



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Number 2 • June/2012



EDITORIAL

Como pode a conectômica fazer avançar nosso conhecimento dos transtornos psiquiátricos?

O termo “conectômica” define um novo campo da neurociência que visa mapear as redes estruturais e funcionais pelas quais o cérebro está interligado, empregando técnicas de aquisição de imagens em cortes e caracterizando as propriedades dessas redes usando abordagens teóricas gráficas. A hipótese motivadora subjacente ao estudo do cérebro como uma rede, ou um conjunto de sub-redes, consiste no padrão de conectividade entre regiões especializadas em funções específicas impor limites específicos à dinâmica cerebral, podendo, portanto, informar as capacidades de processamento do cérebro.¹

A concepção do cérebro como uma rede não é nova e foi proposta nas primeiras décadas do século XX.¹ Há uma longa história de associação de transtornos cerebrais e mentais a rupturas da conectividade cerebral (p. ex., a caracterização clássica das afasias de Lichtheim). Nas duas últimas décadas, porém, a evolução das técnicas de aquisição de imagens cerebrais que possibilitam o estudo da estrutura e da função do cérebro obscureceu essa perspectiva em favor de uma abordagem mais simples. A abordagem reducionista de segregação do cérebro de acordo com sua função e sua estrutura anatômica proporcionou um *insight* importante quanto às bases neurobiológicas de muitos transtornos psiquiátricos, mas essa abordagem pode ter chegado a seu limite. Já ficou claro hoje em dia que segmentar o cérebro e estudar isoladamente suas partes não é o bastante para explicar a complexidade das alterações cerebrais associadas aos transtornos mentais. Isso indica a necessidade de mudanças na maneira pela qual os cientistas investigam a base biológica das doenças mentais, ressaltada pela ausência de avanços fundamentais recentes no esclarecimento dos déficits cerebrais básicos associados a alguns dos transtornos psiquiátricos mais debilitantes, como, por exemplo, a esquizofrenia. Essa falta de novos conhecimentos básicos tem implicações importantes para o desenvolvimento de novos tratamentos, como foi discutido recentemente em um número especial do periódico científico *Nature* (<http://www.nature.com/news/2010/101110/full/468158a.html>).

Nos últimos anos, alguns estudos começaram a considerar os transtornos mentais como alterações em redes cerebrais funcionais e estruturais em grande escala.^{2,3} Em relação às alterações funcionais, os cientistas têm utilizado imagens funcionais por ressonância magnética para mapear redes neuronais enquanto os pacientes não estão em ações com uma finalidade específica, uma condição designada como estado de repouso (p. ex., Zalesky *et al.*⁴ e Zhang *et al.*⁵), bem como em ocasiões em que os pacientes são instruídos a executar uma tarefa específica (p. ex., Cocchi *et al.*⁶). Harrison *et al.*⁷, por exemplo, demonstraram a relevância das redes corticoestriadas ventrais na caracterização dos sintomas do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) no estado de repouso. Mais recentemente, utilizando uma sofisticada abordagem gráfica teórica para mapear a conectividade funcional cerebral no estado de repouso, Zhang *et al.*⁵ demonstraram alterações intrínsecas na arquitetura de uma rede de apoio ao controle cognitivo em pacientes de TOC. Por outro lado, Cocchi *et al.*⁶ demonstraram desregulações críticas na conectividade funcional na rede paralímbica - rede que compreende o córtex insular e o córtex cingulado anterior - em pacientes portadores de TOC engajados em uma tarefa cognitiva. Essa desregulação induzida por tarefas foi correlacionada a sintomas de ansiedade, sugerindo que alterações funcionais na rede paralímbica podem ser marcadores de dificuldade na execução de comportamentos dirigidos a uma finalidade devido a sintomas. Tomados em conjunto, esses estudos proporcionam uma ilustração de como o mapeamento da conectividade cerebral - efetuado enquanto os pacientes estão em repouso ou executando uma tarefa - pode revelar diferentes aspectos da atividade neural sincronizada aberrante no TOC. Combinados à investigação de redes estruturais inferidas a partir de aquisição de imagens por tensor de difusão (DTI) e por medidas da espessura cortical,⁸ achados de estudos como os citados anteriormente aumentaram nosso conhecimento das bases biológicas dos transtornos psiquiátricos. Esse conhecimento pode ser fundamental para a descoberta de novos marcadores

neurobiológicos dos transtornos psiquiátricos, assim como para a definição de alvos específicos para intervenções psicofarmacológicas.

Em suma, a conectômica foi apontada como um marco potencial na provisão de novos e significativos esclarecimentos das bases neurobiológicas associadas a diagnósticos e a sintomas psiquiátricos.⁹ A conectômica pode ajudar a elucidar a base genética das alterações cerebrais nos transtornos psiquiátricos.¹⁰ Além disso, estudos baseados em tarefas podem fazer avançar nosso conhecimento de disfunções cerebrais produzidas pelo ambiente emergindo num contexto específico, como naquelas em que é necessário um controle cognitivo.^{6,11} A futura utilização da conectômica na pesquisa psiquiátrica requer o desenvolvimento de métodos estatísticos para se comparar as conexões (i.e., um mapa de conexões do cérebro humano) entre grupos de pacientes e controles sadios, bem como de abordagens computacionais à identificação de circuitos defeituosos no conectoma que possam atuar como marcadores biológicos de doenças.¹² Enquanto o campo da conectômica é novo e há necessidade de avanços metodológicos adicionais para refinar a caracterização da dinâmica cerebral, o progresso no sentido da compreensão do conectoma humano na saúde e na doença vai depender inevitavelmente do desenvolvimento e da utilização desses novos métodos.

**Luca Cocchi,¹ Andrew Zalesky,²
Leonardo F. Fontenelle³**

¹ Queensland Brain Institute,
University of Queensland, St Lucia, Australia;

² Melbourne Neuropsychiatry Centre,
University of Melbourne, Melbourne, Australia;

³ Anxiety and Depression Research
Program, Institute of Psychiatry,
Universidade Federal do Rio de Janeiro
& D'Or Institute for Research and Education (IDOR),
Rio de Janeiro, Brazil.

Declarações

Luca Cocchi

Emprego: *Queensland Brain Institute, University of Queensland, St Lucia, Austrália.* Subsídio para pesquisa: *National and International Research Alliance Program from the Queensland Government, Austrália.*

Andrew Zalesky

Emprego: *Melbourne Neuropsychiatry Centre, University of Melbourne, Melbourne, Australia.* Outros: *Suporte do Professor Trevor Kilpatrick como parte do inaugural Melbourne Neuroscience Institute Fellowship. Este trabalho também recebeu suporte do Australian Research Council [DP0986320 para A.Z.].*

Leonardo F. Fontenelle

Emprego: *Universidade Federal do Rio de Janeiro & D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil.* Subsídio para pesquisa: *Suporte do D'Or Institute for Research and Education Grants e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) prêmio (ID E-26/111.176/2011 & E-26/103.252/2011), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) prêmio (303846/2008-9).* Outro: *Anxiety and Depression Research Program, Institute of Psychiatry, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.*

* Modesto

** Significativo

*** Significativo: *Quantias fornecidas à instituição do autor ou a um colega para uma pesquisa em que o autor tem participação e não diretamente para o autor.*

Referências

1. Sporns O. *Networks of the brain*. 1st ed. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2011.
2. Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(4):340-7.
3. Xia M, He Y. Magnetic resonance imaging and graph theoretical analysis of complex brain networks in neuropsychiatric disorders. *Brain Connectivity*. 2011;1(5):349-65.
4. Zalesky A, Fornito A, Egan GF, Pantelis C, Bullmore ET. The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2011; [Epub ahead of print].
5. Zhang T, Wang J, Yang Y, Wu Q, Li B, Chen L, Yue Q, Tang H, Yan C, Lui S, Huang X, Chan RC, Zang Y, He Y, Gong Q. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(1):23-31.
6. Cocchi L, Harrison BJ, Pujol J, Harding IH, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Functional alterations of large-scale brain networks related to cognitive control in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2012 May;33(5):1089-106.
7. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, Lopez-Sola M, Hernandez-Ribas R, Joan Deus, PhD; Pino Alonso, Murat Yücel, Christos Pantelis, José M. Menchon, Narcís Cardoner. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1189-200.
8. Wen W, He Y, Sachdev P. Structural brain networks and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(3):219-25.
9. Insel TR. Faulty circuits. *Sci Am*. 2010 Apr;302(4):44-51.
10. Fornito A, Zalesky A, Bassett DS, Meunier D, Ellison-Wright I, Yücel M, Wood SJ, Shaw K, O'Connor J, Nertney D, Mowry BJ, Pantelis C, Bullmore ET. Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *J Neurosci*. 2011;31(9):3261-70.
11. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol Psychiatry*. 2011;70(1):64-72.
12. Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Murray MM, Bullmore E. Connectivity differences in brain networks. *Neuroimage*. 2012;60(2):1055-62.