníacos agudos e de estabilização de humor, com evidências mais fortes para a olanzapina e considerando também o uso limitado da clozapina devido ao seu risco potencial de induzir agranulocitose (Tabela 1).

Destaque-se que o estabelecimento precoce de um diagnóstico correto do eixo I também é crítico para se prevenir os efeitos deletérios no longo prazo. Uma demora em começar o tratamento apropriado para os episódios de humor, bem como o uso de abordagens inapropriadas após o estabelecimento de um diagnóstico incorreto (e.g. o uso da monoterapia antidepressiva nos casos mistos), pode também contribuir para um desfecho ruim. De forma similar, a identificação precoce de comorbidades relevantes do eixo I é crítica na avaliação de casos “difíceis de tratar”¹⁷ (Tabela 2). O abuso de substâncias impacta de forma negativa no desfecho de curto e de longo prazos, por meio da modificação tanto da aderência como da resposta ao tratamento.¹⁸ O’Connell

et al. observaram que pacientes que apresentavam maior número de episódios antes de iniciar o tratamento com lítio tinham maior risco de serem resistentes ao tratamento.¹⁹ É interessante que os pacientes com TB que se apresentavam com mania inicial seguida de um episódio depressivo pareciam responder melhor ao lítio, em comparação aos cicladores rápidos e àqueles que se apresentavam com episódios depressivos iniciais, o que foi associado a um índice relativamente alto de resistência ao tratamento.²⁰ Além disso, o descontinuação do tratamento com lítio mostrou ser um preditor de desfecho mais pobre e de uma resposta subsequente pior, mesmo com a reintrodução do lítio.²⁰ O índice de ciclagem para a mania foi de 25% em pacientes bipolares que recebiam placebo ou lítio mais um antidepressivo, em comparação a 50% observado entre aqueles tratados com antidepressivos tricíclicos. De conjunto, observa-se que diagnóstico e enfoques terapêuticos incorretos, especialmente aqueles em que está envolvido o uso de antidepressivos, adiam o início precoce do tratamento correto e podem piorar os desfechos de curto e de longo prazo do TB, encurtando a duração dos ciclos e aumentando a resistência ao tratamento. Nas próximas seções, pretendemos dar uma visão geral sobre as estratégias terapêuticas emergentes para o tratamento dos transtornos de humor refratários (Tabela 1).

Reguladores-chave da plasticidade neuronal: o possível papel das novas terapêuticas eficazes emergentes nos transtornos de humor

A plasticidade neuronal é caracterizada como a capacidade do cérebro produzir respostas adaptativas por meio da geração de novas conexões neurais secundariamente a estímulos internos ou externos. Achados recentes provocaram a reformulação das bases fisiopatológicas dos transtornos de humor. Nesse novo paradigma, propõe-se que certas experiências, o aprendizado e a base genética podem alterar fisicamente a estrutura cerebral e afetar o comportamento. Têm-se sugerido um envolvimento direto das disfunções da plasticidade sináptica e das vias de resiliência celulares na fisiopatologia dos transtornos de humor.²¹ A relevância do estudo da neuroplasticidade nos transtornos

Tabela 2 – Fatores integradores biológicos, clínicos e ambientais envolvidos na fisiopatologia dos transtornos de humor resistentes ao tratamento

Variáveis biológicas
Histórico familiar dos transtornos de humor
Início precoce
Prejuízo de longo prazo na resiliência celular
Farmacogenética e farmacogenômica

Aspectos clínicos e psicossociais
Estressores psicossociais
Não aderência
Prejuízo cognitivo (primário e secundário)
Comorbidades psiquiátricas ou clínicas não tratadas
Presença de sintomas psicóticos incongruentes
Erro de diagnóstico
Abordagem terapêutica inapropriada (e.g., uso de antidepressivo no transtorno bipolar)
Ciclagem rápida, episódios mistos

de humor baseia-se no fato de que este processo integrador está envolvido de forma crítica nos fatores de risco mais importantes dos transtornos de humor: a vulnerabilidade genética e os estressores psicossociais. Têm sido amplamente relacionados níveis alterados de neurotrofinas, assim como a normalização desses níveis após tratamento farmacológico e melhoria clínica. De fato, alterações estruturais e funcionais de longa duração no cérebro por meio de alterações na expressão genômica envolvem diversos substratos e sistemas neurais, cuja relação com o curso, o desfecho e a terapêutica dos transtornos de humor tem sido proposta na última década. Diversos estabilizadores de humor e antidepressivos demonstraram melhorar a plasticidade neural e a conectividade sináptica por meio da atuação nos circuitos moduladores-chave relacionados à sobrevivência celular e à regulação do estresse.²² Alvos bioquímicos e moleculares promissores para os estabilizadores de humor e os antidepressivos envolvem as proteínas reguladoras das cascatas neurotróficas, como Bcl-2, CREB/BDNF, GSK3B e ERK/MAP. Por exemplo, o lítio, o valproato e diversos antidepressivos parecem aumentar a massa cinzenta e ativar várias cascatas sinalizadoras neurotróficas que, por sua vez, regulam diretamente os processos neurobiológicos e cognitivos, tais como a formação dendrítica/sináptica, a neurogênese, o aprendizado e a memória.^{23,24}

Estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado o possível envolvimento do BDNF e de seu receptor trkB (tirosina quinase B) nos efeitos do tipo antidepressivo e dos estabilizadores do humor.²⁴ Ratos heterozigóticos para “BDNF nulo” foram insensíveis aos antidepressivos e apresentaram hiperatividade, agressividade e reação de sobressalto intensificada, o que sugere que a liberação de BDNF e a sinalização de trkB são necessárias para induzir efeitos do tipo antidepressivo.²⁵ De forma correspondente, diferentes agentes antidepressivos demonstraram aumentar a expressão e a liberação de BDNF no hipocampo,²⁶ da mesma forma que pacientes que tomavam antidepressivos apresentavam uma expressão aumentada de BDNF no córtex pré-frontal em comparação a pacientes não medicadas.²⁷ No TB, os níveis de BDNF diminuíram na mania e também apresentaram uma significativa correlação positiva com a gravidade do episódio.²¹ Além disso, o BDNF ativa três importantes cascatas sinalizadoras relacionadas à indução de efeitos neurotróficos: a quinase ERK/MAP, a quinase PI-3/Akt e a fosfolipase C, que têm sido associadas à neurobiologia do TB.²⁴ O tratamento crônico com lítio e ácido valpróico demonstrou hiperregular a via da fosforilação ERK e as manipulações genéticas nas vias BDNF-quinase ERK demonstraram gerar diversas alterações comportamentais associadas à regulação do humor.²⁸ Similarmente, a cAMP-CREB, a via final da ERK, desempenha um papel direto na neuroplasticidade, na sobrevivência celular e na regulação comportamental por meio dos hormônios moduladores, fatores de crescimento e vias da plasticidade sináptica, que se mostraram reduzidas em pacientes com DU e hiper-reguladas após o tratamento crônico com antidepressivos.²⁹ A CREB também induz um efeito regulatório direto relacionado aos efeitos antidepressivos induzidos pelo BDNF. A CREB estimula a produção de BDNF que, por sua vez, induz a fosforilação da CREB.³⁰ Atualmente, a própria CREB ainda não é um alvo apropriado para a farmacoterapia e não há agonistas ou antagonistas diretos de CREB disponíveis. No futuro, moléculas diretamente reguladas pela CREB poderiam representar alvos potenciais para o desenvolvimento de novas terapêuticas eficazes em transtornos de humor.

Da mesma forma, dados recentes também demonstraram efeitos reguladores positivos na sinalização celular neurotrófica induzida pela proteína neuroprotetora Bcl-2, que demonstrou ser um alvo relevante na regulação do humor. A Bcl-2 tem sido associada intrinsecamente à atividade mitocondrial, aos níveis de cálcio e aos parâmetros de estresse oxidante, que demonstraram estar envolvidos na fisiopatologia do TB. Além disso, o lítio e o valproato aumentaram de forma consistente os níveis de Bcl-2 mRNA, ao passo que o estresse crônico, um importante fator de risco para os transtornos de humor, apresentou possíveis efeitos contrários em sua expressão. Igualmente, a inativação da proteína proapoptótica GSK-3B induziu efeitos antimaníacos e antidepressivos em modelos animais.³¹ Ressalte-se que a regulação negativa da expressão de GSK-3B foi associada aos efeitos moleculares induzidos pelo lítio e pelos antidepressivos.³⁰ Este processo complexo pode ser bem caracterizado como uma interação biocomportamental disfuncional progressiva que leva ao desencadeamento de episódios de humor e potencial resistência ao tratamento (ver Tabela 2). Com base nesses achados, foi proposto que a desregulação neuronal que leva ao prejuízo na neuroplasticidade e na resiliência celular tem um papel crítico na regulação do humor.²⁴ Nesse contexto, os agentes com alvo nas vias da plasticidade têm sido considerados como opções terapêuticas emergentes para TB e DU graves e refratários, incluindo várias classes de potenciais “potencializadores da plasticidade”, como os antagonistas de NMDA, os inibidores da liberação de glutamato, os potencializadores de AMPA (AMPAquinas), os antagonistas dos receptores de glicocorticóides e os neuropeptídeos.

Estresse e glicocorticóides: alvos potenciais para TB e depressão resistentes ao tratamento

Há três décadas o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) hiperativo tem sido associado à fisiopatologia dos transtornos de humor. A síndrome depressiva ocorre em mais de 50% dos pacientes que apresentam a síndrome de Cushing ou que estão em tratamento com corticosteróides exógenos. Esta importante “via do estresse” começa no núcleo ventricular lateral hipotalâmico que, por meio da secreção do fator liberador de corticotrofina (CRF), estimula a produção do hormônio liberador da adrenocorticotrofina (ACTH) na pituitária. Na sequência, o ACTH induz a produção de glicocorticóides como o cortisol. Um eixo HPA hiperativo ativa a via do CRF e induz a hipersecreção de glicocorticóides, levando potencialmente à lesão e atrofia dos neurônios do hipocampo (que expressam altos níveis de receptores de glicocorticóides).^{32,33} É interessante que tenha se encontrado que os glicocorticóides diminuem a expressão de BDNF no hipocampo, o que possivelmente possa explicar os efeitos inibitórios induzidos pelos corticosteróides nas vias da neuroplasticidade.

Disfunções no metabolismo dos receptores de glicocorticóides (RG) têm demonstrado induzir uma ampla gama de estresses biológicos que, por sua vez, podem precipitar tanto os sintomas depressivos como os maníacos em indivíduos suscetíveis. Achados neurobiológicos têm demonstrado que o eixo HPA hiperativo precipita a emergência de sintomas depressivos, principalmente devido à elevação nos níveis do CRF no líquido céfalo-raquidiano. Levando em conta as fortes evidências que dão suporte ao envolvimento das disfunções do eixo HPA na base fisiopatológica “induzida pelo estresse” dos transtornos de humor, estudos clínicos e pré-clínicos têm investigado os efeitos terapêuticos das drogas que exercem efeitos regula-

dores no eixo HPA, incluindo os antagonistas de RG e de CRF. Os antagonistas de RG têm demonstrado bloquear os efeitos prejudiciais da hipercortisolemia, devido principalmente ao bloqueio dos RGs. Os antagonistas de RG têm demonstrado induzir um efeito antiglicocorticóide agudo, que pode gerar um feedback negativo no eixo HPA. Por exemplo, a mifepristona (RU-486), um antagonista não seletivo de RG, tem demonstrado possuir efeitos antidepressivos e antipsicóticos na depressão psicótica.³⁴ Na depressão bipolar, o uso clínico da mifepristona (600 mg/dia) apresentou não somente melhora nos sintomas depressivos em comparação ao placebo, mas também induziu melhora no funcionamento cognitivo. Além disso, a inibição da síntese e da liberação de glicocorticóide tem sido considerada como um alvo terapêutico potencial para o tratamento da depressão maior. O tratamento com inibidores da síntese de glicocorticóide (ISGs), como cetoconazol e metirapona, tem demonstrado melhorar significativamente os sintomas depressivos em estudos clínicos e pré-clínicos. Em um ensaio clínico duplo-cego, aleatorizado, controlado com placebo, a metirapona demonstrou eficácia como tratamento adjunto na depressão maior, acelerando o início da ação antidepressiva.³⁵ O cetoconazol também mostrou reduzir os níveis de cortisol na depressão maior, mas esses resultados preliminares necessitam de reprodução.

A família de neuropeptídeos e receptores de CRF tem demonstrado modular significativamente os sistemas relacionados à regulação do humor, como as emoções, a atividade locomotora, o ciclo sono-vigília e os processos aversivos.³⁶ Os antagonistas do receptor CRF1 têm demonstrado efeitos terapêuticos do tipo antidepressivo. O composto da pirrolopirimidina, antalarmina, apresentou diminuição após a secreção de corticotrofina estimulada pelo CRF induzida pelo estresse. Também demonstrou bloquear a inibição dos comportamentos exploratórios e sexuais induzida pelo estresse. De forma similar, o esteróide adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) atua como um precursor dos hormônios sexuais, como a testosterona e o estrógeno, e estudos clínicos demonstraram sua eficácia antidepressiva durante episódios depressivos maiores. O uso clínico do DHEA (30-90 mg/dia durante quatro semanas) mostrou induzir efeitos antidepressivos na distímia e na depressão.³⁷ Além disso, a elevada proporção cortisol/DHEA foi relacionada a índices mais altos de ansiedade, raiva, depressão e hostilidade em pacientes psicóticos resistentes ao tratamento. Dessa forma, os dados disponíveis dão suporte à hipótese de que a disfunção do eixo HPA é uma marca distintiva da depressão maior, mas o mecanismo preciso pelo qual os glicocorticóides podem gerar esses efeitos deletérios no cérebro não está completamente elucidado; porém, propõe-se que ele envolva uma sinalização glutamatérgica aumentada e inibição no transporte de glicose.

Em conjunto, os achados recentes amparam a noção de que os RG podem desempenhar um papel relevante na resposta terapêutica dos transtornos de humor, potencialmente associados aos efeitos reguladores nas vias da plasticidade.

Estratégias glutamatérgicas para transtornos de humor resistentes ao tratamento

O metabolismo glutamatérgico tem sido implicado na modulação da plasticidade sináptica, no aprendizado e na memória, enquanto a neurotransmissão aumentada de glutamato ativa uma gama de cascatas sinalizadoras associadas ao metabolismo da energia mitocondrial.³⁸ É interessante que tanto a presença de elevados níveis de cálcio como a disfunção

mitocondrial tenham sido descritas no TB,³⁹ sugerindo indiretamente um papel adicional do metabolismo glutamatérgico na fisiopatologia do TB. Conseqüentemente, têm sido implementadas terapêuticas experimentais para os transtornos de humor, a fim de reduzir a excitotoxicidade mediada pelo glutamato, o que resulta em fortes efeitos neuroprotetores em um amplo espectro de paradigmas pré-clínicos.

Os receptores NMDA (NMDAR) são os receptores ionotrópicos mais difundidos e representam um alvo primário para os agentes glutamatérgicos no tratamento de transtornos de humor. As observações originais remontam-se aos anos 60, baseadas em relatos sobre os efeitos aumentadores do humor induzidos pela D-cicloserina (um agonista parcial de NMDAR). Os receptores AMPA (AMPAr) medeiam a sinalização rápida do glutamato e regulam criticamente o metabolismo do cálcio, a plasticidade e o estresse oxidativo.⁴⁰ Ao mesmo tempo, ocorrem níveis elevados de cálcio e maior estresse oxidativo durante essa condição. Revelou-se recentemente que os moduladores alostéricos positivos das Ampaquinas possuem efeitos do tipo antidepressivo em diversos modelos, bem como uma atividade cognitiva melhorada por meio do aumento da expressão do BDNF do hipocampo.⁴¹ Em um estudo, a ampaquina Ampalex induziu uma resposta antidepressiva mais rápida (melhora na primeira semana) em comparação com a fluoxetina.⁴² Recentemente, foram desenvolvidos moduladores alostéricos positivos das Ampaquinas e estão sendo submetidos à investigação clínica para diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos, incluindo piracetam, benzotiazidas (ciclothiazida), benzilpiperidinas (CX-516, CX-546) e biarilpropil-sulfonamidas (LY392098, LY404187 e LY503430).⁴³

Outra classe de agentes glutamatérgicos, denominados moduladores glutamatérgicos, tem sido testada no tratamento de TB e DU, produzindo, aparentemente, efeito terapêutico pelo aumento da vazão de AMPA para NMDA.⁴³ O riluzole e a lamotrigina demonstraram induzir a liberação de glutamato e a ativação dos fatores neurotróficos, o que tem sido considerado crítico para atingir efeitos antidepressivos na depressão maior e no transtorno bipolar resistentes ao tratamento.^{25,44} O riluzole é um agente neuroprotetor e neurotrófico que exerce seus efeitos antiglutamatérgicos por meio da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem nos neurônios e por meio da redução do glutamato, ao passo que a lamotrigina exerce seu efeito farmacológico principalmente pela inibição da liberação pré-sináptica excessiva de glutamato. O riluzole demonstrou melhorar significativamente os sintomas depressivos medidos pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) entre as semanas 3 e 6 em todos os pacientes.⁴⁴ Da mesma forma, um ensaio clínico aberto de oito semanas com riluzole em 14 pacientes com depressão bipolar mostrou uma melhora significativa como tratamento adjuvante ao lítio.²⁵ Os índices de resposta e de remissão na semana 8 na análise por "intenção de tratar" foram de 50%.

Da mesma forma, os antagonistas de NMDAR parecem ter efeitos antidepressivos na depressão refratária. Em seres humanos, a quetamina, um antagonista não competitivo do receptor de glutamato NMDA, revelou significativa eficácia no tratamento da depressão maior.⁴⁵ A quetamina atua antagonizando o receptor de NMDA e, dessa forma, evitando excessivo influxo de Ca e dano celular. Em ensaios clínicos duplo-cegos, controlados com placebo com indivíduos cronicamente deprimidos, doses únicas de quetamina produziram efeitos antidepressivos rápidos e sustentados, que persistiram por uma semana após a infusão.⁴⁵ Além disso, a quetamina

induziu efeitos antidepressivos significativos em modelos animais da depressão.⁴⁶ Outros estudos testaram o possível papel terapêutico de vários antagonistas de NMDA, incluindo o felbamato e o zinco. O felbamato (2-fenil-1,3 propanodiol dicarbamato) é um agente anticonvulsivo e neuroprotetor, que apresenta efeitos do tipo estimulante em pacientes com epilepsia. Estudos têm descrito relatos positivos com felbamato na modulação do humor, com base em achados de melhoras na vigilância, atenção, concentração e função social.⁴⁷ Em crianças que são medicadas com felbamato, foram relatadas melhoras na atenção, vigilância e iniciativa. Além disso, o zinco é um potente inibidor do receptor de NMDA e um crescente conjunto de evidências sugere o envolvimento do metabolismo do zinco na fisiopatologia dos transtornos de humor, com potenciais efeitos terapêuticos nos episódios depressivos. Estudos têm descrito baixos níveis séricos de zinco durante episódios depressivos e que o zinco reduz os sintomas de tipo depressivo em vários modelos animais de depressão.⁴⁸ Além disso, da mesma forma que ocorre com as drogas antidepressivas, o tratamento com zinco aumenta os níveis de mRNA do BDNF cortical. Esses dados indicam um papel crítico e complexo da interação entre o zinco e o complexo de receptores de NMDA no mecanismo do tratamento antidepressivo e ampara o envolvimento das vias glutamatérgicas na ação antidepressiva.

Outras opções terapêuticas para os transtornos de humor resistentes ao tratamento

O uso clínico das citocinas e dos neuropeptídeos poderia também representar novos alvos potenciais para o desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos para transtornos de humor. Recentemente, antagonistas específicos do receptor não-peptidérgico galanina GAL3 (SNAP-37889 and SNAP-398299) revelaram propriedades antidepressivas,⁴⁹ mas que ainda necessitam ser confirmadas por estudos clínicos controlados. Apesar de carecerem de reprodução em novos estudos controlados, a fenitoína, a oxcarbazepina, o leviracetam, o topiramato e altas doses de potencialização da tireoide podem ter efeitos terapêuticos no TB (seja na mania, na depressão ou na terapia de manutenção), e podem também representar terapias de potencialização promissoras para o TB refratário. Outras opções efetivas para casos resistentes ao tratamento incluem os inibidores da monoamino-oxidase.⁵⁰ O tratamento somático pode também ter um papel na terapêutica da depressão resistente ao tratamento, incluindo a estimulação do nervo vago (ENV), a estimulação magnética transcraniana (EMT), e a estimulação cerebral profunda (ECP).

Observações finais

Achados recentes levaram a uma reformulação dos conceitos sobre a base fisiopatológica dos transtornos de humor. A hipótese de que as anormalidades na resiliência neuronal e na plasticidade possam determinar o início dessas doenças tem ganhado impulso. O desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos eficazes para transtornos de humor pode propiciar um melhor desfecho para muitos pacientes, por meio da prevenção de efeitos deletérios no funcionamento biológico e psicossocial. As estratégias focadas no estudo de pequenos agentes moleculares e seus efeitos reguladores em múltiplos genes candidatos para a plasticidade celular – tais como os fatores de crescimento, as cascatas de MAPK e a família de proteínas Bcl-2 – são alvos promissores para estudos futuros. Agentes capazes de reverter os prejuízos induzidos pelas

mitocôndrias no metabolismo energético e na plasticidade celular, atuando como “aprimoradores da plasticidade”, tais como drogas antiglutamatérgicas e antiglicocorticóides, podem também ser considerados como alvos promissores para o desenvolvimento de novas terapêuticas eficazes para essas devastadoras doenças.

Agradecimentos

Ao pessoal do *Laboratory of Molecular Pathophysiology and Mood Disorders Research Unit*, do *National Institute of Mental Health-NIH, USA*, do *Stanley Medical Research Institute-USA*, da CAPES e do CNPq.

Referências

1. Rush AJ. Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 6):18-22; discussion 28.
2. Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety*. 1996;10(4):257-67.
3. Post RM. Adjunctive strategies in the treatment of refractory bipolar depression: clinician options in the absence of a systematic database. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(4): 531-46.
4. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530-7.
5. Phillips KA, Nierenberg AA. The assessment and treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(Suppl):20-6.
6. Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, Zwinderman AH, Rooijmans HG. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med*. 1998;28(3):731-5.
7. Lewis L, Hoofnagle L. Treatment-resistant depression: the patient perspective. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):635-9.
8. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(11):1635-40.
9. Parker G, Wilhelm K, Mitchell P, Gladstone G. Predictors of 1-year outcome in depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(1):56-64.
10. Fava M, Vuolo RD, Wright EC, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum JF. Fenfluramine challenge in unipolar depression with and without anger attacks. *Psychiatry Res*. 2000;94(1):9-18.
11. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ: STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1243-52.
12. Kupfer DJ, Charney DS. Difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):633-4.
13. Machado-Vieira R, Zarate CA, Manji HK. Emerging Novel Treatments for Severe Mood Disorders Involving Cellular Plasticity Cascades. *Current Psychosis Ther Rep*. 2006;4(4):181-90.
14. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.
15. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilabert A, Garcia-Pares G, Rodriguez A, Cadevall J, Garcia-Castrillon J, Lusilla P, Arrufat F. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):431-5.
16. Miklowitz DJ, Richards JA, George EL, Frank E, Suddath RL, Power KB, Sacher JA. Integrated family and individual therapy for bipolar disorder: results of a treatment development study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):182-91.

17. Singh JB, Zarate CA Jr. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord*. 2006;8(6):696-709.
18. Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord*. 1990;18(4):259-66.
19. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*. 1991;159:123-9.
20. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A, Leverich G, Frye M. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. *Epilepsy Res Suppl*. 1996;11:153-80.
21. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, Souza DO, Portela LV, Gentil V. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry*. 2007;61(2):142-4.
22. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):740-54.
23. Manji HK, Lenox RH. The nature of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 13):42-57.
24. Manji HK, Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull*. 2001;35(2):5-49.
25. Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2005;57(4):430-2.
26. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001;50(4):260-5.
27. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005;57(9):1068-72.
28. Chen G, Manji HK. The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(3):313-23.
29. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff KA, Gray N, Zarate CA Jr, Charney DS. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):707-42.
30. Gould TD, Manji HK. Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(7):1223-37.
31. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
32. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116-27.
33. Brown JM, Yamamoto BK. Effects of amphetamines on mitochondrial function: role of free radicals and oxidative stress. *Pharmacol Ther*. 2003;99(1):45-53.
34. Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, DeBattista C, Baulieu EE, Schold C, Schatzberg AF. An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):386-92.
35. Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K. Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(12):1235-44.
36. Heinrichs SC, Koob GF. Corticotropin-releasing factor in brain: a role in activation, arousal, and affect regulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(2):427-40.
37. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Ormiston S, Johnson R, Canick J, Brizendine L, Weingartner H. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;774:337-9.
38. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):240-9.
39. Hough C, Lu SJ, Davis CL, Chuang DM, Post RM. Elevated basal and thapsigargin-stimulated intracellular calcium of platelets and lymphocytes from bipolar affective disorder patients measured by a fluorometric microassay. *Biol Psychiatry*. 1999;46(2):247-55.
40. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, Charney DS, Manji HK. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003:273-91.
41. Lauterborn JC, Lynch G, Vanderklish P, Arai A, Gall CM. Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons. *J Neurosci*. 2000;20(1):8-21.
42. Knapp RJ, Goldenberg R, Shuck C, Cecil A, Watkins J, Miller C, Crites G, Malatynska E. Antidepressant activity of memory-enhancing drugs in the reduction of submissive behavior model. *Eur J Pharmacol*. 2002;440(1):27-35.
43. Du J, Machado-Vieira R, Maeng S, Martinowich K, Manji HK, Zarate CA. Enhancing AMPA to NMDA throughput as a convergent mechanism for antidepressant action. *Drug Discov Today*. 2007;12(3-4):519-26.
44. Zarate CA Jr, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, Charney DS, Manji HK. An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):171-4.
45. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
46. Silvestre JS, Nadal R, Pallares M, Ferre N. Acute effects of ketamine in the holeboard, the elevated-plus maze, and the social interaction test in Wistar rats. *Depress Anxiety*. 1997;5(1):29-33.
47. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, Ko D, White SR, Post RM, Theodore WH. Felbamate monotherapy has stimulant-like effects in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;23(2):129-37.
48. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and depression. An update. *Pharmacol Rep*. 2005;57(6):713-8.
49. Ogren SO, Kuteeva E, Hokfelt T, Kehr J. Galanin receptor antagonists: a potential novel pharmacological treatment for mood disorders. *CNS Drugs*. 2006;20(8):633-54.
50. Fleck MP, Horwath E. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr Serv*. 2005;56(8):1005-11.