



# colhas do Director / Editor's Choices

## PSICOPATOLOGIA PSYCHOPATHOLOGY

### Risco genético da perturbação bipolar e esquizofrenia

Genetic risk for bipolar and schizophrenia disorders

Os autores deste estudo utilizaram um novo método para estudar os genes da região cromossómica 22q12 (a qual tem vindo a ser implicada na doença bipolar e na esquizofrenia) em dois grupos de gémeos homocigóticos que eram discordantes para a perturbação bipolar. Quer o gémeo afectado quer o não afectado apresentavam um polimorfismo na região de transcrição do gene XBPI. Na análise do ADN (feita pelo NIMH), o polimorfismo do alelo G foi examinado para a associação com a perturbação bipolar num estudo controlado (comparando os doentes bipolares com controlos normais) e a transmissão preferencial dos pais para os filhos afectados foi examinada em triadas (doentes bipolares e pais). Ambos os estudos demonstraram uma associação significativa entre a perturbação bipolar e o alelo G. Em estudos pré-clínicos, os investigadores tentaram analisar em que medida o valproato, o lítio ou a carbamazepina corrigiam as alterações causadas por aquele polimorfismo, tendo verificado que apenas o valproato corrigia parcialmente o mecanismo de *down-regulation*.

Este estudo, entre outras coisas, lança a possibilidade de o alelo G identificar os doentes bipolares que possam responder bem ao valproato.

O facto de aquela região cromossómica estar implicada também na

esquizofrenia e o facto de haver evidência consistente a sugerir uma sobreposição entre os marcadores genéticos da perturbação bipolar e da esquizofrenia, para a qual a explicação mais frequentemente apontada é o facto de as duas perturbações poderem partilhar um traço sujeito a influência genética, tal como a tendência para a psicose, deixa-nos curiosos quanto à exploração científica desta possibilidade. Kromkamp et al. fizeram um estudo pós-morte para avaliar se essa sobreposição poderia envolver os 2 genes SHOX2 e DLX1 que estão expressos no tálamo. Estes genes iniciam a série de expressões genéticas necessárias para o neurodesenvolvimento numa região implicada na patofisiologia da psicose. Os autores examinaram tecido cerebral do núcleo mediodorsal do tálamo de 14 doentes esquizofrénicos, de 12 doentes bipolares e de 10 controlos normais. Verificaram que não existiam diferenças na expressão de qualquer um dos genes quando as categorias diagnósticas eram comparadas; no entanto, a expressão do gene DLX1 (mas não SHOX2) estava significativamente mais baixa no grupo de doentes psicóticos (doentes esquizofrénicos e bipolares psicóticos) do que no grupo de doentes não psicóticos (doentes não psicóticos e controlos). Sabemos que os interneurónios desta área do tálamo participam no tamponamento sensorial, o qual está anormal quer nos doentes bipolares quer nos doentes esquizofrénicos; um neurodesenvolvimento anormal sob o controlo de um mesmo gene ou

genes pode contribuir para o estabelecimento de uma vulnerabilidade comum.

Kromkamp M et al.(2003), Arch Gen Psychiatry  
V60

### Alterações olfactivas e esquizofrenia

Olfactory dysfunctions in schizophrenia

Tem sido referido com alguma insistência que os doentes esquizofrénicos apresentam vários défices olfactivos sugerindo uma alteração olfactiva-límbica. Os défices incluem alterações da detecção de cheiros, alterações da memória olfactiva e uma sensibilidade diminuída para a detecção de cheiros. Brewer et al. avaliaram as competências olfactivas de 81 sujeitos sem qualquer medicação neuroléptica mas com um alto risco para a psicose e as de 31 controlos normais emparelhados para a idade (18-30 anos). Os sujeitos em risco não tinham apresentado qualquer episódio psicótico muito embora apresentassem sintomas atenuados ou limite de tipo psicótico ou, então, traços ou estados de risco. Durante os 18 meses de acompanhamento, os 22 sujeitos de alto risco tornaram-se psicóticos, dos quais 12 foram diagnosticados com esquizofrenia ou perturbação esquizofreniforme e os outros foram diagnosticados com outra perturbação psicótica (a maior parte com perturbações do humor ou perturbações psicóticas não especificadas). Os indivíduos com esquizofrenia, quando comparados com os controlos e com os indivíduos com psicoses não





esquizofrénicas ou que não desenvolveram psicoses, apresentavam uma diminuição significativa da competência de identificação olfactiva a qual não era afectada pela existência de hábitos tabágicos, nem estava associada com a gravidade futura dos sintomas negativos.

Dado o facto de o diagnóstico de psicose, sobretudo os que são feitos em estadios precoces, se alterar ao longo do tempo, este tipo de estudo deverá ser replicado e estendido por vários anos. No entanto, não deixa de ser promissor quanto às possibilidades que abre para o diagnóstico precoce e para o prognóstico das psicoses.

Brewer WJ et al. (2003), *Am J Psychiatry* 160

## TERAPÊUTICA THERAPEUTICS

### Prevenção do suicídio Suicide Prevention

A prescrição de antidepressivos, particularmente SSRIs, poderá estar associada à diminuição da taxa de suicídios? A evidência não tem sido convincente, mas o estudo de Hall et al. em doentes australianos, controlados para a idade e o sexo, se por um lado indica que a taxa total de suicídios não se alterou no período estudado (1991 a 2000), também indica que esse equilíbrio se deveu ao contrabalanço da descida das taxas de suicídio nos indivíduos mais idosos com a subida nos indivíduos mais jovens. Para além disso, também os dados são convincentes quanto ao facto de as maiores descidas da taxa de suicídio terem ocorrido nos indivíduos mais expostos aos antidepressivos.

Estes dados, implicam que se estude melhor o fenómeno nos jovens, já que o uso de antidepressivos nos adultos parece estar, de facto, associado a uma descida da taxa de suicídios em adultos. De facto, nos jovens esta questão ainda não tinha sido abordada, mesmo considerando uma possível relação entre alguns SRIs e um aumento da agitação e da tendência ao suicídio. Os autores deste estudo (Olson et al.) compararam, durante 1 mês em 1990 e 1 mês em 2000, as taxas de suicídio e a prescrição de antidepressivos em adolescentes com idades compreendidas entre 10-19 anos. Concluíram que as taxas de suicídio entre as duas avaliações desceram numa razão inversa e significativa com o aumento das prescrições de antidepressivos. Muito embora os autores

não controlassem todas as variáveis implicadas num comportamento desta natureza, controlaram mesmo assim o método de suicídio, o sexo, a idade e o nível sócio-económico das famílias. De modo que os dados parecem ser consistentes com os que foram obtidos em populações mais velhas, bem como com outros estudos randomizados que sugeriram não existir um efeito significativo dos antidepressivos tricíclicos nas depressões dos jovens. Isto porque, as análises post-hoc efectuadas pelos autores revelaram que a alteração nas prescrições de tricíclicos não estavam associadas com as alterações na taxa de suicídios. O maior efeito encontrado para os jovens entre os 15-19 anos também é consistente com outros dados que sugerem a existência de mais diagnósticos de depressão em jovem mais velhos que cometeram suicídio.

No domínio da patologia específica é consensual que o suicídio na doença bipolar é maior do que em outras doenças psiquiátricas e 22 vezes superior ao risco da população geral. Também é consensual que o lítio reduz este risco, mas quanto aos anticonvulsivantes essa evidência não existe. A equipa de Goodwin e a de Baldessarini e Tondo fizeram algum trabalho sobre o efeito destes fármacos na redução do risco de suicídio em doentes bipolares. Os resultados são sugestivos: os doentes que tomavam valproato de sódio, quando comparados com os que tomavam lítio, apresentavam maiores taxas de tentativas de suicídio (31,3 vs 10,8 por 1000 pessoas-ano), de tentativas que requeriam hospitalização (10,5 vs 4,2) e de suicídios consumados (1,7 vs 0,7). Também esses doentes apresentavam 2,7 vezes maior risco de morte e 1,7 vezes maior risco de tentativas de suicídio após ajustamento para a idade, sexo, recursos do sistema de saúde, anos de diagnóstico, comorbilidade médica e psiquiátrica e a toma de outros psicotrópicos concomitantemente. O mesmo tipo de análise para os doentes que tomavam carbamazepina foram inconsistentes.

Estes dados documentam o efeito protector único do lítio nos doentes bipolares e chamam a atenção a recente mudança dramática que se tem vindo a verificar na prescrição de anticonvulsivantes em vez de lítio.

Hall WD et al. (2003), *BMJ* V326

Olson M et al. (2003), *Arch Gen Psychiatry* V60

Goodwin FK et al. (2003), *JAMA* V17

Baldessarini RJ e Tondo L. (2003), *JAMA* V17

### Midazolam e haloperidol para a tranquilização rápida

Midazolam and haloperidol for rapid sedation

A rápida tranquilização de doentes agitados em situações de urgência psiquiátrica constitui uma intervenção crucial mas muito pouco estudada. Os tratamentos estandardizados continuam a ser as benzodiazepinas e os neurolépticos, muito embora as recentes formas injectáveis de antipsicóticos atípicos possam vir a desempenhar um papel importante no futuro. Estes autores brasileiros randomizaram 298 doentes agitados, a maior parte deles psicóticos, para serem tratados da sua agitação em contexto de urgência, com midazolam (7,5 a 15 mg IM) ou com haloperidol (5 a 10 mg IM) mais prometazina (10 a 50 mg). Ao fim de 20 minutos, o dobro dos doentes que tomaram o midazolam comparativamente com os tomaram haloperidol, estavam a dormir; ao fim de 40 minutos, ainda se mantinha uma vantagem de 13% na tranquilização, mas esta diferença ao fim de 1 hora desapareceu. Não ocorreram graves efeitos secundários (1 doente com midazolam teve uma depressão respiratória grave e 1 doente com haloperidol teve uma crise epiléptica).

Estes dados, dado o rigor metodológico do estudo, sugerem que o midazolam pode ser muito útil na tranquilização e sedação de doentes agitados de uma forma rápida e completa e o seu baixo custo torna-o uma escolha atractiva.

TREC Collaborative Group (2003), *BMJ* V327

