



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos  
A Neurobiologia da Depressão

Abril, 2011

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos  
A Neurobiologia da Depressão

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Psiquiatria**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:  
Prof. Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho**

**Revista científica de referência: Revista Brasileira de Psiquiatria**

**Abril, 2011**

**FMUP**

**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**  
**2010/2011**

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio  
Profissionalizante"**

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

**Nome:** Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos

**Endereço electrónico:** med05102@med.up.pt      **Telefone ou Telemóvel:** 936 93 42 96

**Número do Bilhete de Identidade:** 13198769

**Título da Monografia:** A Neurobiologia da Depressão

**Orientador:** Prof. Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho

**Ano de conclusão:** 2010/2011

**Designação da área do projecto:** Psiquiatria

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2011

Assinatura: Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio  
Profissionalizante"**

Eu, Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801102, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2011

Assinatura: Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos

## Índice

Página de rosto.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Métodos.....	6
Hipótese das monoaminas.....	7
Neurotrofinas e neurogénese – Hipótese do BDNF.....	9
Glutamato.....	11
Sistema Neuroendócrino: eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.....	16
Inflamação crónica.....	19
Transtirretina, esteróides, monóxido de azoto, endocanabinóides, adenosina, estrogénios e ácido retinóico .....	19
Conclusão.....	22
Agradecimentos.....	24
Bibliografia.....	25
Anexos.....	35

# A Neurobiologia da depressão

## The Neurobiology of depression

Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aluna do 6º ano, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal

### Correspondência:

Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos

Praceta Ramalho Ortigão, 166 4420-289 Gondomar, Portugal

936 93 42 96

med05102@med.up.pt

### Financiamento e conflitos de interesse:

Membro do grupo de autores	Local de trabalho/ estudo	Verba da pesquisa	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outros
Teresa da Conceição de Neiva Moura Bastos	FMUP	---	---	---	---	---	---

--- Sem nada a declarar

\* Modesta

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou indirectamente ao autor, através de colega.

**Resumo:**

A depressão, cuja prevalência é estimada em 16%, é um dos diagnósticos mais frequentemente efectuados em Psiquiatria. **Objectivos:** Sumariar o conhecimento científico sobre a neurobiologia da depressão disponível na literatura a que foi possível ter acesso. **Métodos:** uma pesquisa bibliográfica na *Medline* efectuou-se com as palavras chave “neurobiology” e “depression”, limitada a artigos sobre humanos, publicados entre Setembro de 2007 e Setembro de 2010. **Resultados:** O sistema monoaminérgico é considerado o principal sistema envolvido na neurobiologia da depressão mas o stresse e, conseqüentemente, a activação desregulada do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal também desempenha importante papel. Actualmente sabe-se que a diminuição da expressão do factor neurotrófico derivado do cérebro está associada à depressão, e o aumento desta expressa o efeito antidepressivo. A transmissão glutamatérgica também está envolvida, verificando-se que a concentração de glutamato no plasma de doentes deprimidos, é superior à dos controlos saudáveis. Novos achados têm vindo a ser destacados embora necessitem de maior evidência científica. **Conclusão:** Embora o conhecimento científico sobre a neurobiologia da depressão seja amplo, necessita de continuar a crescer. Assim, é de extrema importância desenvolver áreas ainda pouco estudadas que necessitem de maior base científica para possibilitar explicitar conclusões mais fundamentadas.

**Palavras chave:** neurobiologia da depressão

**Abstract:**

Depression, whose prevalence is 16%, is one of the most common diagnosis in Psychiatry. **Objectives:** to summarize the available scientific knowledge about neurobiology depression. **Methods:** it was done a bibliographic research in *Medline* with the keywords “neurobiology” and “depression”, only for articles about human beings that had been published between September 2007 and September 2010. **Results:** the monoaminergic system is considered the most important system involved in neurobiology depression but the *stress* and the uncontrolled activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are important too. Nowadays it is known that the decreasing of the brain-derived neurotrophic factor expression is associated to depression and the increasing of this expression has an antidepressant effect. Glutamatergic transmission is also involved as it can be verified that the plasmatic concentration of glutamate in depressive people is higher than that in healthy ones. New theories have been developed although we need more scientific. **Conclusion:** although the scientific knowledge about neurobiology depression is very big it must go on growing. So, it is extremely important to develop not well studied areas that still need a greater scientific basis to get to some settled conclusions.

**Keywords:** neurobiology depression

## **Introdução:**

A depressão, cuja prevalência é de 16%<sup>(1)</sup>, é um dos diagnósticos mais frequentemente efectuados em Psiquiatria<sup>(2-3)</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde, 10 a 15 % da população geral vai manifestar esta patologia durante a vida<sup>(4)</sup>.

Para além de elevada prevalência e incidência, a importância da depressão também reside no facto de ter elevada mortalidade e morbilidade<sup>(4)</sup>. Foi considerada a 4ª principal causa de incapacidade ajustada à idade, segundo o “Global Burden of Disease 2000”<sup>(5)</sup>.

De acordo com o “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision”, pode-se dizer que um doente tem depressão quando experienciou pelo menos 5 dos seguintes sintomas, durante período igual ou superior a 2 semanas: perda de interesse pelas actividades, humor depressivo, distúrbios do sono, do apetite/peso, alterações psicomotoras, sensação de culpa, perda de energia, dificuldade de concentração, incapacidade de tomar decisões, pensamentos suicidas ou relacionados com a morte<sup>(3)</sup>. É uma patologia extremamente heterogénea e de etiologia diversa que não deve ser encarada apenas como uma doença crónica e recorrente mas também como uma doença progressiva<sup>(3)</sup>.

Nos últimos anos, muito se tem estudado sobre o assunto e passou-se da ideia redutora de que a depressão é causada apenas por alterações moleculares a nível cerebral, para a teoria que envolve a interacção complexa de moléculas, redes neuronais e neuroplasticidade<sup>(3)</sup>. Embora seja muito prevalente e tenha um impacto considerável, nomeadamente ao complicar outras patologias, o conhecimento da neurobiologia da depressão ainda é rudimentar comparativamente a outras condições clínicas<sup>(6-7)</sup>. A depressão é factor de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, morte pós enfarte agudo do miocárdio, osteoporose e atrofia reversível do hipocampo<sup>(7)</sup>.

O objectivo desta revisão bibliográfica é sumariar o conhecimento científico sobre a neurobiologia da depressão que está disponível na literatura actual. Pretende-se enfatizar a importância desta temática, esclarecer o papel que as monoaminas, neurotrofinas, sistema glutamatérgico, sistema neuroendócrino e outras moléculas desempenham na neurobiologia da depressão, e abrir portas para possíveis estudos que correlacionem o crescente conhecimento nesta área com os alvos terapêuticos.

### **Métodos:**

Numa primeira fase, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *Medline* com as palavras chave “neurobiology” e “depression”, limitada a artigos sobre humanos, publicados entre Setembro de 2000 e Setembro de 2010. Posteriormente, a pesquisa foi limitada a artigos entre Setembro de 2005 e Setembro de 2010 e numa terceira fase a artigos entre Setembro de 2007 e Setembro de 2010. Obtiveram-se 544, 319 e 210 artigos, respectivamente. Após leitura do resumo dos 210 artigos foram incluídos 75. Destes últimos, e após leitura do artigo completo, incluíram-se 43 artigos e excluíram-se 24. Não foi possível obter o artigo completo no caso de 8 artigos. Como critérios de inclusão definiram-se artigos escritos em português ou inglês, referentes a humanos. Foram excluídos os artigos que se referiam à neurobiologia da esquizofrenia ou doença bipolar, os que não falavam da neurobiologia mas sim faziam uma associação entre depressão e outras temáticas (alterações cardiovasculares, ritmo circadiano, insónia, narcolepsia) e os que se baseavam em doentes que concomitantemente tinham depressão e doença de Parkinson. Posteriormente, não limitando a pesquisa em termos temporais e com base na bibliografia dos 43 artigos incluídos, foi realizada uma pesquisa manual na *Medline*. No final foram incluídos 78 artigos.

## Hipótese das monoaminas

A observação de acção antidepressiva em fármacos desenvolvidos para fins não psiquiátricos, imipramina e iproniazida, cujo mecanismo de acção consiste no aumento da transmissão serotoninérgica e noradrenérgica, deu origem à hipótese das monoaminas<sup>(6,8)</sup>. Segundo esta hipótese, a função monoaminérgica está envolvida na neurobiologia da depressão<sup>(9)</sup>: a diminuição de monoaminas (noradrenalina, dopamina e serotonina) ao nível da fenda sináptica induz sintomas depressivos<sup>(3,6)</sup> (fig. 1) . A descoberta em 1950 de que a reserpina, inibidor do armazenamento vesicular das monoaminas com propriedades anti-hipertensivas e sedativas, tem capacidade de originar sintomatologia depressiva também apoiou esta hipótese<sup>(6,10)</sup>.

Actualmente, o sistema monoaminérgico é considerado o principal sistema envolvido na neurobiologia da depressão e existem vários fármacos anti-depressivos cujo mecanismo de acção se baseia no aumento da serotonina (5-HT) na fenda sináptica<sup>(8)</sup>. Estes podem ser inibidores da recaptação de serotonina (SIR<sub>S</sub>) ou podem inibir a sua degradação (inibidores da oxídase das monoaminas). Sabe-se contudo que o efeito antidepressivo dos SIR<sub>S</sub> está longe de depender apenas da acção sobre as monoaminas, uma vez que a concentração das mesmas na fenda sináptica aumenta mal se inicia o tratamento, no entanto, o seu efeito terapêutico surge semanas mais tarde<sup>(6,11)</sup>. Hoje em dia, estudos em roedores demonstraram que os agonistas selectivos do receptor 5HT-4 apresentam acção terapêutica que é relativamente rápida (3 a 4 dias)<sup>(6)</sup>. Os antagonistas do receptor 5HT-3, usados na prática clínica pela sua acção antiemética, também parecem ter acção antidepressiva<sup>(12)</sup>.

O sistema serotoninérgico participa na maturação dos sistemas cerebrais envolvidos na regulação emocional no adulto. Alterações serotoninérgicas numa fase precoce do desenvolvimento, predispõem para o desenvolvimento de depressão<sup>(13)</sup>. O

aumento agudo de monoaminas na fenda sináptica, induz alterações na neuroplasticidade decorrentes da alteração na transcrição e translação. Este é o mecanismo tido como provável para a diferença de tempo entre a toma de antidepressivos e a acção terapêutica<sup>(6)</sup>.

A neurotransmissão serotoninérgica não participa só na neurobiologia da depressão mas, também, em alterações do comportamento (ansiedade, impulsividade, agressividade)<sup>(10)</sup>, bem como noutras desordens neuropsiquiátricas (desordens da personalidade, alimentares e esquizofrenia) e na neurobiologia da dor<sup>(3,14)</sup>. Fibras ascendentes vão desde o tronco cerebral até ao sistema límbico e córtex pré-frontal. Fibras descendentes incorporam a coluna dorsolateral da medula espinal<sup>(3)</sup>. A família de receptores do tipo 2 da 5-HT (em particular o receptor 2A) está envolvida nos distúrbios anteriormente descritos. Embora não seja consensual, existem estudos que revelam um aumento da ligação da 5-HT ao receptor tipo 2, ao nível do córtex pré-frontal em doentes com depressão<sup>(15)</sup> e frontal em vítimas de suicídio com depressão. A diminuição natural da função monoaminérgica com a idade, pode explicar o aumento da incidência de depressão e suicídio com o envelhecimento<sup>(16)</sup>.

O facto de pessoas com história familiar de depressão terem maior risco de desenvolver esta patologia quando sujeitos a depleção de triptofano (precursor da 5-HT)<sup>(17)</sup> (fig. 1), sugere vulnerabilidade hereditária relacionada com o sistema serotoninérgico<sup>(13)</sup>.

Em doentes com depressão observa-se redução da síntese de 5-HT e aumento da expressão da oxídase das monoaminas A (MAO-A), enzima que metaboliza as monoaminas<sup>(2-3)</sup>.

Uma das razões da resposta inadequada ao tratamento antidepressivo é a fraca penetração de fármacos no Sistema Nervoso Central (SNC). A glicoproteína P é um

transportador activo que está presente na barreira hematoencefálica e cuja função é transportar moléculas contra o gradiente de concentração, dos neurónios para a corrente sanguínea. É codificada pelo gene ABCB1 do cromossoma 7<sup>(18)</sup>. Experiências em ratinhos com mutações no gene homólogo ao gene ABCB1 humano, que confere diminuição da função da glicoproteína P, demonstraram aumento da concentração cerebral de SIR<sub>s</sub>. Tal dado levanta a hipótese destes antidepressivos serem substratos da glicoproteína P<sup>(6, 18)</sup>.

### **Neurotrofinas e neurogénese – Hipótese do BDNF**

O factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma proteína dimérica, membro da família das neurotrofinas. Este influencia o desenvolvimento do SNC durante a vida embrionária e está envolvido no crescimento, diferenciação, plasticidade e apoptose dos neurónios no adulto, participando assim na integridade neuronal ao longo da vida<sup>(3,19-20)</sup>. Encontra-se presente no SNC, constituindo a principal neurotrofina do hipocampo<sup>(21)</sup>, e no sistema nervoso periférico (SNP), armazenado em plaquetas<sup>(22)</sup>. O BDNF pode-se ligar a 2 tipos de receptores: o receptor acoplado à cínase B da tirosina (TRkB) e o receptor p75 das neurotrofinas (p75RNT). Ao interagir com o primeiro, o BDNF promove sobrevivência celular e *long-term potentiation*. Por sua vez, o seu precursor (pró-BDNF), ao interagir com o receptor p75 das neurotrofinas, reduz as sinapses (origina diminuição das espinhas dendríticas) e pode inibir a apoptose<sup>(3)</sup>. O BDNF também inibe redes neuronais ao regular as vias de transmissão de neurotransmissores (glutamato, GABA, 5-HT, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, hormonas)<sup>(3,19)</sup>.

A hipótese neurotrófica constitui uma das principais teorias para a neurobiologia da depressão, e associa a diminuição da expressão de BDNF e atrofia de estruturas

límbicas com a depressão, e por sua vez o aumento plasmático desta neurotrofina com o efeito antidepressivo, acreditando que tais mecanismos estão dependentes da neurogênese<sup>(22-23)</sup>. Segundo esta hipótese, o stresse e a predisposição genética ao regularem a expressão de factores de crescimento e receptores celulares, vão ser responsáveis pela elevação dos glicocorticóides e pela alteração da plasticidade neuronal. Esta redução de factores de crescimento (como o BDNF) induz atrofia celular no hipocampo e em outras estruturas do sistema límbico. A remissão desta atrofia está dependente do restabelecimento dos níveis de BDNF<sup>(3)</sup>.

Existem estudos que revelam a diminuição da concentração plasmática de BDNF em indivíduos deprimidos<sup>(24)</sup> e o aumento destes valores no hipocampo de ratinhos com a administração de antidepressivos<sup>(22-23)</sup>. Sabe-se que a neurogênese do hipocampo é diminuída pelo stresse e aumentada por tratamento antidepressivo<sup>(23)</sup>. Apesar de tais achados, não há evidência suficiente para dizer que há uma relação directa entre a redução de BDNF, a neurogênese e os sintomas associados à depressão, ou se a diminuição destes valores é apenas uma consequência do stresse<sup>(23)</sup>.

Estudos imagiológicos revelam atrofia do hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala em indivíduos deprimidos<sup>(22)</sup>. Ainda não está muito bem esclarecido em que sub-regiões do hipocampo é que a expressão de BDNF vai ter tradução na depressão, embora se saiba que a circunvolução denteada dorsal (dDG) parece ser a mais afectada e o subículo ventral (vSUB) esteja envolvido no sintoma anedonia<sup>(23)</sup>.

O tratamento antidepressivo está dependente do BDNF e da neurogênese<sup>(3,23)</sup>. De facto, existem alguns antidepressivos cujo mecanismo de acção passa pela indução da neurogênese a nível do hipocampo, através da estimulação da libertação de factores de crescimento como o BDNF e o factor de crescimento endotelial (VEGF) que por si só têm propriedades antidepressivas<sup>(6)</sup>.

A depressão resulta de uma interacção entre predisposição genética e factores de risco ambientais (eventos desencadeadores do stresse, traços de personalidade). A combinação entre sexo feminino, risco genético elevado, eventos desencadeadores do stresse agudos e crónicos está associada a valores de BDNF diminuídos<sup>(3,19,25)</sup>. Esta relação não se observa no sexo masculino<sup>(25)</sup>, colocando-se a hipótese de tal achado estar relacionado com diferenças na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal entre sexos, uma vez que o BDNF também está envolvido na regulação deste eixo<sup>(19)</sup>. Estudos recentes mostram existir relação entre o polimorfismo G196A no gene do BDNF e o polimorfismo no gene que codifica o transportador da 5-HT, e eventos desencadeadores do stresse<sup>(6)</sup>.

Do que se sabe do conhecimento científico actual, é importante não ter uma visão demasiado simplista da hipótese do BDNF, uma vez que o mecanismo de acção deste factor de crescimento sobre o hipocampo é dependente da região, dependente do tipo de antidepressivo e de outros modificadores ambientais, genéticos e moleculares<sup>(6)</sup>.

## **Glutamato**

Vários estudos sugerem que a neurotransmissão glutamatérgica desempenha um papel importante na neurobiologia da depressão e que a atrofia de neurónios no hipocampo pode ser atenuada por antagonistas do glutamato que assim têm propriedades antidepressivas<sup>(26)</sup>.

No SNC dos mamíferos existem 2 tipos principais de neurotransmissores: os inibitórios (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, GABA e glicina) e os excitatórios. Destes últimos, o ácido L-glutâmico (glutamato) é o principal<sup>(6,26-29)</sup>.

A transmissão glutamatérgica normal envolve o armazenamento, a libertação, a activação de receptores e a captação do glutamato<sup>(30)</sup>. Destes todos, o último passo é o

decisivo para a continuação da transmissão glutamatérgica<sup>(31)</sup>. O glutamato é libertado por neurónios pré-sinápticos na fenda sináptica e vai interagir com receptores pós-sinápticos, desempenhando as suas funções. Quando há necessidade de terminar a transmissão neuronal, o glutamato vai ser captado via transportador do glutamato por astrócitos onde, por acção da sintétase da glutamina, vai ser transformado em glutamina. Esta, por sua vez, vai para os neurónios pré-sinápticos que a vão transformar via glutamínase em glutamato<sup>(27)</sup> (fig. 2). Dada a importância do seu papel, a alteração da expressão do transportador do glutamato conduz à alteração da libertação de glutamato<sup>(32)</sup>.

A glutamina participa na homeostasia do carbono, na excreção de azoto e na síntese de glutamato e GABA<sup>(27)</sup>.

Existem 3 transportadores do glutamato (VGLUTs) com expressão diferente, conforme as áreas cerebrais, embora o VGLUT 1 e 2 sejam expressos de forma complementar com algumas áreas comuns no cérebro do adulto<sup>(30)</sup> (quadro 1).

O facto do VGLUT 3 ter expressão em neurónios serotoninérgicos, colinérgicos e GABAérgicos, levantou a hipótese de haver uma relação entre estes neurotransmissores e o glutamato<sup>(31,33)</sup>. De facto, hoje em dia sabe-se que o glutamato liga as áreas corticais ao sistema límbico, regulando a neurotransmissão de muitas outras moléculas. Regula a neurotransmissão noradrenérgica ao nível do locus coeruleus, a neurotransmissão serotoninérgica ao nível dos núcleos da rafe e a dopaminérgica na substância negra e área tegmentar ventral<sup>(28)</sup>.

Os receptores aos quais o glutamato se vai ligar para exercer a sua acção podem ser de 2 tipos: receptores ionotrópicos (iGlu) e receptores metabotrópicos (mGlu)<sup>(26,29,34)</sup>. Os primeiros são canais iónicos, enquanto os segundos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G e podem ser categorizados em 3

grupos, com base na homologia da sequência de proteínas que os constituem e com base na via de transdução de sinal a que se associam<sup>(34)</sup> (quadro 2).

Sabe-se que os receptores metabotróficos estão implicados em desordens afectivas e, em particular, o receptor do grupo I mGlu5, está envolvido na neurobiologia da depressão. Este receptor tem uma distribuição ubiqüitária: no bulbo olfativo, no hipocampo, na circunvolução denteada, na amígdala, nos gânglios da base e no corno dorsal da espinhal medula<sup>(34)</sup>.

Os receptores iGlu têm localização pós-sináptica e podem ser de 3 tipos: cainato, ácido propiônico  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>(27-29)</sup>. Para que o receptor NMDA seja activado, as membranas neuronais também têm de expressar o receptor AMPA. O aumento da actividade neuronal conduz à activação do receptor NMDA que por sua vez vai promover a síntese de BDNF. A ligação de BDNF ao receptor TrKB facilita a expressão de AMPA que vai ser responsável pela regulação da plasticidade neuronal e *long-term potentiation*. Simultaneamente o BDNF *per se*, vai regular a formação de dendrites e a densidade de espinhas sinápticas. Por sua vez, os receptores mGlu participam na regulação da expressão de receptores AMPA e NMDA e na regulação da libertação de outros neurotransmissores<sup>(28)</sup>.

De facto, o glutamato está envolvido na neurogénese, na génese de axónios, na sinaptogénese e na sobrevivência neuronal no cérebro de mamíferos adultos, bem como na resposta ao stresse em crianças e adolescentes. Em condições de stresse metabólico e/ou oxidativo, vai haver aumento da libertação de glutamato com conseqüente activação excessiva dos seus receptores. Como tal, a neurogénese, formação de axónios e sinaptogénese, vão estar alteradas com conseqüente regressão das sinapses e atrofia neuronal. Pensa-se que esta alteração nas redes neuronais, induzida pela

excitotoxicidade do glutamato, vai conduzir a alteração na transmissão neuronal e, conseqüentemente, está associada à neurobiologia da depressão<sup>(27)</sup>.

Existem vários estudos que suportam a hipótese da transmissão glutamatérgica estar envolvida na neurobiologia da depressão. A concentração de glutamato no líquido céfalorraquidiano e no plasma de doentes com depressão, é superior à dos controlos saudáveis, verificando-se que há uma correlação positiva entre os valores plasmáticos de glutamato e a gravidade da sintomatologia depressiva<sup>(28,35-36)</sup>. Estes valores plasmáticos diminuem com o tratamento antidepressivo durante 5 semanas<sup>(37)</sup>. Estudos *pós-mortem* revelaram níveis aumentados de glutamato no córtex frontal de indivíduos deprimidos<sup>(38)</sup>.

Os estudos imagiológicos *in vivo* são controversos no que concerne à expressão cerebral de glutamato. Existem estudos que, recorrendo à espectroscopia de ressonância magnética com prótons (MRS), revelaram concentração aumentada de glutamato no córtex occipital<sup>(39)</sup>. Outros estudos que recorreram à mesma técnica imagiológica, revelaram concentração diminuída de Glx (medida que combina o glutamato, a homocarnosina, o GABA e a glutamina) no córtex pré-frontal<sup>(40-41)</sup> e aumento da relação Glx/GABA no córtex occipital<sup>(28)</sup>. Ainda noutros estudos, observou-se diminuição da razão Glx/creatinina e da razão glutamina/creatinina no hipocampo de doentes com depressão<sup>(27)</sup> e diminuição do glutamato no córtex cingulado anterior<sup>(40)</sup>.

O estudo dos receptores e do transportador do glutamato também permitiu estabelecer relações entre a depressão e a transmissão glutamatérgica e sugerir a importância do córtex temporal na neurobiologia desta patologia<sup>(27)</sup>. Um estudo que recorreu a técnicas imunoenzimáticas e a Western-blot, revelou redução do [<sup>3</sup>H]L-689,560 (potente antagonista que se liga ao local de regulação da glicina no NMDA) e da imunoreactividade da subunidade NR1 do NMDA no córtex temporal de indivíduos

deprimidos<sup>(42)</sup>. Tal relação não foi possível estabelecer para nenhuma das subunidades do NMDA no estriado<sup>(43)</sup>. Foi observada redução da transcrição do receptor NMDA no hipocampo de indivíduos deprimidos<sup>(44)</sup>. Outro estudo que recorreu a hibridização *in situ*, revelou diminuição em deprimidos, da concentração do RNA mensageiro (mRNA), da subunidade NR2A e NR2B do NMDA e da subunidade GluR1, GluR3 e GluR5 do receptor AMPA no córtex perirhinal (região do lobo temporal medial) mas não no hipocampo nem no córtex entorhinal (região do lobo temporal medial)<sup>(45)</sup>. No hipocampo, o mRNA da subunidade NR1 do NMDA também estava diminuído<sup>(27)</sup>.

Outra área cerebral que os dados actuais sugerem estar envolvida na neurobiologia da depressão é o locus coeruleus. Observaram-se níveis aumentados de proteínas que participam no sistema noradrenérgico (hidroxilase da tirosina<sup>(46)</sup>, receptor  $\alpha$ -adrenérgico<sup>(47)</sup>, transportador da noradrenalina) e da subunidade NR2C, mas não da NR1, do receptor NMDA no locus coeruleus<sup>(27)</sup>.

A regulação farmacológica da transmissão glutamatérgica melhora a sintomatologia depressiva. Doses sub-anestésicas de cetamina intravenosa (antagonista competitivo dos receptores NMDA e psicomimético) em doentes com depressão resistente, têm acção antidepressiva que embora seja rápida, é transitória<sup>(26,48)</sup>. Com o mesmo fármaco, foi observada acção antidepressiva imediata num doente com depressão resistente ao tratamento, acção que durou cerca de 1 mês. Após administração de segunda dose de cetamina, o efeito antidepressivo durou menos tempo, cerca de 1 semana<sup>(49)</sup>. Os efeitos antidepressivos da cetamina foram associados a aumento de BDNF no hipocampo<sup>(50)</sup>. A amantadina (antagonista não selectivo do receptor NMDA) tem acção antidepressiva nomeadamente em doentes com depressão resistente ao tratamento<sup>(51)</sup>.

## **Sistema Neuroendócrino: eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal**

O eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA) é o principal sistema responsável pela resposta ao stress e, embora a sua activação por um agente desencadeador do stress agudo seja essencial à sobrevivência do ser humano, e tenha como objectivo preparar o corpo para responder a esta agressão<sup>(52)</sup>, a sua activação crónica é altamente disfuncional<sup>(52-54)</sup>. Esta activação prolongada vai originar imunossupressão<sup>(6,52)</sup>, atraso do crescimento, inibição da libido, alterações do padrão de sono e alimentação e alterações do humor (ex. depressão)<sup>(52)</sup>. Estudos imagiológicos revelaram que o stress também altera a morfologia cerebral, nomeadamente com atrofia do hipocampo (essencialmente sub-região CA3), do córtex pré-frontal, e da amígdala. Esta atrofia não resulta de morte neuronal mas sim de redução do número e ramificação de dendrites<sup>(55-57)</sup>.

Quando um agente desencadeador do stress activa o eixo HPA, vai ocorrer estimulação do hipotálamo com produção do factor de activação das corticotrofinas (CRF). Por sua vez, o CRF vai estimular a hipófise anterior a produzir hormona adrenocorticotrófica (ACTH), que vai ser libertada na corrente sanguínea para actuar na supra-renal. A supra-renal vai libertar glicocorticóides que no caso do homem é o cortisol (fig. 3). O cortisol é a principal hormona esteróide de resposta ao stress e vai actuar nos tecidos periféricos através dos receptores dos glicocorticóides (GR)<sup>(52-53)</sup>. Estes receptores não existem apenas nos tecidos periféricos mas também no hipotálamo (a nível do núcleo paraventricular) e hipófise, à semelhança do que acontece com os receptores dos mineralocorticóides (MR), receptores de substâncias também libertadas pela supra-renal. Estando o eixo HPA a funcionar correctamente, o cortisol ao actuar sobre o hipotálamo e hipófise via receptores GR, vai inibir todo o eixo (*feedback* negativo) impedindo a activação persistente do mesmo<sup>(52-53,58)</sup>.

O que acontece na activação crónica do eixo HPA é que vai haver redução da sensibilidade dos receptores GR e como tal o cortisol não exerce o *feedback* negativo<sup>(58)</sup>. O *feedback* negativo vai depender da integridade do hipocampo, estrutura cerebral que, por sua vez, é particularmente sensível à acção prolongada do stresse, tendo como consequência diminuição das dendrites dos neurónios piramidais, diminuição da neurogénese e diminuição da expressão de receptores GR ao nível desta estrutura<sup>(52)</sup>. Contudo, existem estudos em que o *feedback* negativo não está alterado, o que pode ser explicado pela compensação da diminuição da sensibilidade dos receptores GR com o aumento da sensibilidade dos receptores MR<sup>(59)</sup>.

Está provado que o stresse, e consequentemente a activação desregulada do eixo HPA, estão envolvidos na neurobiologia da depressão<sup>(6,60)</sup>, mas o mecanismo pelo qual o fazem é ainda mal conhecido. De facto, os doentes com depressão apresentam hiperactividade do eixo HPA com hipercortisolemia<sup>(6,53,58-59)</sup>, atrofia do hipocampo<sup>(3,6,54)</sup>, diminuição da sensibilidade dos receptores GR<sup>(3,53,58-59)</sup>, aumento compensatório da sensibilidade dos receptores MR<sup>(59)</sup>, aumento da expressão do mRNA do CRF na avaliação *pós-mortem* do tecido cerebral<sup>(61)</sup> e diminuição da expressão do receptor do CRF<sup>(58)</sup>. Apresentam ainda aumento da sensibilidade da supra-renal à ACTH<sup>(6)</sup>. Estudos em animais revelam que a diminuição da expressão dos receptores GR<sup>(20)</sup> e a administração de cortisol<sup>(62)</sup> induzem comportamentos depressivos. Quanto maior for a hiperreactividade do eixo HPA, maior é a taxa de recorrência, a resistência ao tratamento e a gravidade da sintomatologia depressiva<sup>(59)</sup>. O ocorrer de eventos de vida desencadeadores de stresse em fases precoces do desenvolvimento do ser humano é particularmente nocivo para a disfunção do eixo HPA<sup>(58,63-64)</sup>.

O tratamento anti-depressivo induz aumento da expressão de GR e parece restaurar o *feedback* negativo do eixo HPA<sup>(58)</sup>. A eficácia dos antagonistas do CRF<sub>1</sub>

como antidepressivo é discutível. O CRF<sub>1</sub> é um dos subtipos de receptores aos quais se liga o CRF, pertence à subfamília de receptores acoplados à proteína G e participa na regulação do eixo HPA<sup>(65)</sup>.

De tudo o que foi dito se vê a importância dos factores ambientais na regulação do eixo HPA e, conseqüentemente, na neurobiologia da depressão, contudo, os factores genéticos também são importantes. Estudos em gémeos monozigóticos revelam que a concordância hereditária da secreção basal de cortisol anda à volta de 60%, que o defeito no *feedback* negativo do eixo HPA tem base genética e que a associação de polimorfismos ao nível do iniciador do gene que codifica o receptor GR predispõe para depressão. O estudo destas alterações genéticas poderá vir a ser útil no desenvolver de novas terapêuticas<sup>(58)</sup>. Sabe-se que ao promover a metilação do DNA, ao nível dos iniciadores, os eventos desencadeadores de stresse podem alterar a expressão de certos genes (epigenética)<sup>(58)</sup>.

O eixo HPA estabelece uma relação bidireccional com outros sistemas também envolvidos na neurobiologia da depressão, como o sistema das monoaminas. Os neurónios da amígdala que libertam CRH vão-se projectar para os núcleos do raphe (principal fonte de 5-HT no tronco cerebral) e destes vão sair projecções para várias regiões cerebrais envolvidas na resposta ao stresse. O locus coeruleus (principal fonte de neurónios noradrenérgicos no cérebro) vai ser activado como resposta ao stresse com conseqüente aumento de noradrenalina<sup>(60)</sup>. O aumento da noradrenalina activa o tónus simpático com conseqüente aumento da libertação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, e diminuição da sensibilidade dos receptores GR, o que vai perpetuar a disfunção do eixo HPA<sup>(3)</sup>.

## **Inflamação crónica**

Diversos estudos têm vindo a ser desenvolvidos com o intuito de melhor compreender a neurobiologia da depressão.

Estudos recentes sugerem que existe uma relação entre o sistema imune e a neurobiologia das desordens do humor. O aumento do título de **anticorpos** contra a ATPase gástrica  $H^+/K^+$  (ATP4B), contra a descarboxilase 65 do ácido glutâmico (GAD65) e contra a lígase Ro52 numa doente com depressão *major*, favoreceu esta hipótese<sup>(66)</sup>. As **citocinas** são mensageiros químicos responsáveis pela homeostasia das células imunes e pela regulação da resposta inflamatória. Podem actuar de forma autócrina, parácrina ou endócrina. O facto de o tratamento com o factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) em doentes com hepatite C crónica e melanoma, e da administração aguda de citocinas pró-inflamatórias em roedores se associarem a sintomatologia depressiva (alteração do padrão de sono, irritabilidade, fadiga, apatia, perda de apetite), sugere a participação de citocinas pró-inflamatórias na neurobiologia da depressão. O aumento destas citocinas (nomeadamente a IL-6 e IL-1) e de proteínas de fase aguda (haptoglobulina e proteína C reactiva) no soro de doentes com depressão, também apoia esta teoria. Também foi observado que o sistema imune e as hormonas responsáveis pela resposta ao stresse se influenciam mutuamente<sup>(67)</sup> (quadro 3).

## **Transtirretina, esteróides, monóxido de azoto, endocanabinóides, adenosina, estrogénios e ácido retinóico**

A **transtirretina** (TTR) é uma proteína presente no plasma e líquido céfalorraquidiano cujas principais funções são o transporte da tiroxina ( $T_4$ ) e do retinol (vitamina A). Ela é produzida pelo fígado e pelo plexo coronóide e pensa-se que esteja envolvida na fisiologia do SNC nomeadamente na inibição da neurogénese<sup>(68)</sup>. O facto

de se observar redução do comportamento depressivo (diminuição da imobilidade e melhoria nos testes de actividade motora) e aumento da noradrenalina no sistema límbico de ratos cujo gene da transtirretina foi inactivado (TTR KO)<sup>(69)</sup>, sugere a relação entre a TTR e a neurobiologia da depressão, bem como a participação da noradrenalina nesta relação. Por sua vez, os estudos em humanos, ainda pouco desenvolvidos, apresentam resultados que não permitem estabelecer se os valores alterados de TTR são causa ou consequência da depressão<sup>(68)</sup>.

Ao nível do SNC, os **esteróides**, quer os produzidos localmente (neuroesteróides), quer os produzidos à distância, têm a função de manter a homeostasia cerebral. Regulam a acção das células gliais e dos neurónios, através da ligação a receptores membranares (nomeadamente o receptor GABA<sub>A</sub>) e da consequente alteração da expressão genética. Os neuroesteróides têm sido associados à neurobiologia de várias patologias, nomeadamente à da depressão<sup>(70)</sup>. Verifica-se que na depressão, a concentração de esteróides (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  – tetrahydroprogesterona e 3 $\alpha$ , 5 $\beta$  – tetrahydroprogesterona) está diminuída<sup>(71)</sup>. A terapêutica antidepressiva também altera esta concentração, embora, não esteja estabelecido se esta alteração é devida às propriedades farmacológicas do antidepressivo usado, ou se é consequência da acção antidepressiva<sup>(70)</sup>.

O estudo da transdução de sinal pós-sináptica tem vindo a adquirir importância na neurobiologia da depressão, nomeadamente a **via do monóxido de azoto (NO)**. Observou-se que os inibidores da síntese do NO (NOS) têm acção antidepressiva e que alguns antidepressivos de uso comum na prática clínica, como os SIR<sub>s</sub>, inibem a actividade da NOS a nível do hipocampo<sup>(72)</sup>. Por sua vez, a activação dos receptores NMDA pelo glutamato, pode conduzir à libertação de NO, via activação da síntese do

NO dependente da calmodulina (nNOS). A actividade da nNOS no córtex pré-frontal e locus coeruleus de deprimidos é inferior<sup>(27)</sup>.

O **sistema endocanabinóide** tem vindo a ser associado à neurobiologia da depressão e pensa-se que actua através da regulação da libertação de 5-HT e noradrenalina. A sua acção no SNC é mediada pelo receptor CB1 que pertence à família de receptores acoplados à proteína G. A apoiar esta teoria está o facto do receptor CB1 ser expresso em áreas cerebrais envolvidas na depressão (sistema límbico e o córtex frontal) e dos antagonistas deste receptor terem acção antidepressiva que se pensa ser devida à supressão do eixo HPA. O tratamento crónico com antidepressivos tricíclicos, estimula a expressão de receptores CB1 no hipotálamo e hipocampo, e o polimorfismo CNR1 rs1049353G aumenta o risco de resistência ao tratamento antidepressivo<sup>(73)</sup>.

A **adenosina** é um nucleosídeo formado por adenina e ribose que exerce a sua acção através da ligação a receptores acoplados à proteína G, o receptor A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2b</sub>, A<sub>3</sub>. A nível do SNC, a adenosina regula a função neuronal ao interagir com o sistema glutamatérgico, GABAérgico, colinérgico e dopaminérgico. Estudos em roedores mostraram o desencadear de comportamentos depressivos com agonistas da adenosina e o desencadear de acção antidepressiva com antagonistas A<sub>2A</sub><sup>(74)</sup>.

A constatação de que a proporção de doentes com depressão é maior no sexo feminino e que esta relação é mais evidente na puberdade, levantou a hipótese dos **estrogénios** participarem na neurobiologia da depressão. O mecanismo de acção envolvido permanece desconhecido, mas pensa-se estar relacionado com o papel dos estrogénios na regulação do sistema serotoninérgico, monoaminérgico, citocinas e BDNF<sup>(75)</sup>. Embora não sejam dados consensuais, estudos recentes referem que o tratamento antidepressivo é mais eficaz em mulheres com idade <44 anos comparativamente às com idade superior e aos homens<sup>(76)</sup>, e que a suspensão da

terapêutica hormonal de substituição em mulheres conduziu a depressão num período de 3 semanas<sup>(75)</sup>.

O **ácido retinóico** é um metabolito da vitamina A que participa na regulação do SNC e cujo excesso durante o desenvolvimento embrionário tem ação teratogénica. Só há pouco tempo é que foi aceite que o excesso de ácido retinóico também tem efeito deletério no adulto<sup>(77)</sup>. Para tal contribuiu o desenvolvimento de depressão no tratamento de acne com isotretinoína (fármaco derivado do ácido retinóico) que levantou a hipótese desta substância estar envolvida na neurobiologia da depressão<sup>(78)</sup>. A apoiar tal sugestão está o facto do ácido retinóico estar concentrado em áreas envolvidas na depressão (amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo) e influenciar outros sistemas que também participam nesta patologia (dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico)<sup>(77)</sup>.

### **Conclusão:**

A neurobiologia da depressão tem sido amplamente estudada ao longo dos anos. As primeiras teorias desenvolvidas para explicar esta temática e, como tal, também as mais exploradas, são a hipótese das monoaminas e do eixo HPA. Da constatação de que muitas lacunas ficariam por preencher com base apenas nestas hipóteses, surgiu a necessidade de continuar a explorar esta temática. Assim, surgiram novos dados que vão desde o envolvimento do sistema glutamatérgico, das neurotrofinas, até às descobertas mais recentes, nomeadamente as que envolvem o sistema imune, a transtirretina, os esteróides, os endocanabinóides e os estrogénios.

Desta revisão bibliográfica conclui-se que o conhecimento científico sobre a neurobiologia da depressão embora seja amplo, necessita de continuar a crescer, uma vez que a depressão é uma doença potencialmente muito incapacitante e, por vezes, até

crónica, progressiva e com aumento do número de recidivas pela não resposta às terapêuticas instituídas. Assim, para além de continuar a procurar novos achados, é de extrema importância desenvolver os estudos anteriormente referidos, que ainda necessitam de uma maior base científica para possibilitar retirar conclusões mais sustentadas e, eventualmente, desenvolver novos fármacos baseados nos mesmos.

A principal elação a retirar desta revisão é que a neurobiologia da depressão não deve ser encarada como um mecanismo estanque mas sim um processo complexo que envolve um conjunto de redes neuronais, neurotransmissores, hormonas, enzimas, genes e eventualmente o meio ambiente, e que vai ser integrado pelo cérebro em constante desenvolvimento.

Para futuras revisões bibliográficas, sugere-se como área de interesse o papel que o meio ambiente poderá ter nos genes responsáveis pela depressão (epigenética).

**Agradecimentos:**

Ao meu orientador, o Sr. Prof. Doutor Rui Coelho, pela sugestão de um tema tão inspirador e interessante, e pela disponibilidade, sabedoria, interesse e gentileza demonstrados.

À secretária do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, a Dona Cristina Moura, pela simpatia e disponibilidade.

À minha família pelo apoio incondicional e paciência.

## **Bibliografia:**

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3095-105.
2. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2010 May;35(6):1383-90.
3. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, J. R. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007;61(12):2030 - 40.
4. Lohoff FW, Rickels K. Desvenlafaxine succinate for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Aug;9(12):2129-36.
5. Brundtland GH. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. *JAMA*. 2001 Nov 21;286(19):2391.
6. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):894-902.
7. Kornhuber J, Reichel M, Tripal P, Groemer TW, Henkel AW, Muhle C, et al. The role of ceramide in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Nov;259 Suppl 2:S199-204.
8. Hayashi T, Su TP. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Jan;12(1):45-58.
9. Kim CH, Waldman ID, Blakely RD, Kim KS. Functional gene variation in the human norepinephrine transporter: association with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:256-60.

10. Kim JJ. Serotonin, stress, and conditioning. *Biol Psychiatry*. 2008 May 1;63(9):819-20.
11. Harvey BH. Is major depressive disorder a metabolic encephalopathy? *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jul;23(5):371-84.
12. Faris PL, Eckert ED, Kim SW, Meller WH, Pardo JV, Goodale RL, et al. Evidence for a vagal pathophysiology for bulimia nervosa and the accompanying depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2006 May;92(1):79-90.
13. Frokjaer VG, Vinberg M, Erritzoe D, Svarer C, Baare W, Budtz-Joergensen E, et al. High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding. *Neuroimage*. 2009 Jun;46(2):360-6.
14. Frokjaer VG, Mortensen EL, Nielsen FA, Haugbol S, Pinborg LH, Adams KH, et al. Frontolimbic serotonin 2A receptor binding in healthy subjects is associated with personality risk factors for affective disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):569-76.
15. Meyer JH, McMain S, Kennedy SH, Korman L, Brown GM, DaSilva JN, et al. Dysfunctional attitudes and 5-HT<sub>2</sub> receptors during depression and self-harm. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):90-9.
16. Reynolds CF, Dew MA, Frank E, Begley AE, Miller MD, Cornes C, et al. Effects of age at onset of first lifetime episode of recurrent major depression on treatment response and illness course in elderly patients. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):795-9.
17. Klaassen T, Riedel WJ, van Someren A, Deutz NE, Honig A, van Praag HM. Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1999 Aug 15;46(4):489-97.

18. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*. 2008 Jan 24;57(2):203-9.
19. Shalev I, Lerer E, Israel S, Uzefovsky F, Gritsenko I, Mankuta D, et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Apr;34(3):382-8.
20. Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R, Urani A, Zacher C, Schmid W, et al. Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J Neurosci*. 2005 Jun 29;25(26):6243-50.
21. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*. 2004 Jul;25(2):77-107.
22. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2008 Jan;105(1-3):279-83.
23. Taliaz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 2010 Jan;15(1):80-92.
24. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003 Jul 1;54(1):70-5.
25. Trajkovska V, Vinberg M, Aznar S, Knudsen GM, Kessing LV. Whole blood BDNF levels in healthy twins discordant for affective disorder: association to life events and neuroticism. *J Affect Disord*. 2008 May;108(1-2):165-9.

26. Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol.* 2009 Jun;13(3):291-302.
27. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* 2009 Oct;61(2):105-23.
28. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci.* 2009;14:5291-338.
29. Bloss EB, Hunter RG. Hippocampal kainate receptors. *Vitam Horm.* 2010;82:167-84.
30. Uezato A, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE. Vesicular glutamate transporter mRNA expression in the medial temporal lobe in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2009 Nov;11(7):711-25.
31. Bellocchio EE, Reimer RJ, Fremeau RT Jr, Edwards RH. Uptake of glutamate into synaptic vesicles by an inorganic phosphate transporter. *Science.* 2000 Aug 11;289(5481):957-60.
32. Wilson NR, Kang J, Hueske EV, Leung T, Varoqui H, Murnick JG, et al. Presynaptic regulation of quantal size by the vesicular glutamate transporter VGLUT1. *J Neurosci.* 2005 Jun 29;25(26):6221-34.
33. Gras C, Herzog E, Bellenchi GC, Bernard V, Ravassard P, Pohl M, et al. A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons. *J Neurosci.* 2002 Jul 1;22(13):5442-51.
34. Salisbury BG, Mukhopadhyay G, Kostich M, Laz TM, Norris ED. Inducible expression and pharmacological characterization of the mouse metabotropic glutamate 5b receptor. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jan 28;579(1-3):34-9.

35. Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CR Jr, Kawahara R. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Aug 30;30(6):1155-8.
36. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Apr 1;47(7):586-93.
37. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Lin A, Scharpe S. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsiveness. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 Apr;97(4):302-8.
38. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1310-6.
39. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):705-13.
40. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):305-13.
41. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):193-200.
42. Nudmamud-Thanoi S, Reynolds GP. The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci Lett*. 2004 Nov 30;372(1-2):173-7.

43. Meador-Woodruff JH, Hogg AJ Jr, Smith RE. Striatal ionotropic glutamate receptor expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Brain Res Bull.* 2001 Jul 15;55(5):631-40.
44. Law AJ, Deakin JF. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport.* 2001 Sep 17;12(13):2971-4.
45. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Sep;32(9):1888-902.
46. Zhu MY, Klimek V, Dilley GE, Haycock JW, Stockmeier C, Overholser JC, et al. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999 Nov 1;46(9):1275-86.
47. Ordway GA, Schenk J, Stockmeier CA, May W, Klimek V. Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry.* 2003 Feb 15;53(4):315-23.
48. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Aug;63(8):856-64.
49. Liebreuz M, Borgeat A, Leisinger R, Stohler R. Intravenous ketamine therapy in a patient with a treatment-resistant major depression. *Swiss Med Wkly.* 2007 Apr 21;137(15-16):234-6.
50. Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Reus GZ, Barbosa LM, Andreazza AC, et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Jan 1;32(1):140-4.

51. Stryjer R, Strous RD, Shaked G, Bar F, Feldman B, Kotler M, et al. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003 Mar;18(2):93-6.
52. Sterner EY, Kalynchuk LE. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Jun 30;34(5):777-90.
53. Bao AM, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in depression focus on the human postmortem hypothalamus. *Vitam Horm*. 2010;82:339-65.
54. Tazik S, Johnson S, Lu D, Johnson C, Youdim MB, Stockmeier CA, et al. Comparative neuroprotective effects of rasagiline and aminoindan with selegiline on dexamethasone-induced brain cell apoptosis. *Neurotox Res*. 2009 Apr;15(3):284-90.
55. Soetanto A, Wilson RS, Talbot K, Un A, Schneider JA, Sobiesk M, et al. Association of anxiety and depression with microtubule-associated protein 2- and synaptopodin-immunolabeled dendrite and spine densities in hippocampal CA3 of older humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):448-57.
56. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 4;100(3):1387-92.
57. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003 Aug;160(8):1516-8.
58. Claes S. Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Oct;1179:216-28.

59. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry*. 2009 Apr;194(4):342-9.
60. Mann JJ, Currier DM. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *Eur Psychiatry*. 2010 Jun;25(5):268-71.
61. Austin MC, Janosky JE, Murphy HA. Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men. *Mol Psychiatry*. 2003 Mar;8(3):324-32.
62. Gourley SL, Wu FJ, Kiraly DD, Ploski JE, Kedves AT, Duman RS, et al. Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant-sensitive chronic depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):353-9.
63. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000 Aug 2;284(5):592-7.
64. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW, et al. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 15;63(12):1147-54.
65. Zorrilla EP, Koob GF. Progress in corticotropin-releasing factor-1 antagonist development. *Drug Discov Today*. 2010 May;15(9-10):371-83.
66. Ching KH, Burbelo PD, Carlson PJ, Drevets WC, Iadarola MJ. High levels of Anti-GAD65 and Anti-Ro52 autoantibodies in a patient with major depressive disorder showing psychomotor disturbance. *J Neuroimmunol*. 2010 May;222(1-2):87-9.

67. Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int.* 2008 Jan;52(1-2):40-51.
68. Fleming CE, Nunes AF, Sousa MM. Transthyretin: more than meets the eye. *Prog Neurobiol.* 2009 Nov;89(3):266-76.
69. Sousa JC, Grandela C, Fernandez-Ruiz J, de Miguel R, de Sousa L, Magalhaes AI, et al. Transthyretin is involved in depression-like behaviour and exploratory activity. *J Neurochem.* 2004 Mar;88(5):1052-8.
70. Longone P, Rupprecht R, Manieri GA, Bernardi G, Romeo E, Pasini A. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochem Int.* 2008 Mar-Apr;52(4-5):596-601.
71. Romeo E, Strohle A, Spalletta G, di Michele F, Hermann B, Holsboer F, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry.* 1998 Jul;155(7):910-3.
72. Brink CB, Clapton JD, Eagar BE, Harvey BH. Appearance of antidepressant-like effect by sildenafil in rats after central muscarinic receptor blockade: evidence from behavioural and neuro-receptor studies. *J Neural Transm.* 2008;115(1):117-25.
73. Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, Lawford B, Bauer J, Kugel H, et al. Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Oct;18(10):751-9.
74. Hodgson RA, Bertorelli R, Varty GB, Lachowicz JE, Forlani A, Fredduzzi S, et al. Characterization of the potent and highly selective A2A receptor antagonists preladenant and SCH 412348 [7-[2-[4-(2,4-difluorophenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-(2-furanyl)-7H-pyrazolo[4,3-e ][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine] in rodent models

of movement disorders and depression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Jul;330(1):294-303.

75. Hughes ZA, Liu F, Marquis K, Muniz L, Pangalos MN, Ring RH, et al. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders. *Curr Mol Pharmacol.* 2009 Nov;2(3):215-36.

76. Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001 Jun;11(3):227-32.

77. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15;32(2):315-31.

78. Chen XN, Meng QY, Bao AM, Swaab DF, Wang GH, Zhou JN. The involvement of retinoic acid receptor-alpha in corticotropin-releasing hormone gene expression and affective disorders. *Biol Psychiatry.* 2009 Nov 1;66(9):832-9.

## **Anexos**

**Quadros:**

Quadro 1 – Tipos de transportadores do glutamato (VGLUTs) e locais onde são expressos.

<b>Transportador do glutamato</b>	<b>Região onde é expresso</b>
<b>VGLUT 1</b>	Córtex cerebral Hipocampo Córtex cerebeloso
<b>VGLUT 2</b>	Região subcortical Córtex cerebral (camada III e IV) Neurónios dopaminérgicos
<b>VGLUT 3</b>	Neurónios serotoninérgicos Neurónios colinérgicos Neurónios GABAérgicos Neurónios glutamatérgicos

Quadro 2 – Tipos de receptores do glutamato e respectiva localização, via de transdução de sinal e proteína G a que se associam

<b>Grupo</b>	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>	<b>Grupo III</b>
<b>Tipo de receptor mGlu*</b>	Receptor mGlu 1 Receptor mGlu 5	Receptor mGlu 2 Receptor mGlu 3	Receptor mGlu 4 Receptor mGlu 6 Receptor mGlu 7 Receptor mGlu 8
<b>Via de transdução de sinal</b>	Via da fosfolípase C/IP3†/DAG††	Via da adenilciclase	Via da adenilciclase
<b>Proteína G a que se associa</b>	Gq**	Gi/0***	Gi/0
<b>Localização do receptor</b>	Pós-sináptica	Pré-sináptica	Pré-sináptica

\* receptor metabotrópico

\*\* proteína G estimulatória

\*\*\* proteína G inibitória

† inositol-1,4,5-trifosfato

†† diacilglicerol

Quadro 3 – Depressão, citocinas envolvidas e relação entre o sistema imune e as hormonas do stresse

<b>Doença</b>	<b>Citocinas envolvidas</b>	<b>Relação sistema imune e hormonas do stress</b>
<b>Depressão</b>	Aumento da IL-6, IL-1, PCR*	A IL-1 e a IL-6 induzem hipercortisolemia e estado hipernoradrenérgico; As catecolaminas estimulam a produção de IL-6.

\* proteína C reactiva

**Figuras:**

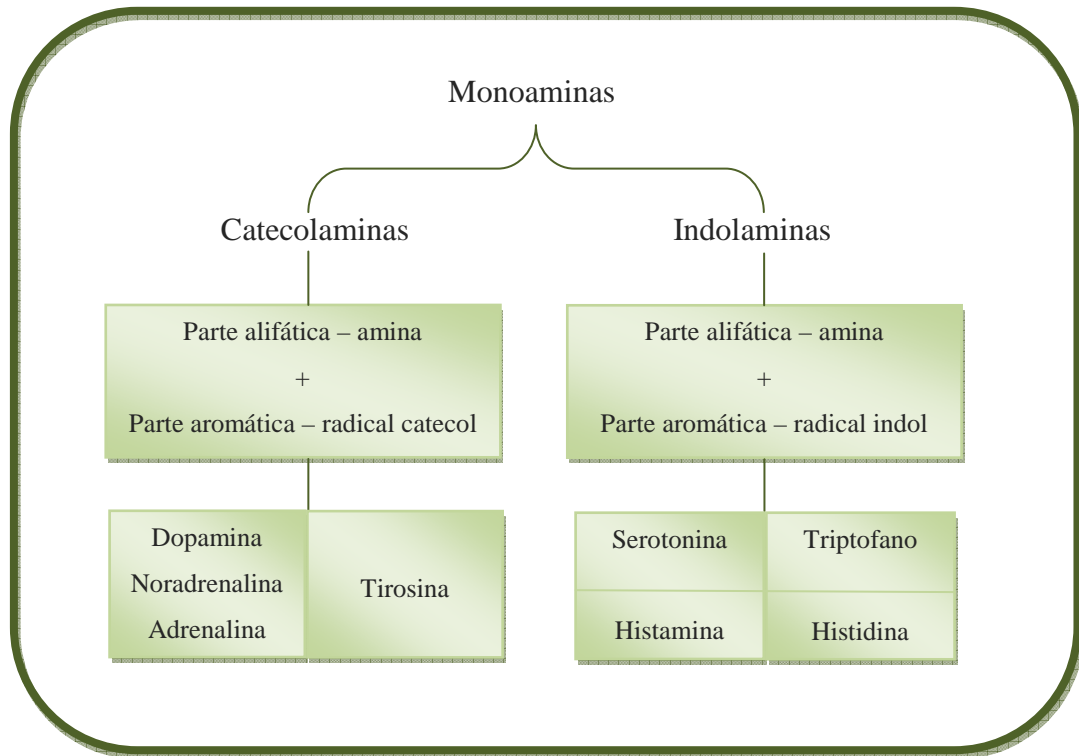


Fig.1

Fig.1 (legenda) – As monoaminas podem ser classificadas em 2 tipos diferentes conforme a constituição da porção aromática: catecolaminas (dopamina, norepinefrina e epinefrina), que possuem um radical catecol, e indolaminas (serotonina e histamina), cuja porção aromática tem um radical indol. A tirosina é o aminoácido precursor da dopamina, noradrenalina e adrenalina. O triptofano origina serotonina e a histidina é o aminoácido que pode formar histamina. Apenas a dopamina, noradrenalina, adrenalina e serotonina estão envolvidas na hipótese das monoaminas associadas à depressão.

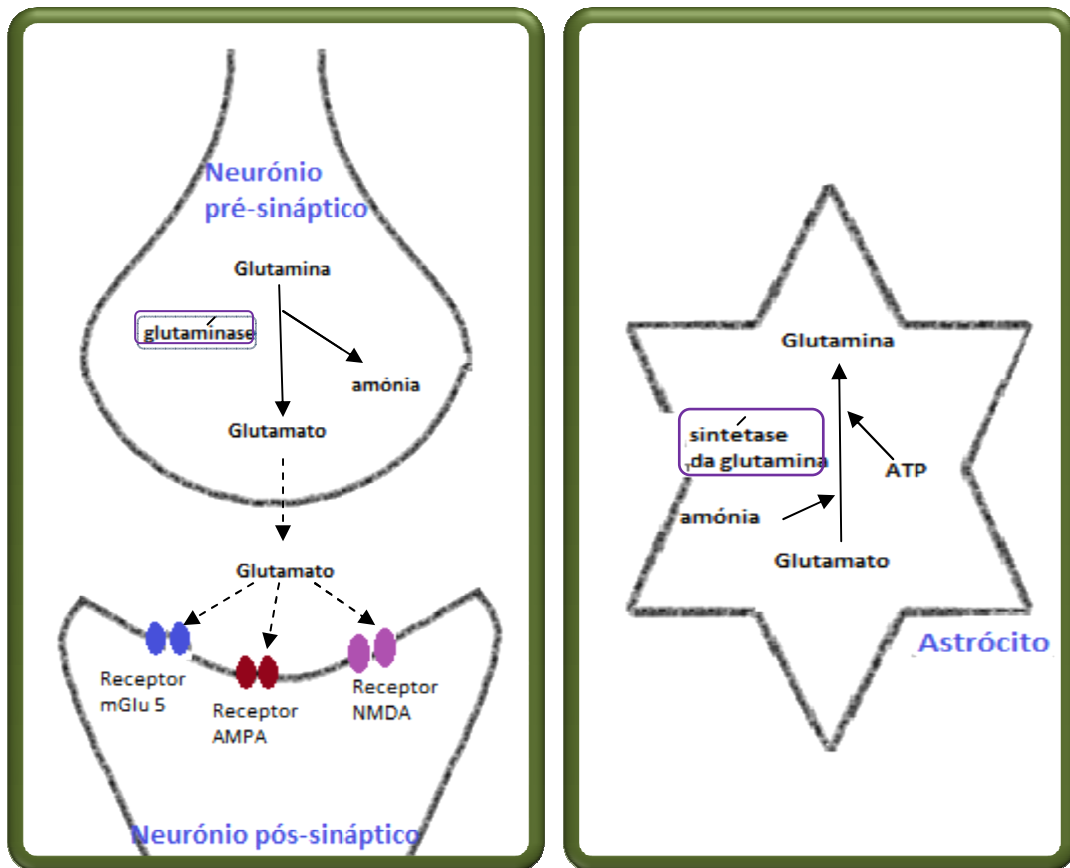


Fig.2

Fig. 2 (legenda)- O glutamato é libertado por neurónios pré-sinápticos na fenda sináptica e vai interagir com receptores pós-sinápticos, desempenhando as suas funções. Quando há necessidade de terminar a transmissão neuronal vai ser captado via transportador do glutamato para os astrócitos onde, por acção da sintétase da glutamina vai ser transformado em glutamina.

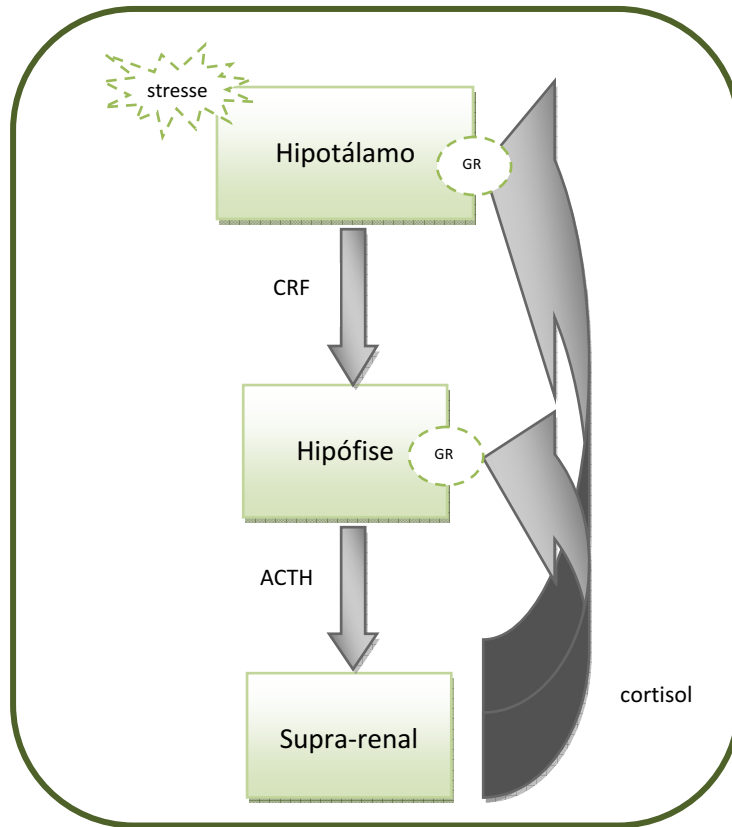


Fig.3

Fig. 3 (legenda) - Quando um agente desencadeador do stresse agudo activa o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA) vai ocorrer estimulação do hipotálamo com produção do factor de activação das corticotrofinas (CRF). Por sua vez, o CRF vai estimular a hipófise anterior a produzir hormona adrenocorticotrófica (ACTH) que vai ser libertada na corrente sanguínea para actuar na supra-renal. Por sua vez, a supra-renal vai libertar glicocorticóides que no caso do homem é, fundamentalmente, o cortisol. O cortisol ao actuar sobre o hipotálamo e hipófise via receptor dos glicocorticóides (GR), vai inibir todo o eixo (*feedback* negativo) impedindo a activação persistente do mesmo.

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Preparo do manuscrito](#)
- [Envio do manuscrito](#)

### Escopo e política

A **Revista Brasileira de Psiquiatria** (RBP) – ISSN 1516-4446 – é uma publicação trimestral da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), com a finalidade de publicar trabalhos originais de todas as áreas da psiquiatria, com ênfase às áreas de saúde pública, epidemiologia clínica, ciências básicas e problemas de saúde mental relevantes em nosso meio. Além dos números regulares, a RBP publica dois suplementos anuais, voltados principalmente à atualização clínica. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados serão revisados por pareceristas anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de seu recebimento. O conteúdo do material enviado para publicação na RBP não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Artigos de revisão, atualização ou cartas devem ser redigidos em inglês, português ou espanhol. Artigos originais e comunicações breves devem ser redigidos apenas em inglês. O artigo deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

São aceitos para publicação:

**Editorial:** comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notória vivência sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e 5 referências.

**Artigos originais:** apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm toda a informação relevante para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões; os artigos podem conter até 5.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. A soma de tabelas e figuras não deve ultrapassar o total de 6. Tabelas, gráficos, figuras excedentes, descrições de instrumentos de pesquisa, ou mesmo novos instrumentos na íntegra podem ficar disponíveis no site da Associação Brasileira de Psiquiatria a critério dos editores e com a concordância dos autores. São permitidas até 40 referências bibliográficas. A sua estrutura formal deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões. O uso de subtítulos é recomendado particularmente na discussão do artigo. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico "Método", informando o desenho do estudo (*design*), local onde foi realizado (*setting*), participantes do estudo (*participants*), desfechos clínicos de interesse (*main outcome measures*), intervenção (*intervention*) e aprovação pelo Comitê de Ética e o número do processo. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo estruturado com no máximo 200 palavras e subdivisões obedecendo a apresentação formal do artigo: Objetivo (*Objective*), Método (*Method*), Resultados (*Results*) e Conclusões (*Conclusions*). Os artigos originais devem ser encaminhados apenas em inglês.

**Comunicações breves:** artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse para a psiquiatria, com resultados preliminares ou de relevância imediata; devem ter até 1.500 palavras. Incluir resumo seguindo o modelo dos artigos originais e, no máximo, uma tabela ou figura, além de,

no máximo, 15 referências bibliográficas. As comunicações breves devem ser encaminhadas apenas em inglês.

**Artigos de revisão:** preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Submissões serão bem-vindas mediante consulta prévia aos Editores com apresentação do tema e resumo (*abstract*). Esses artigos são avaliações sistemáticas, críticas, das fontes da literatura e dos dados, destinando-se a englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores. A estratégia de busca e o processo de seleção devem ser descritos em detalhes no artigo, inclusive uma descrição dos critérios de inclusão/exclusão; devem ter até 6.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. A soma de tabelas e figuras não deve ultrapassar o total de 6 (seis). Não há limite para o número de referências bibliográficas. O texto do artigo deve conter Introdução, Método, Discussão, Conclusão e outras subdivisões, se necessárias (Ex: "Quadro clínico", "Tratamento"). Esses artigos devem apresentar resumo estruturado com no máximo 200 palavras e subdivisões obedecendo a apresentação formal do artigo: Objetivo (*Objective*), Método (*Method*), Discussão (*Discussion*) e Conclusões (*Conclusions*).

**Artigos de atualização:** destinados a abordar informações atuais relevantes à prática clínica; menos completos que os artigos de revisão; devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo estruturado com no máximo 200 palavras e até 30 referências bibliográficas.

**Artigos especiais:** são artigos escolhidos a critério dos editores, que seguem o formato de revisões ou atualizações, mas que serão publicados preferencialmente em inglês por serem de interesse para a comunidade científica internacional. Submissões serão bem-vindas mediante consulta prévia aos Editores com apresentação do tema e resumo (*abstract*). Situações especiais quanto ao formato deverão ser tratadas com o corpo editorial da revista.

**Cartas:** relatos de casos peculiares, opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica; os textos devem ser breves com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

Casos referentes a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos serão aceitos da seguinte forma: (1) Nas condições em que existir a possibilidade de o paciente assinar um termo de consentimento, esta é a documentação preferencial. Isto inclui paciente que de imediato o clínico vê interesse no seu relato e que está acessível quando da decisão pelo clínico do relato; (2) Nas condições em que o paciente não tiver a possibilidade de assinar. Isto inclui casos em que o paciente já teve alta ou está inacessível ou por alguma razão não apresenta condições cognitivas de ler ou assinar uma documentação nem seus familiares. Neste caso, duas alternativas serão aceitas: uma carta da comissão de ética do Hospital ou da Instituição na qual o médico atendeu o caso; em casos que não houver esta comissão, uma carta assinada pelo médico responsabilizando-se pela divulgação dos dados e explicitamente demonstrando que está tomando todos os cuidados para tornar o caso não identificável, trocando e omitindo dados que permitam a sua identificação.

**Resenhas:** revisão crítica de livros recém-publicados, orientando o leitor quanto a suas características e usos potenciais; devem ser breves, preparadas por especialistas da área, constituindo um resumo comentado, com opiniões que possam dar uma visão geral da obra. Os textos devem ser relacionados à área de psiquiatria. Antes do texto, deve-se incluir a referência bibliográfica completa da obra resenhada e no final, a assinatura, titulação acadêmica e filiação institucional do autor da resenha.

**Suplementos:** a convite dos Editores. Com temas específicos relevantes à atualização clínica, são compostos por um editorial ou apresentação e seis artigos (salvo exceções aprovadas pelos Editores). Os artigos devem ter até 5.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. A soma de

tabelas e figuras não deve ultrapassar o total de 6. Não há limite para o número de referências bibliográficas. Devem apresentar resumo estruturado com no máximo 200 palavras. São publicados em português na versão impressa e em português e inglês na versão on-line.

A RBP segue as novas regras do Medline que requerem divulgar as informações sobre possíveis conflitos de interesse de cada autor e editor convidado dos suplementos. Deverão ser relatadas quaisquer atividades vinculadas a organizações comerciais de saúde mental nos últimos três anos.

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Para apresentação de ensaios clínicos randomizados, recomenda-se que o trabalho esteja em conformidade com o CONSORT guidelines (Begg C, Cho N, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized clinical trials: the CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276:637-9). Uma lista de verificação está disponível no website do JAMA: <http://jama.ama-assn.org>.

É desejável que os ensaios estejam registrados em um dos registros públicos de ensaios aceitos pelo ICMJE (<http://www.icmje.org/faq.pdf>). Para este fim, um ensaio clínico é qualquer estudo que atribua indivíduos humanos prospectivamente a grupos de intervenção ou de comparação para avaliar a relação de causa e efeito entre uma intervenção médica e um desfecho de saúde. Os estudos desenhados para outros propósitos, como estudar a farmacocinética ou a toxicidade principal (e.g., ensaios clínicos de fase I) estão isentos.

Os ensaios devem ter sido registrados no início ou antes da inscrição para qualquer ensaio clínico que começaram a inscrição de pacientes em Julho de 2005 ou depois.

Para os ensaios que começaram a inscrição dos pacientes antes de Julho de 2005, a RBP considerará tais ensaios clínicos somente se eles tiverem sido registrados adequadamente antes da submissão do periódico. Eles devem ser registrados antes do início da submissão de um artigo baseado no ensaio ou antes da inclusão de pacientes - para aqueles com início após julho de 2005. Os estudos desenhados para outros propósitos, tais como estudar a farmacocinética ou a toxicidade principal (eg, ensaios clínicos de fase 1) estão isentos.

O nome e o número de registro, assim como a URL, devem ser incluídos ao final do resumo e no formulário de submissão do artigo. Os autores devem incluir uma declaração na seção Método informando que há um registro, o sítio do registro e o número de registro do ensaio clínico.

Os ensaios clínicos devem ser registrados em um dos seguintes registros:

- Australian Clinical Trials Registry <http://actr.org.au>
- Clinical Trials <http://www.clinicaltrials.gov/>
- Netherlands Trial Register <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>
- UMIN Clinical Trials Registry <http://www.umin.ac.jp/ctr>

### Requisitos técnicos

Devem ser enviados:

a) arquivo word, digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página, na seqüência: página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas - exclui-se imagens, que devem ser enviadas em formato jpg ou tiff;

b) permissão para reprodução do material;

c) carta assinada por todos os autores no termo em que se afirme o

ineditismo do trabalho. A falta de assinatura será interpretada como desinteresse ou desaprovação à publicação determinando a exclusão editorial do nome dessa pessoa da relação de autores.

d) endereço completo do autor correspondente.

Modelo de Carta de Transferência de Direitos Autorais (permissão para reprodução do material)

"Eu/Nós... autor(es) do trabalho intitulado..., o qual submeto(emos) à apreciação da Revista Brasileira de Psiquiatria, concordo(amos) que os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade exclusiva da Associação Brasileira de Psiquiatria, sendo vedada qualquer reprodução total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação impressa sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada por escrito e obtida junto à ABP. Data:... Assinatura:..."

**Crítérios de autoria**

Todas as pessoas designadas como autores devem ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado somente em: 1) contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação de dados; 2) redação ou revisão crítica do artigo em relação ao conteúdo intelectualmente importante; 3) aprovação final da versão a ser publicada. A inclusão de um novo autor só será permitida antes do recebimento do primeiro parecer e mediante uma carta assinada por todos os demais autores justificando a esta inclusão.

**Preparo do manuscrito**

- **Página de identificação:** Deve conter: a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) resumo do título do artigo com cerca de 40 caracteres para a vinheta de identificação (*running title*); c) nome completo de cada autor e afiliação institucional; d) nome do departamento e instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído; e) nome, endereço, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência; f) fontes de auxílio à pesquisa (financiamento). Todo o apoio financeiro e material para a pesquisa e o trabalho deve ser clara e completamente identificado na tabela Financiamento e Conflitos de Interesse do manuscrito (logo abaixo). O papel específico da organização financiadora ou patrocinadora em cada um dos seguintes aspectos deve ser especificado: desenho e condução do estudo; coleta, gerenciamento e interpretação dos dados; e preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; g) potenciais conflitos de interesse. Pode existir um conflito de interesse quando um autor – ou a instituição ou o empregador do autor – possui relações ou filiações financeiras ou pessoais que poderiam influenciar ou enviesar as decisões, trabalho ou artigo do autor. Solicita-se que todos os autores declarem todos os potenciais conflitos de interesse no formato da tabela Financiamento e Conflitos de Interesse (a seguir), incluindo interesses financeiros e relações e filiações específicas – além daquelas filiações listadas na página de título do artigo – relevantes para o assunto do seu artigo.

<b>Membro do grupo de autores</b>	<b>Local de trabalho pesquisa<sup>1</sup></b>	<b>Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada<sup>2</sup></b>	<b>Honorários de participação de palestrante</b>	<b>Participação acionária</b>	<b>Consultor/ Conselho consultivo</b>	<b>Outro<sup>3</sup></b>
-----------------------------------	---	---	--	-------------------------------	---------------------------------------	--------------------------

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Esta tabela representa as relações dos membros do grupo de autores que podem ser percebidas como conflitos de interesse efetivos ou razoavelmente percebidos nos últimos três anos e no futuro previsível, especialmente os que estejam presentes no período em que a pesquisa foi desenvolvida e no período de sua publicação. Uma relação é considerada como "significativa" se (a) a pessoa recebe R\$ 15 mil ou mais durante um período de 12 meses ou montante igual a 5% ou mais da renda bruta da pessoa no mesmo período; ou (b) a pessoa possui participação acionária mesmo que sem direito a voto em empresa não apenas do ramo farmacêutico, mas qualquer uma que esteja ligada ao desenvolvimento de tecnologia que possa estar associada a conflito de interesses. Uma relação é considerada como "modesta" se é menos do que "significativa" de acordo com a definição precedente. No caso de

participação em mais de um nível para a mesma empresa (exemplo, honorários de palestra + participação em conselho consultivo), a definição de relação significativa baseia-se no somatório do montante recebido durante um período de 12 meses (considerar ambas as atuações como significativas, mesmo que o limiar de relação significativa só seja ultrapassado com o somatório dos montantes recebidos).

<sup>1</sup> Neste campo, incluir apoio à pesquisa proveniente de qualquer agência financiadora, empresa do ramo farmacêutico, ou qualquer outra que esteja ligada ao desenvolvimento de tecnologia ou posicionamento ideológico que possa estar associada a conflito de interesses, tanto com montantes pagos diretamente ao autor, ou com montantes pagos ao programa, departamento, ou organização não governamental (mesmo que sem fins lucrativos) no qual o autor esteja diretamente vinculado como parte com poder decisório (não incluir associações ou entidades de classe das quais o autor é membro, mas não participa da diretoria com poder decisório imediato). Incluir verba recebida por colega desde que o autor faça parte da pesquisa contemplada. A descrição de relação como modesta ou significativa segue as definições precedentes.

<sup>2</sup> Neste campo, incluir qualquer outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada, seja de empresa do ramo farmacêutico, ou qualquer uma que esteja ligada ao desenvolvimento de tecnologia ou posicionamento ideológico que possa estar associada a conflito de interesses gerando benefícios/bens doados **ao autor, ou** ao programa, departamento, ou organização não governamental (mesmo que sem fins lucrativos) aos quais o autor esteja diretamente vinculado como parte com poder decisório (não incluir associações ou entidades de classe das quais o autor é membro, mas não participa da diretoria com poder decisório imediato). A descrição de relação como modesta ou significativa segue as definições precedentes.

<sup>3</sup> Neste campo, incluir qualquer outro montante/benefício/bem de valor superior a R\$ 1 mil ganho diretamente pelo autor (exemplos incluem, mas não se restringem a estadias, passagens, alimentação) de empresa do ramo farmacêutico, ou qualquer uma que esteja ligada ao desenvolvimento de tecnologia ou posicionamento ideológico que possa estar associada a conflito de interesses. Incluir também montantes relacionados a copyright recebido por produção bibliográfica (livros, e-livros, e-learning, entre outros) que possam estar associados a conflito de interesse.

Os autores que não tenham conflitos de interesse, incluindo interesses financeiros, e relações e filiações específicas relevantes ao tema do seu artigo devem incluir o sinal --- em cada item da tabela.

Os autores devem fornecer informações detalhadas sobre todos os interesses e relações financeiras relevantes e conflitos ou relações financeiras nos últimos três anos e no futuro previsível, especialmente os que estejam presentes no período em que a pesquisa foi desenvolvida e no período de sua publicação.

- **Resumo e descritores:** A segunda página deve conter o resumo, em português (ou espanhol) e inglês, de não mais que 200 palavras para artigos originais, de revisão, comunicações breves e artigos de atualização. Deve ser estruturado, destacando os objetivos do estudo, métodos, principais resultados apresentando dados significativos e as conclusões. Abaixo do resumo, especificar 5 (cinco) descritores (palavras-chave) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser escolhidos entre os disponíveis no sistema de submissão on-line (ScholarOne). Eles estão baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>
- **Texto:** Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Em todas as categorias a citação dos autores no texto deverá ser numérica e seqüencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos, evitando indicar o nome dos autores. Citações no texto e referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números índices). Deve-se incluir apenas o número da referência, sem outras informações.
- **Tabelas:** Cada tabela deve ser enviada em folha separada. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser auto-explicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé. Só serão aceitas tabelas com tamanho máximo de uma página. Sempre que houver, o tamanho da amostra (n) deve vir no título da tabela. Os símbolos identificados nas notas de rodapé devem seguir o seguinte padrão: \*, \*\*, \*\*\*, †, ††, †††, ‡, ‡‡, ‡‡‡...
- **Figuras e gráficos:** As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG (em alta resolução - 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as figuras deverão constar em página separada. Fotocópias não serão aceitas. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a sua reprodução.

Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

- **Análise estatística:** Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex.  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) devem ser mencionados.
- **Abreviações:** As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.
- **Nome de medicamentos:** Deve-se usar o nome genérico.
- **Agradecimentos:** Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que merecem reconhecimento, mas que não têm justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc.
- **Referências:** Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "*Vancouver Style*", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <ftp://nlimpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o modelo dos exemplos abaixo.

Para todas as referências, cite todos os autores, sempre.

#### Artigos de periódicos

Almeida OP. A autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20(2):113-6.

Maia E, Martins RL, César MP, Baiôco M, Oliveira RG, Menandro PR, Garcia ML, Macieira MS. O alcoolismo sob a ótica dos candidatos ao vestibular da Ufes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(2):72-5.

#### Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84(1):15.

#### Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

#### Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

#### Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

#### Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

#### Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland.* Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

#### Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Outros tipos de referência deverão seguir o documento *International Committee of Medical Journal Editors* (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site [www.icmje.org](http://www.icmje.org), October 2004.

## Envio do manuscrito

As submissões devem ser feitas on-line no endereço:  
<http://mc.manuscriptcentral.com/rbp>. É imprescindível que a permissão para reprodução do material e as cartas com a aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho – quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos – e aquela assinada por todos os autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax à RBP (fax número: 11 5579-6210).

[[Home](#)] [[Sobre esta revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Associação Brasileira de Psiquiatria**  
**Rua Pedro de Toledo, 967 casa 1**  
**04039-032 São Paulo SP Brasil**  
**Tel.: +55 11 5081-6799**  
**Fax: +55 11 5579-6210**



[rbp@abpbrasil.org.br](mailto:rbp@abpbrasil.org.br)