

**FABIANO GONÇALVES NERY**

**Estudo do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar em comorbidade com alcoolismo através do uso de espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria  
Orientador: Prof. Dr. Beny Lafer

**São Paulo**

**2009**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nery, Fabiano Gonçalves

Estudo do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar em comorbidade com alcoolismo através do uso de espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio / Fabiano Gonçalves Nery. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Beny Lafer.

Descritores: 1.Transtorno bipolar 2.Alcoolismo 3.Córtex pré-frontal  
4.Diagnóstico duplo (Psiquiatria) 5.Espectroscopia de ressonância magnética

USP/FM/SBD-131/09

Para minha pequena grande família: Serap e Sophia

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Beny Lafer, por ter me aceitado como seu aluno de doutorado, por ter apoiado meu retorno ao Brasil e possibilitado minha inserção no ambiente acadêmico brasileiro, e, principalmente pela confiança e estímulo.

Ao Prof. Dr. Jair C. Soares, pelo convite para trabalhar como *research fellow* em seu grupo de pesquisa na *University of Texas Health Science Center at San Antonio* e pela supervisão e incentivo incansáveis na execução deste projeto.

Ao Prof. John P. Hatch, pela interminável paciência em me ensinar a pensar como cientista ao desenvolver e redigir artigos e projetos científicos.

Ao Prof. Jeffrey A. Stanley, pela supervisão dos aspectos técnicos da espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio.

Aos colegas do *MOOD-CNS Program*, do Departamento de Psiquiatria da *University of Texas Health Science Center at San Antonio*, Mark A. Nicoletti, Koji Matsuo, Kristina Hunter, Giovana B. Zunta-Soares, Benício N. Frey, pelo companheirismo e ajuda mútua no desenvolvimento dos projetos de pesquisa em San Antonio.

Aos colegas do PROMAN, do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dra. Karla Mathias de Almeida, Dr. Ricardo Toniolo, Dr. Rodrigo Silva Dias, Dra. Ana Kleiman, Psicólogo Bernardo Gomes, Dra. Lena Nabuco Abreu, Dr. José Antônio Amaral e Dra. Márcia Macedo Soares, por acolherem a mim e a minha mulher em nossa volta para o Brasil, pela amizade e pelo respeito.

Aos Drs. Sheila C. Caetano e Renato Natalino, colegas e amigos, por terem carinhosamente recebido a mim e a minha família no nosso primeiro mês de chegada a São Paulo, e por terem facilitado tanto a nossa vida.

À Renata Marques e a Taís Albuquerque, assistentes de pesquisa do PROMAN, pelo suporte técnico e logístico, e a Gabriela Almeida, assistente administrativa, pela organização do meu ambulatório enquanto eu me ausentava para escrever esta tese.

À Elisa Fukujima, secretária do Serviço de Pós-graduação do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, pela paciência e pela orientação quanto aos trâmites de execução do meu curso de doutorado.

À Família Thompson Motta, que, através de uma doação monetária para fins de pesquisa, pagou o valor da minha bolsa de doutorado após meu retorno ao Brasil, o que, conseqüentemente, possibilitou a minha reinserção no ambiente acadêmico brasileiro.

Às instituições americanas *National Health Institute*, *Veterans Affairs* e *University of Texas Health Science Center at San Antonio*, que concederam o suporte financeiro para a realização desta pesquisa através dos auxílios de pesquisa MH 068662, MH 068766, RR 020571, UTHSCSA GCRC (M01-RR-01346), *Krus Endowed Chair in Psychiatry* (UTHSCSA) e *Veterans Administration (VA Merit Review)*.

Aos pacientes e aos controles saudáveis que participaram como sujeitos desta pesquisa; sem eles, a mesma não teria meios nem razão de existir.

À minha família, pela compreensão do fato de eu escolher uma profissão desafiadora, mas sacrificante como é a de pesquisador.

Mas, principalmente, a Serap Monkul Nery, pelo estímulo intelectual incessante enquanto cientista, e pela solidariedade, companheirismo e amor como esposa.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO .....	1
1.1	Transtorno afetivo bipolar e alcoolismo: aspectos históricos.....	2
1.2	Prevalência do alcoolismo em pacientes com transtorno afetivo bipolar.....	6
1.3	Impacto da comorbidade com alcoolismo no quadro clínico e prognóstico do TAB .....	11
1.4	Possíveis razões para o risco aumentado de alcoolismo em pacientes com TAB .....	14
1.5	Estado atual do conhecimento científico acerca da relação entre TAB e alcoolismo.....	18
1.6	Neuroanatomia e neurobiologia do TAB e do alcoolismo .....	20
1.6.1	O córtex pré-frontal dorsolateral .....	26
1.6.2	A espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio .....	28
1.6.3	Os estudos de ERM <sup>1</sup> H em pacientes com TAB.....	36
1.6.4	Estudos de ERM <sup>1</sup> H em pacientes com alcoolismo.....	39
2	OBJETIVOS .....	44
3	HIPÓTESES.....	46
4	MÉTODOS .....	48
4.1	Casuística.....	50
4.1.1	Critérios de inclusão .....	50
4.1.2	Critérios de exclusão.....	51
4.1.3	Instrumentos de avaliação psiquiátrica .....	52
4.1.4	Instrumentos de avaliação de neuroimagem.....	53
4.1.5	Análise estatística .....	55

5	RESULTADOS.....	57
5.1	Características demográficas e clínicas da amostra.....	58
5.2	Dados de ERM <sup>1</sup> H.....	63
5.2.1	Medidas de qualidade da ERM <sup>1</sup> H.....	63
5.3	Comparações entre níveis de metabólitos do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas, pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis.....	65
5.4	Comparações <i>post hoc</i> entre níveis de metabólitos do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas e pacientes bipolares não-alcoolistas .....	67
5.5	Análises <i>post hoc</i> dentro do grupo bipolar alcoolista.....	69
6	DISCUSSÃO .....	74
6.1	Caracterização da casuística utilizada .....	75
6.2	Qualidade dos dados de ERM <sup>1</sup> H.....	81
6.3	Diferenças nos níveis de metabólitos entre pacientes bipolares alcoolistas, bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis.....	82
6.4	Diferenças nos níveis de Glu+Gln e de glutamato entre pacientes bipolares alcoolistas e não-alcoolistas – relação com características clínicas dos grupos .....	89
6.5	Diferenças nos níveis de metabólitos entre subgrupos de pacientes bipolares alcoolistas .....	91
6.6	Considerações finais: Importância dos achados para a pesquisa e a prática clínica.....	94
7	LIMITAÇÕES E VANTAGENS.....	101
8	CONCLUSÕES .....	107
9	REFERÊNCIAS.....	109

## APÊNDICES

I - Psychiatric Medication History Form

II - Correlações bivariadas dentro do grupo de pacientes bipolares alcoolistas



## LISTA DE ABREVIATURAS

TAB:	Transtorno afetivo bipolar
EUA:	Estados Unidos da América
ECA:	Epidemiological Catchment Area
NCS:	National Comorbidity Survey
NESARC:	National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions
CPFDL:	Córtex pré-frontal dorsolateral
ERM:	Espectroscopia por ressonância magnética
ERM 1H:	Espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio
RF:	Radiofrequência
NAA:	N-acetil-aspartato
GPC+PC:	Compostos de colina
PCr+Cr:	Fosfocreatina mais creatina
Mio-Ins:	Mio-inositol
Glx ou Glu+Gln:	Glutamato mais glutamina
PRESS:	Point-resolved spectroscopy sequence
TE:	Tempo de eco
TR:	Tempo de relaxamento
NAAG:	N-acetil-aspartilglutamato
GABA:	Ácido gama-aminobutírico
LC Model:	Linear Combination Model
CRLB:	Cramer Rao Lower Bound
ANCOVA:	Análise de co-variância

D.P.:	Desvio padrão
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
HDRS:	Hamilton Depression Rating Scale
YMRS:	Young Mania Rating Scale
FWHM:	Full width at half maximum
NMDA:	N-metil-D-aspartato
STEP-BD:	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
BDNF:	Brain derived neurotrophic factor
GSK3 $\beta$ :	Glycogen synthase kinase
MCP-1:	Monocyte chemotactic protein – 1
Bcl-2:	B-cell lymphoma - 2

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeitos da comorbidade com transtornos por uso de substâncias no curso do TAB .....	4
Tabela 2 - Estudos de prevalência de transtornos por uso de substâncias e por uso de álcool no TAB.....	10
Tabela 3 - Estudos de ERM <sup>1</sup> H do CPFDL de pacientes portadores de TAB.....	37
Tabela 4 - Estudos de ERM <sup>1</sup> H de pacientes alcoolistas: efeitos do diagnóstico de alcoolismo e de abstinência.....	40
Tabela 5 - Características demográficas dos grupos de pacientes bipolares e de controles saudáveis.....	58
Tabela 6 - Características clínicas dos grupos de pacientes bipolares .....	60
Tabela 7 - Comorbidades com transtornos de ansiedade e transtornos por uso de substâncias nos grupos de pacientes bipolares.....	61
Tabela 8 - Uso atual de medicações psiquiátricas nos grupos de pacientes bipolares (distribuição por classes).....	62
Tabela 9 - Medidas de qualidade dos dados espectroscópicos dos grupos bipolares e do grupo de controles saudáveis .....	64
Tabela 10 - Níveis de metabólitos cerebrais do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas, pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis .....	67

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia do TAB .....	21
Figura 2.	Circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia dos transtornos por uso de substâncias .....	23
Figura 3.	Um exemplo de quantificação de espectro de ERM <sup>1</sup> H.....	31
Figura 4.	Imagem de ressonância magnética em corte sagital de cérebro mostrando a localização do voxel de 8 cm <sup>3</sup> no CPFDL esquerdo .....	54
Figura 5.	Níveis de Glu+Glu, glutamato e NAA no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas (n = 23), pacientes bipolares não-alcoolistas (n = 27) e controles saudáveis (n = 57) .....	66
Figura 6.	Diferenças em níveis de Glu+Gln e de glutamato entre bipolares alcoolistas e bipolares não-alcoolistas .....	68
Figura 7.	Efeitos de subtipo de alcoolismo (abuso <i>versus</i> dependência) no grupo bipolar alcoolista.....	69
Figura 8.	Correlações entre níveis de Glu+Gln e tempo em remissão do alcoolismo .....	71
Figura 9.	Correlação entre níveis de glutamato e idade do paciente .....	72
Figura 10.	Correlação entre níveis de glutamato e duração do TAB .....	73
Figura 11.	Fisiopatologia da comorbidade entre TAB e alcoolismo .....	100

## RESUMO

Nery FG. *Estudo do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar em comorbidade com alcoolismo através do uso de espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 128p.

Cerca de 50% dos pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar (TAB) apresentam comorbidade com abuso ou dependência de álcool. A presença de alcoolismo nos pacientes com TAB está associada a manifestações clínicas mais graves e a uma pior resposta ao tratamento do transtorno de humor. Entretanto, as anormalidades neurobiológicas subjacentes à co-ocorrência de TAB e alcoolismo são desconhecidas. Neste estudo, nosso objetivo foi o de comparar o perfil neuroquímico do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes portadores de TAB e diagnóstico prévio de alcoolismo ao de pacientes portadores de TAB não-alcoolistas e ao de indivíduos saudáveis, usando espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio. Para isso, obtivemos uma aquisição de espectroscopia de hidrogênio de voxel único e tempo de eco curto em campo magnético de 1,5 Tesla do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo em 23 pacientes bipolares alcoolistas, 27 pacientes bipolares não-alcoolistas e 57 indivíduos saudáveis. Níveis absolutos de N-acetil-aspartato (NAA), compostos de colina, creatina mais fosfocreatina, mio-inositol, glutamato mais glutamina (Glu+Gln), e glutamato foram determinados e comparados entre os três grupos. Pacientes bipolares alcoolistas apresentaram níveis menores de Glu+Gln ( $p = 0,06$ ) e de glutamato ( $p = 0,03$ ) do que pacientes bipolares não-alcoolistas. Pacientes bipolares alcoolistas apresentaram níveis menores de NAA do que controles saudáveis ( $p = 0,06$ ). Esses achados sugerem que anormalidades do sistema glutamatérgico, e, possivelmente, da integridade neuronal, estão presentes no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes portadores de TAB em comorbidade com alcoolismo. Tais anormalidades podem caracterizar processos fisiopatológicos que seriam específicos da comorbidade entre TAB e alcoolismo.

Descritores: 1. Transtorno bipolar 2. Alcoolismo 3. Córtex pré-frontal 4. Diagnóstico duplo (Psiquiatria) 5. Espectroscopia de ressonância magnética

## SUMMARY

Nery FG. *Study of the left dorsolateral prefrontal cortex of bipolar disorder patients with comorbid alcoholism using proton magnetic resonance spectroscopy*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 128p.

About 50% of bipolar disorder (BD) patients present comorbidity with alcohol abuse or dependence. The presence of alcoholism in BD is associated with worse clinical manifestations and refractoriness to treatment of the mood disorder. Nevertheless, the neurochemical underpinnings that underlie the co-occurrence of bipolar disorder and alcoholism are unknown. In this study, we sought to compare the neurochemical profile of the left dorsolateral pre-frontal cortex of BD patients with a prior diagnosis of alcoholism to non-alcoholic BD patients and healthy controls (HC), using proton ( $^1\text{H}$ ) magnetic resonance spectroscopy. We obtained a short-TE, single-voxel  $^1\text{H}$  spectroscopy acquisition at 1.5 Tesla from the left dorsolateral pré-frontal córtex (DLFPC) of 23 alcoholic BD patients, 27 non-alcoholic BD patients and 57 HC. Absolute levels of N-acetyl-aspartate (NAA), choline-containing compounds, phosphocreatine plus creatine, myo-inositol, glutamato plus glutamina (Glu+Gln) and glutamato were determined and compared among the three groups. Alcoholic BD patients showed lower Glu+Gln ( $p = 0.06$ ) and glutamate levels ( $p = 0.03$ ) than non-alcoholic BD patients. Alcoholic BD patients tended to have lower NAA levels than HC ( $p = 0.06$ ). These findings suggest that glutamatergic abnormalities, and possibly, neuronal integrity abnormalities, are present in the left DLPFC of BD patients with comorbid alcoholism. Such abnormalities may characterize pathophysiological processes that are specific for the comorbidity between BD and alcoholism.

Descriptors: 1.Bipolar disorder 2.Alcoholism 3.Prefrontal cortex 4.Dual diagnosis (Psychiatry) 5.Magnetic resonance spectroscopy

*“Eu me tornei insano, com longos períodos de insanidade horrível. Durante esses períodos de absoluta falta de consciência, eu bebia, Deus sabe quanto e por quanto tempo. Naturalmente, meus inimigos relacionavam a insanidade à bebida, ao invés de relacionar a bebida à insanidade.”*

Edgard Allan Poe, em carta para um amigo (1848)

# **1 INTRODUÇÃO**

---



## 1.1 Transtorno afetivo bipolar e alcoolismo: aspectos históricos

Descrições médicas de mania e melancolia existem desde a Grécia Antiga. Considerações de que ambas as formas de patologia do humor fazem parte de um mesmo processo patogênico foram inicialmente propostas por Areteu de Capadócia no século I d.C. (Del Porto, 2004). Tal conceito permaneceu relativamente obscurecido até meados de 1850, quando Falret e Baillarger, independente e concomitantemente, descreveram os quadros clínicos da loucura circular e da loucura de dupla forma. Eles enfatizaram que episódios depressivos e maníacos sucediam-se de maneira regular e contínua num mesmo paciente, e que não eram ataques diferentes, mas formas diferentes de um mesmo ataque (Goodwin e Jamison, 2007). Porém, somente em 1913, a mania e a melancolia foram definitivamente agrupadas sob uma mesma condição que foi chamada de *insanidade maníaco-depressiva* (Del Porto, 2004; Goodwin e Jamison, 2007). Emil Kraepelin, o autor dessa conceituação, descreveu e separou nosograficamente a insanidade maníaco-depressiva da *dementia praecox*, o que se tornou a pedra angular das classificações das doenças psiquiátricas hoje conhecidas respectivamente como transtorno afetivo bipolar (TAB) e esquizofrenia.

Conforme descrito por Kraepelin e confirmado ao longo do século XX, uma das características centrais do TAB é o curso crônico de mudanças cíclicas, recorrentes e progressivas do estado de humor (Goodwin e Jamison, 2007). Segundo Berrios (1996), o trabalho de Kraepelin consolidou a noção nosográfica e etiopatogênica originada no século XIX dos transtornos afetivos como sendo

patologias primárias do afeto, de origem genética, com representação cerebral (isto é, originavam-se de disfunções no tecido cerebral), que apareciam em indivíduos com uma personalidade predisposta para desenvolvê-las e endógenas por natureza (isto é, não-relacionadas a fatores externos precipitantes).

Na opinião de Kraepelin, influências externas desempenhariam um papel apenas secundário na causação da insanidade maníaco-depressiva, e uma das influências externas descritas por ele na oitava edição de seu livro *Manic-Depressive Insanity and Paranoia* (Kraepelin, 1913) foi justamente o alcoolismo:

*“Alcoolismo ocorre entre pacientes do sexo masculino em cerca de um quarto dos casos, mas deve ser considerado como uma consequência dos excessos cometidos na fase de excitação, não como uma causa. De vez em quando, um colorido alcoólico dos ataques é observado, que pode se revelar em alucinações auditivas muito vívidas, em ouvir longos diálogos de caráter não muito lisonjeiro, em ilusões com reflexos, visões com animais, terrores noturnos com sudorese intensa e tremores. Algumas vezes, eu já vi um ataque maníaco começar com um delirium tremens bem definido.”*

O papel do alcoolismo na insanidade maníaco-depressiva era tão pouco importante para Kraepelin que, de fato, não existe outra menção a ele em nenhuma outra parte do livro. Historiadores da psiquiatria também não relatam que outros nosografistas tenham dedicado atenção especial a qualquer associação entre mania, melancolia e alcoolismo (Berrios, 1996; Goodwin e Jamison, 2007).

No entanto, após a introdução de métodos sistemáticos de avaliação científica e de estatística na pesquisa médica, o impacto do alcoolismo no curso do TAB foi

demonstrado como muito maior do que o anteriormente descrito por Kraepelin (não se exclui aqui a possibilidade de que uma tendência secular no aumento da prevalência de alcoolismo e do uso de outras drogas ilícitas, devido a fatores sociais e culturais (Grucza et al., 2008), responda pela maior prevalência e morbidade de alcoolismo em pacientes bipolares modernos em comparação com os pacientes com insanidade maníaco-depressiva da era kraepeliana). Numa revisão da literatura, Salloum e Thase (2000) relataram que o impacto da presença de transtornos por uso de drogas no TAB é reconhecidamente um modificador do curso dos episódios afetivos, do curso longitudinal e do prognóstico da doença (Tabela 1).

**Tabela 1 - Efeitos da comorbidade com transtornos por uso de substâncias no curso do TAB\***

<i>Modificador de curso</i>	
Idade de início	Idade de início mais precoce
Frequência de episódios	Encurta o período entre episódios
Intervalo entre episódios	Persistência dos sintomas
Tempo para recuperação	Aumentado
Tempo para recaída	Diminuído
Número de episódios	Aumento no número total de episódios
<i>Modificador do episódio</i>	
Apresentação dos sintomas	Aumento no número total de sintomas Aumento na frequência de sintomas depressivos
Tipo de episódio e predominância de subsíndromes	Maior frequência de ciclagem rápida e subtipos disfóricos e mistos
Início e progressão do episódio bipolar	Aumento na velocidade de início e progressão do episódio, indução de virada
Duração do episódio	Aumento na duração do episódio
<i>Prognóstico da doença</i>	
Cronicidade	Aumentada
Incapacidade	Aumentada
Mortalidade	Aumentada

\*Adaptada de Salloum e Thase, 2000

É possível que a pequena atenção que os antigos nosografistas (incluindo Kraepelin) devotaram ao peso do alcoolismo na insanidade maníaco-depressiva tenha decorrido parcialmente do fato de que o alcoolismo somente foi reconhecido como doença - e não como um vício moral ou fraqueza pessoal - muito mais tarde do que qualquer outro transtorno psiquiátrico (Vaillant, 1983). Ao contrário de outras patologias psiquiátricas, como a mania e a melancolia, que foram descritas em muitos textos médicos da era pré-cristã, somente no século XVIII é que um médico americano chamado Benjamin Rush lançou o conceito de alcoolismo como doença ao identificar a bebida alcoólica como fator causal, a perda de controle sobre o beber como sintoma, e a abstinência total como remédio (Levine, 1978). No entanto, a visão do alcoolismo como um problema moral, e não médico, continuou popular até meados de 1960, quando a publicação do livro “*The disease concept of alcoholism*”, de E. Morton Jellinek, solidificou a aceitação moderna do alcoolismo como doença.

O TAB não é o mais prevalente dos transtornos psiquiátricos. Em sua forma mais clássica, o TAB tipo I, que é caracterizado pela ocorrência de episódios de depressão maior e de mania suficientemente graves para causar prejuízos familiares, sociais ou profissionais, ocorre em cerca de 1% da população geral. Apesar disso, o TAB é, ao lado da esquizofrenia, o transtorno psiquiátrico que mais causa incapacidades no trabalho e no funcionamento social em países desenvolvidos (Eaton et al., 2008). Estima-se que, somente nos Estados Unidos da América (EUA), 78,6 bilhões de dólares sejam gastos anualmente com custos diretos e indiretos relacionados ao TAB. O alcoolismo, por seu lado, é um transtorno de enorme poder destrutivo. Os custos diretos e indiretos do alcoolismo nos EUA são da ordem de 200 bilhões de dólares anuais (Eaton et al., 2008).

Conforme será discutido nas próximas seções, estudos recentes estimam que a prevalência ao longo da vida de alcoolismo (incluindo abuso e dependência) em pacientes com TAB situa-se em torno de 50%. Ou seja, um em cada dois pacientes com TAB apresentará algum transtorno por uso de álcool em algum momento de sua vida. E, embora exista um número considerável de estudos clínicos sobre a epidemiologia e o impacto do alcoolismo no curso e prognóstico do TAB, existe também uma surpreendente lacuna no conhecimento científico sobre a neurobiologia da comorbidade entre os dois transtornos.

O presente estudo pretende avançar alguns passos no entendimento dessa neurobiologia. Para isso, utilizamos a espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio para investigar o perfil neuroquímico do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas. Esta região cerebral apresenta extensas conexões com o circuito límbico e com os núcleos da base envolvidos respectivamente na regulação do humor e no comportamento de busca compulsiva por drogas. Acreditamos que entender adequada e profundamente o funcionamento cerebral desse numeroso subgrupo de pacientes bipolares pode levar a um impacto benéfico considerável no prognóstico e na recuperação do TAB e, em consequência, na redução dos custos com saúde pública a ele relacionados.

## **1.2 Prevalência do alcoolismo em pacientes com transtorno afetivo bipolar**

O alcoolismo é altamente prevalente em pacientes com TAB. De fato, entre todos os transtornos psiquiátricos, o TAB é o que apresenta o maior risco de

associação com transtornos por uso de álcool. Isso foi demonstrado de maneira inequívoca por um dos primeiros e grandes estudos epidemiológicos da era da psiquiatria moderna, o *Epidemiological Catchment Area* (ECA). Nesse estudo, em que 20.291 pessoas da população geral e da psiquiátrica dos EUA foram entrevistadas, observou-se que pacientes com TAB tipo I apresentavam uma prevalência ao longo da vida de 60,7% de transtornos por uso de substâncias em geral (incluindo álcool e drogas ilícitas, sendo que o álcool era a substância mais freqüentemente usada) (Regier et al., 1990). Além disso, pacientes com TAB tipo I e II apresentaram as taxas mais altas de prevalência ao longo da vida de abuso (39,2%) e de dependência de álcool (46,2%), em comparação com outros transtornos psiquiátricos como esquizofrenia, transtorno de pânico ou depressão unipolar.

Outros estudos de base epidemiológica que se seguiram ao ECA reproduziram os altos índices de associação entre TAB e alcoolismo. Em 1997, o estudo *National Comorbidity Survey* (NCS) revelou que, entre os 8.098 participantes da pesquisa, aqueles que apresentavam dependência de álcool tinham uma probabilidade 5 a 12 vezes maior de apresentar um episódio de mania ao longo da vida (Kessler et al., 1997). No estudo *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC), que avaliou 43.093 pessoas, a razão de chances para a ocorrência de um episódio depressivo maior entre pacientes com transtorno por uso de álcool foi de 2,3 (sendo 1,2 para abuso e 3,7 para dependência). A razão de chances para a ocorrência de um episódio de mania nos últimos 12 meses foi de 3,5 (sendo 1,4 para abuso e 5,7 para dependência) (Grant et al., 2004). Esse estudo também revelou que a dependência de álcool era, excluída a dependência de nicotina, o diagnóstico isolado mais frequentemente encontrado em pacientes com TAB tipo I: 40,5% dos pacientes apresentaram um diagnóstico ao longo da vida de dependência de álcool (Grant et al., 2005).

A alta prevalência de alcoolismo em pacientes com TAB parece ser um fenômeno que se repete em outras populações. Um estudo epidemiológico realizado na Região Metropolitana de São Paulo, com uma amostra de 1.464 sujeitos entrevistados, verificou que a prevalência de abuso de álcool para pacientes com TAB tipo I foi de 55,9% e para pacientes com TAB tipo II foi de 59,1% (Moreno, 2004).

Estudos em populações clínicas portadoras de TAB consistentemente reproduzem esses achados, e os estendem, ao apontar características demográficas e clínicas do TAB associadas ao aumento da prevalência de alcoolismo. Winokur et al. (1995) relataram a presença de alcoolismo em 70 (30,3%) de 231 pacientes com TAB ou transtorno esquizoafetivo. O grupo de pacientes com TAB e alcoolismo caracterizava-se por uma proporção significativamente maior de homens do que o grupo de pacientes com TAB sem alcoolismo. McElroy et al. (2001) descreveram a presença de diagnóstico ao longo da vida de alcoolismo em 96 (33%) de 288 pacientes ambulatoriais com TAB tipo I e II. Cassidy et al. (2001) relataram que transtornos por uso de álcool aconteceram em algum momento na vida de 48,5% dos 392 pacientes com TAB internados por episódios maníacos ou mistos. Em uma amostra sobreposta à do estudo de McElroy's et al. (2001), Frye et al. (2003) descreveram uma taxa de prevalência ao longo da vida de 38% para alcoolismo em pacientes bipolares, com uma maior taxa de prevalência em pacientes do sexo masculino (56,4%) do que naqueles do sexo feminino (43,6%). Apesar disso, esse estudo revelou que, comparados à população geral, o risco para desenvolver alcoolismo é mais acentuado nas mulheres (razão de chances de 7,35) do que nos homens bipolares (razão de chances de 2,77). Baethge et al. (2005) apontaram que a prevalência de transtornos por uso de substâncias já é alta (33%) entre pacientes no primeiro episódio de mania e que ela aumenta nos primeiros dois anos (39%).

Em uma amostra multicêntrica de 328 pacientes hospitalizados com TAB tipo I ou II, Bauer et al (2005) relataram que o diagnóstico ao longo da vida de dependência de álcool foi encontrado em 47% e de abuso de álcool em 14,9% dos pacientes.

A relação entre a idade de início do transtorno de humor em comparação com a idade de início do alcoolismo em pacientes com TAB foi investigada por Strakowski et al. (2005). Nesse estudo, 144 pacientes com TAB tipo I, hospitalizados devido a um primeiro episódio de mania, foram acompanhados por cinco anos. A idade média dos pacientes era de 23 anos, e sessenta e um (42%) deles já apresentavam diagnóstico de abuso ou dependência de álcool. Em 34 deles (24%), o TAB precedeu o alcoolismo, enquanto em 27 (19%), o alcoolismo precedeu o TAB. O grupo em que o TAB precedeu o alcoolismo permaneceu mais tempo apresentando episódios afetivos e sintomas de alcoolismo durante o seguimento do que o grupo em que o alcoolismo precedeu o TAB. Por outro lado, o grupo em que o alcoolismo se desenvolveu antes do TAB recuperou-se mais rápido e mais facilmente dos sintomas afetivos, o que sugere haver dois subgrupos de comorbidade TAB-alcoolismo baseados na relação temporal entre o início de cada transtorno: aquele em que o alcoolismo surge primeiro pode ser um subgrupo no qual o TAB é menos grave e, possivelmente, necessita do insulto adicional do alcoolismo para se manifestar.

A comorbidade entre TAB e alcoolismo é associada ainda a um maior risco para a presença de comorbidades adicionais, como os transtornos de ansiedade. Levander et al. (2007) relataram que 60,8% de 350 pacientes com TAB I e II apresentaram um diagnóstico ao longo da vida de alcoolismo. Pacientes com TAB I e alcoolismo apresentaram uma menor taxa de transtorno obsessivo compulsivo e fobias específicas do que pacientes com TAB I sem alcoolismo. Mulheres bipolares



alcoolistas apresentaram um risco aumentado de transtorno do estresse pós-traumático do que mulheres bipolares não-alcoolistas (razão de chances de 2,7).

O resumo dos principais estudos de prevalência de alcoolismo em pacientes com TAB encontra-se na Tabela 2.

**Tabela 2 - Estudos de prevalência de transtornos por uso de substâncias e por uso de álcool no TAB**

<i>Estudo</i>	<i>Tamanho da amostra</i>	<i>Prevalência na vida para transtornos por uso de substâncias</i>		<i>Prevalência na vida para transtornos por uso de álcool</i>	
		<b>Abuso</b>	<b>Dependência</b>	<b>Abuso</b>	<b>Dependência</b>
Regier et al., 1990	20.291 pessoas da comunidade e população psiquiátrica	60,7%		46,2%	
Winokur et al., 1995	231 pacientes ambulatoriais com TAB I	Não descrito		30,3%	
Winokur et al., 1998	277 pacientes com TAB I	46,2%		29,6%	
Chengappa et al., 2000	89 pacientes com TAB I e II	57,8% para TAB I 38,9% para TAB II		21,1% para TAB I 11,1% para TAB II	28,8% para TAB I 27,8% para TAB II
Cassidy et al., 2001	392 pacientes com TAB I hospitalizados por episódio maníaco/misto	52,3%		48,5%	
McElroy et al., 2001	288 pacientes ambulatoriais com TAB I e II	42%		33%	
Frye et al., 2003	267 pacientes ambulatoriais com TAB I e II	Não descrito		38% em geral 43,6% para mulheres 56,4% para homens	

continua

<i>Estudo</i>	<i>Tamanho da amostra</i>	<i>conclusão</i>			
		<i>Prevalência na vida para transtornos por uso de substâncias</i>		<i>Prevalência na vida para transtornos por uso de álcool</i>	
		<b>Abuso</b>	<b>Dependência</b>	<b>Abuso</b>	<b>Dependência</b>
Moreno, 2004	1464 pessoas da comunidade	62,3% para TAB I 56,1% para TAB II		21,1% para TAB I 44,5% para TAB II	41,2 % para TAB I
Strakowski et al., 2005	144 pacientes com TAB I hospitalizados pelo 1º episódio de mania	Não descrito			42%
Baethge et al., 2005	112 pacientes com TAB I hospitalizados pelo 1º episódio de mania	7,14%	25,9%	6,25%	20,5%
Bauer et al., 2005	328 pacientes hospitalizados com TAB tipo I e II	25,3%	61,3%	14,9%	40,7%
Grant et al., 2005	43.093 pessoas da comunidade	19,4%	18,1%	17,4%	40,5%

### **1.3 Impacto da comorbidade com alcoolismo no quadro clínico e prognóstico do TAB**

A presença de transtornos por uso de álcool no TAB é associada a diversas características que indicam um pior curso da doença.

Feinman e Dunner (1996) realizaram um estudo retrospectivo do efeito do alcoolismo em 188 pacientes com TAB I e II. Os pacientes bipolares alcoolistas apresentaram um início mais precoce do transtorno de humor, uma maior frequência

de ataques de pânico, de tentativas de suicídio e de quadros de ciclagem rápida, bem como de história familiar de alcoolismo do que pacientes bipolares não-alcoolistas. Winokur et al. (1998), seguindo 277 pacientes com TAB tipo I durante dez anos, também verificaram que pacientes com transtorno por uso de substâncias (principalmente álcool) apresentam um início precoce do transtorno de humor e uma maior frequência de história familiar de mania em parentes de primeiro grau. Cassidy et al. (2001) relataram que pacientes com TAB e transtornos por uso de substâncias apresentam maior número de hospitalizações do que pacientes com TAB sem transtornos por uso de substâncias.

O estudo de Frye et al. (2003), que avaliou as diferenças relativas a gênero no risco para alcoolismo em pacientes com TAB, descreveu que mulheres bipolares alcoolistas apresentam uma maior frequência de diagnósticos comórbidos de abuso de múltiplas substâncias, de fobia social, de história familiar de abuso de álcool, de história de abuso verbal e maior número de episódios depressivos do que mulheres bipolares não-alcoolistas. Por outro lado, homens bipolares alcoolistas apresentaram uma maior frequência de história familiar de TAB e de abuso de álcool e drogas, de história de abuso físico e de número de tentativas de suicídio progressas do que homens bipolares não-alcoolistas.

A sequência temporal de surgimento do TAB *versus* surgimento do alcoolismo também determina diferenças no quadro clínico e evolução do TAB. Strakowski et al. (2005) acompanharam 144 pacientes bipolares durante cinco anos após uma primeira hospitalização por mania. Os autores separaram os pacientes bipolares alcoolistas em dois subgrupos: um em que o TAB surgiu prévia ou paralelamente ao início do alcoolismo, e outro em que o TAB surgiu após o início do alcoolismo. Durante o período de seguimento, o grupo no qual o TAB precedeu o

alcooolismo apresentou uma maior porcentagem de tempo em episódios afetivos, uma maior porcentagem de tempo com uso abusivo de álcool e mais ciclagem rápida, enquanto o grupo em que o alcooolismo precedeu o TAB recuperou-se mais rápido do episódio maníaco-índice. Esses achados sugerem que há subgrupos de pacientes bipolares alcooolistas baseados na relação temporal de início de cada um dos transtornos, com evolução e quadro clínico diferentes.

Baethge et al. (2005), ao comparar pacientes bipolares com transtornos por uso de múltiplas substâncias (sendo álcool a mais frequente) a pacientes bipolares sem transtornos por uso de substâncias, descreveram que os primeiros eram mais jovens, com menor nível educacional, maior frequência de história familiar de doenças psiquiátricas e com maior probabilidade de apresentarem um episódio misto como primeiro episódio da doença. No estudo de Bauer et al. (2005), apresentar, ao longo da vida, um diagnóstico de transtorno por uso de substâncias esteve associado a uma pior situação conjugal e a um menor tempo de tratamento psiquiátrico atual. Levander et al. (2007) mostraram que pacientes com TAB e alcooolismo apresentam maior frequência de fobia específica e transtorno obsessivo compulsivo em comparação com pacientes com TAB e sem alcooolismo.

Khalsa et al. (2008) avaliaram a associação entre eventos suicidas (ideação e tentativas e suicídio completo), acidentes e características clínicas e demográficas do TAB em 216 pacientes seguidos por 4,2 anos após uma primeira hospitalização por mania. O abuso de álcool esteve presente em 25% dos eventos relacionados a acidentes e foi um fator de risco para acidentes e tentativas de suicídio.

Por fim, Baldessarini et al. (2008) analisaram fatores de não-adesão a tratamento farmacológico em 429 pacientes com TAB. Uma análise multivariada mostrou que o diagnóstico de dependência ao álcool era o fator associado com o maior

risco (razão de chances igual a 4,89) de não-adesão ao tratamento, superior a outros fatores como idade jovem, maior número de sintomas afetivos, ausência de remissão plena do TAB, efeitos colaterais das medicações ou mania ou hipomania recentes.

No Brasil, o primeiro estudo da comorbidade entre alcoolismo e TAB numa população clínica, além de confirmar alta prevalência do abuso e dependência de álcool nos pacientes bipolares (28,5%), também mostrou uma associação com diversas variáveis de piora do quadro clínico do TAB (Cardoso et al., 2008). Em comparação com os pacientes bipolares não-alcoolistas, os pacientes bipolares alcoolistas apresentaram maior probabilidade de início precoce do transtorno de humor e de apresentação de sintomas psicóticos no primeiro episódio da doença, maior número de sintomas depressivos, menor funcionamento global e, principalmente, um número maior de tentativas de suicídio.

#### **1.4 Possíveis razões para o risco aumentado de alcoolismo em pacientes com TAB**

As razões para o risco aumentado do alcoolismo em pacientes com TAB são desconhecidas. Kraepelin observou que o abuso de álcool em pacientes bipolares é causado pelos comportamentos arriscados e excessivos da fase de excitação maníaca (Kraepelin, 1913), o que, em função das altas taxas de prevalência e do risco de associação entre mania e alcoolismo, pode ser considerado em parte correto. Outra explicação frequentemente encontrada para justificar a associação entre o uso excessivo de álcool e o TAB é que esses pacientes bebem para automedicar sintomas depressivos ou maníacos (Lewis, 2004).

No entanto, uma série de estudos sugerem que as causas do risco aumentado de alcoolismo no TAB são mais complexas do que simples hipóteses de excessos comportamentais na fase maníaca e de automedicação na fase depressiva. Strakowski et al. (1998) acompanharam 77 pacientes com TAB após uma primeira hospitalização por mania. Após 6 meses, 50% dos que apresentaram abuso ou dependência de álcool na admissão, haviam recaído no uso do álcool. Em um subgrupo dos pacientes, os intervalos de recaída no abuso de álcool não foram associados aos intervalos de recaída de sintomas afetivos, sugerindo que o uso abusivo de álcool não depende somente da presença de sintomas maníacos ou depressivos. Em um outro estudo recente, Baethge et al. (2008) relataram que, em 166 pacientes com TAB I avaliados de maneira prospectiva durante uma média de 4,7 anos, períodos de uso abusivo de álcool precederam ou foram coincidentes com episódios depressivos (mas não com episódios maníacos, o que contradiz a observação de Kraepelin), enquanto períodos de uso abusivo de maconha precederam ou foram coincidentes com episódios maníacos (mas não com episódios depressivos), sugerindo uma associação temporal e seletiva de substâncias de abuso a fases do TAB.

Uma terceira hipótese causal para o risco aumentado de alcoolismo em pacientes bipolares defende que traços de comportamento característicos do TAB, como a impulsividade e a busca por novidades, podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias, ao facilitar a exposição dos pacientes a situações recreativas de uso de substâncias ilícitas ou ao diminuir o autocontrole dos pacientes frente a tais situações de risco. Essa hipótese pressupõe que, se traços de comportamento são supostamente herdáveis, estáveis e se manifestam cedo na vida, eles podem apontar para características de personalidade de base biológica que precedem o início dos transtornos, sofrem uma menor

influência do processo de doença e podem indicar as raízes neurobiológicas e genéticas dos transtornos psiquiátricos (Nery et al., 2008).

Com base nesse pressuposto, o autor desta tese avaliou o efeito das comorbidades com alcoolismo e transtornos de ansiedade em traços de temperamento e caráter de pacientes com TAB, utilizando o Inventário de Temperamento e Caráter de Robert C. Cloninger (Nery et al., 2008). Nós observamos que, tomados em conjunto, pacientes com TAB apresentam escores significativamente maiores nos traços de níveis de busca por novidades e evitação de danos e significativamente menores no traço de autodirecionamento em relação a controles saudáveis. No entanto, a comparação entre pacientes bipolares alcoolistas e pacientes bipolares não-alcoolistas mostrou que os primeiros apresentavam escores significativamente menores de persistência. Embora este tenha sido um estudo transversal, e pressupostos de causalidade não possam ser deduzidos, especulamos se menores níveis de persistência (isto é, uma menor habilidade em persistir, a despeito de frustração e fadiga) nos pacientes bipolares alcoolistas, associados a maiores níveis de busca por novidades (isto é, uma maior propensão a comportamentos de risco) e a menores níveis de autodirecionamento (isto é, uma menor habilidade em controlar e regular o próprio comportamento) poderiam, em conjunto, predispor pacientes bipolares a desenvolver transtornos por uso de substâncias.

Outro traço de comportamento que pode servir de elo de ligação entre o TAB e o alcoolismo é a impulsividade, uma vez que pacientes portadores de cada um desses dois transtornos caracterizam-se por apresentar altos níveis de impulsividade em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, a impulsividade pode estar associada a mais comportamentos de risco, como beber e usar drogas ilícitas. Swann et al. (2004) mostraram que a impulsividade, medida através da *Barratt*

*Impulsiveness Scale*, um questionário de autopreenchimento que avalia a impulsividade em três dimensões (não-planejada, atencional e motora), e do *Continuous Performance Test*, um teste neuropsicológico que avalia as funções cognitivas de atenção e controle inibitório de ações, encontra-se aumentada em pacientes bipolares com abuso de substâncias, mesmo em eutimia, quando comparados a pacientes bipolares sem abuso de substâncias. Nosso grupo também usou a *Barratt Impulsiveness Scale* para estudar, em 48 pacientes bipolares alcoolistas, 65 pacientes bipolares não-alcoolistas e 90 controles saudáveis, os efeitos do alcoolismo em remissão sobre traços de impulsividade. Análises controladas para idade, sexo e estado de humor revelaram que os pacientes bipolares alcoolistas apresentaram níveis de impulsividade significativamente maiores em todas as dimensões medidas pela escala do que os pacientes bipolares não-alcoolistas e os controles saudáveis (Nery et al., 2007a).

Além das hipóteses que buscam, no comportamento dos pacientes, a razão do aumento do risco de alcoolismo no TAB, hipóteses de base biológica postulam que genes de susceptibilidade conferem risco simultâneo para ambas as condições. Observações clínicas que apoiam essa hipótese são discrepantes e estudos genéticos são raros. Feinman e Dunner (1996) encontraram uma maior incidência de alcoolismo em familiares de pacientes bipolares alcoolistas, ao passo que Winokur et al. (1995, 1998) não encontraram tal condição. No estudo de Frye et al. (2003), essa maior incidência ocorreu apenas nos pacientes bipolares alcoolistas do sexo masculino.

Pouquíssimos estudos genéticos procuraram avaliar genes candidatos para o aumento do risco para alcoolismo em pacientes bipolares. Em função do presumido envolvimento das vias dopaminérgicas na fisiopatologia do TAB e dos transtornos por uso de substâncias, Gorwood et al. (2000) avaliaram a frequência do gene



codificador para o receptor D2 de dopamina (alelo 1 TaqI) em grupos de pacientes bipolares com dependência de álcool, pacientes bipolares sem alcoolismo, pacientes alcoolistas (sem TAB) e controles saudáveis, não tendo, porém, encontrado nenhuma diferença na frequência do alelo entre os quatro grupos. Szczepankiewicz et al. (2007) avaliaram uma amostra de 317 pacientes com TAB quanto à frequência de quatro polimorfismos para genes de dopamina (DRD1, DRD2, DRD3 e DRD4) e também não encontraram nenhuma diferença nas frequências de alelos entre os grupos de pacientes bipolares com e sem alcoolismo e em controles saudáveis.

## **1.5 Estado atual do conhecimento científico acerca da relação entre TAB e alcoolismo**

Como exposto na seção anterior, explicações para o risco aumentado de alcoolismo nos pacientes com TAB permanecem desconhecidas. Apesar disso, estudos clínicos sugerem que não existe um grupo homogêneo de pacientes bipolares alcoolistas. De fato, os fatores de risco para desenvolver alcoolismo podem ser diferentes para homens e mulheres portadores de TAB. O impacto do alcoolismo no curso e prognóstico do TAB parece sofrer um efeito da relação temporal entre o surgimento do transtorno de humor e o surgimento do transtorno por uso de álcool. Características comportamentais de base supostamente biológica podem predispor pacientes bipolares a desenvolver alcoolismo, embora as evidências para tal originem-se de estudos transversais e não possa ser descartada a hipótese de que o efeito cumulativo do alcoolismo pode ter mudado o comportamento desses pacientes a partir de um nível pré-mórbido.

Por fim, a literatura também é escassa quanto a um possível efeito diferencial entre as duas subcategorias principais do alcoolismo (o abuso e a dependência) sobre o curso clínico ou sobre a resposta ao tratamento no TAB. Estudos em alcoolistas primários (isto é, sem comorbidades psiquiátricas) sugerem que essas duas categorias diagnósticas apresentam propriedades psicométricas tais como validade de construto e confiabilidade teste-reteste diferentes (Hasin, 2003). Fatores de risco e o curso evolutivo de ambas também diferem entre si. Por exemplo, alto nível educacional e história familiar negativa para alcoolismo são fatores protetores contra o desenvolvimento de dependência, mas não contra o de abuso de álcool (Harford et al., 2006). Além disso, um estudo naturalístico demonstrou que a maioria (61%) dos pacientes com diagnóstico de abuso de álcool entra em remissão após um ano, enquanto apenas 33% dos pacientes com diagnóstico de dependência de álcool o fazem. Somente 6% dos pacientes com diagnóstico inicial de abuso de álcool apresentam diagnóstico de dependência do álcool após um ano (Hasin et al., 1997). Esses achados sugerem que o abuso de álcool não representa necessariamente um estágio prodrômico da dependência de álcool. Portanto, é razoável supor que pacientes bipolares com abuso de álcool também difiram de pacientes bipolares com dependência de álcool em aspectos epidemiológicos, clínicos e neurobiológicos.

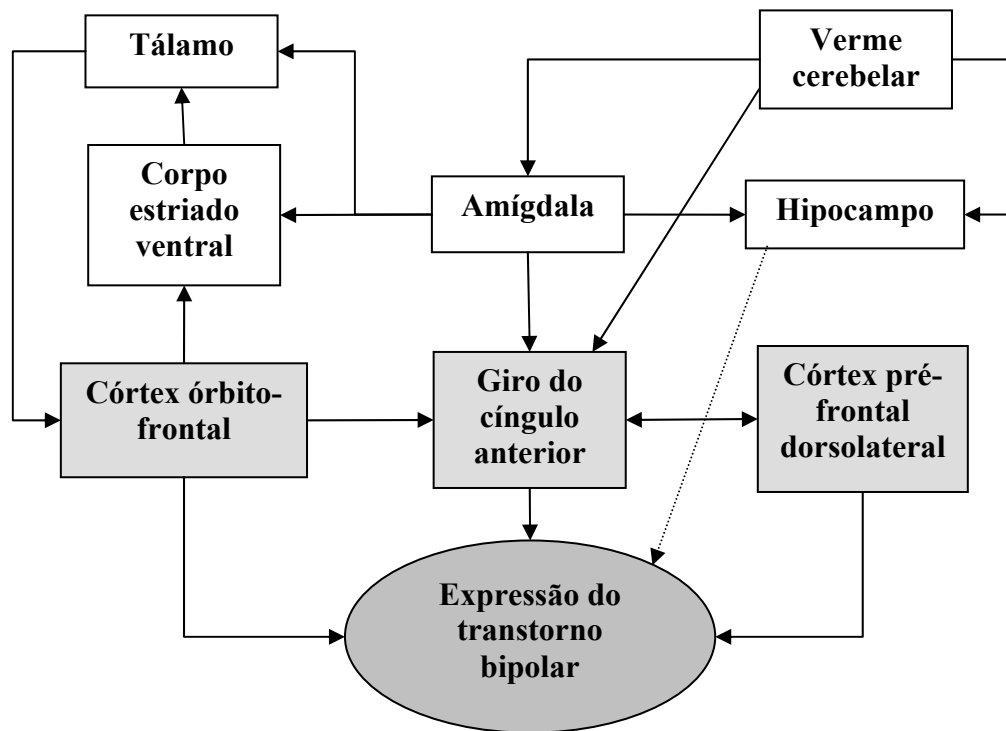
Entretanto, a maioria dos estudos recentes em pacientes com TAB, que utilizou critérios diagnósticos do DSM-IV (diferenciando os pacientes com abuso de álcool dos pacientes com dependência de álcool), agrupou essas duas categorias diagnósticas sob o termo comum “alcoolismo” (Frye et al., 2003; Baethge et al., 2005; Bauer et al., 2005; Levander et al., 2007). O único estudo a analisar separadamente pacientes bipolares com abuso de álcool e pacientes bipolares com dependência de álcool não achou qualquer diferença em termos de qualidade de vida, de duração do transtorno de

humor, de número de hospitalizações e de frequência de transtornos de ansiedade entre os pacientes dessas duas categorias e os pacientes bipolares sem alcoolismo (Cardoso et al., 2008). Esse mesmo estudo, porém, não descreve se ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes bipolares com abuso de álcool e os pacientes bipolares com dependência de álcool. Como exposto anteriormente, se abuso e dependência de álcool são categorias distintas, estudos da neurobiologia da comorbidade entre TAB e alcoolismo devem também verificar os efeitos dessas subcategorias. Se for possível que fatores de risco e fatores protetores sejam diferentes para o desenvolvimento de abuso ou dependência de álcool, conseqüentemente, estratégias de prevenção e tratamento também serão diferentes.

## **1.6 Neuroanatomia e neurobiologia do TAB e do alcoolismo**

Nas duas últimas décadas, estudos de neuroimagem estrutural, funcional e neuroquímica permitiram o exame *in vivo* do cérebro de pacientes bipolares e o avanço do entendimento da neuroanatomia funcional e da neurobiologia do TAB. Tais estudos sugerem que os sintomas afetivos, cognitivos e neurovegetativos do TAB originam-se de disfunções dentro do circuito neural corpo estriado-tálamo-córtex pré-frontal, com participação de estruturas límbicas como a amígdala e o hipocampo, e o verme cerebelar (Strakowski et al., 2005). Propõe-se ainda que os sintomas do TAB originam-se de uma disfunção (na forma de hiperativação ou hiperfunção) de áreas límbicas e subcorticais (estriado, tálamo, amígdala), de uma redução da modulação (hipoativação ou hipofunção) das áreas pré-frontais (córtices pré-frontais) com uma conseqüente desregulação das emoções e da cognição, respectivamente (Strakowski et al., 2005). Algumas alterações observadas já existem no início da doença, como a

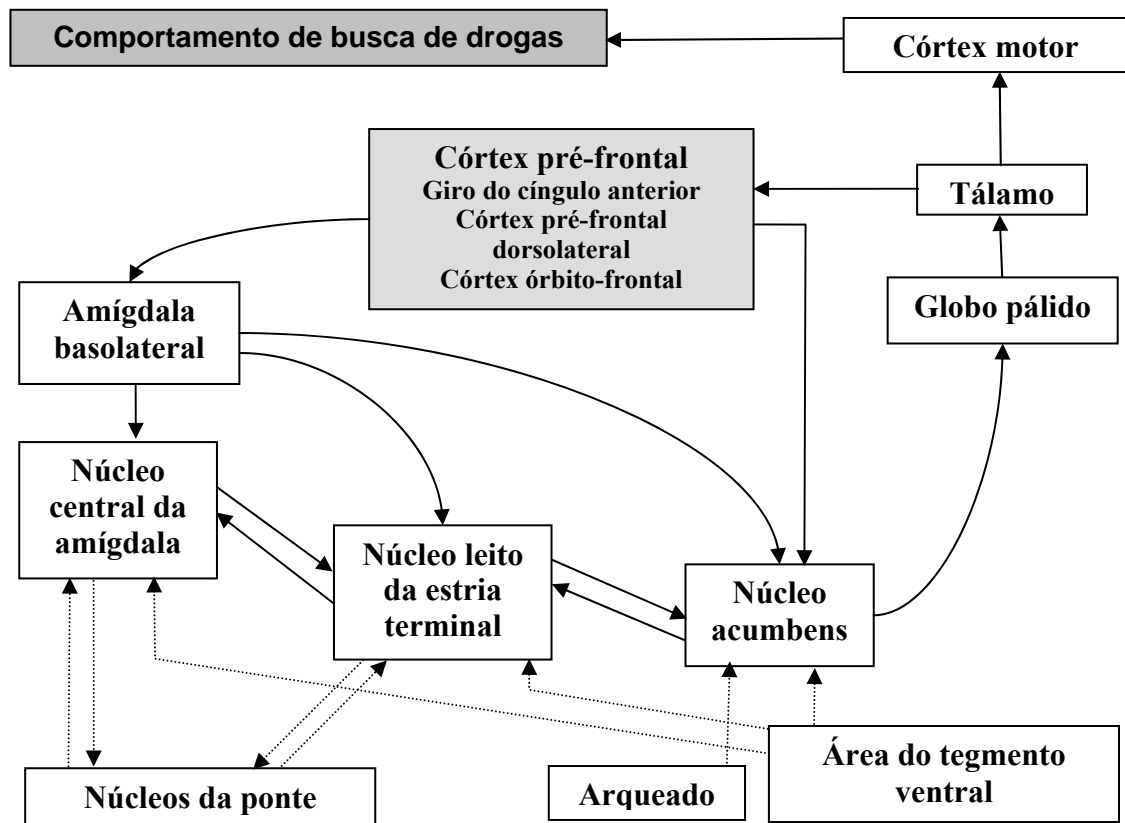
redução de volume do córtex pré-frontal subgenual, do estriado e da amígdala, o que pode representar uma predisposição biológica a desenvolver o TAB; outras parecem surgir como consequência de fenômenos neurodegenerativos (em função de episódios afetivos repetidos, como o aumento de volume ventricular e a redução de volume do cerebelo). Com base no volume de evidências obtidas por estudos de neuroimagem, um modelo neuroanatômico do TAB foi proposto (Strakowski et al., 2005). Esse modelo está esquematizado na Figura 1.



**Figura 1. Circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia do TAB**

*Figura esquemática do modelo de rede neural envolvido na expressão dos sintomas afetivos e cognitivos do TAB. Estão representadas as redes neurais pré-frontal-subcortical (isto é, córtex órbito-frontal, estriado ventral, tálamo), que recebe informações de outras áreas para modular as respostas comportamentais adequadas, e límbica (isto é, amígdala, hipocampo, giro do cíngulo anterior), que modula ou expressa a resposta afetiva. De acordo com esse modelo, alterações na estrutura anatômica, morfologia celular, metabolismo e neuroquímica em algumas das áreas relacionadas acima interrompem o funcionamento adequado dos circuitos e originam os sintomas do TAB. Adaptada de Strakowski et al., 2005*

Por outro lado, no transtorno por uso de substâncias, três circuitos cerebrais inter-relacionados respondem pelos comportamentos de busca compulsiva por drogas (Koob, 2006). O comportamento de reforçamento agudo e de busca imediata de recompensa, que caracteriza os primeiros estágios do uso de substâncias ilícitas é mediado pelo circuito da amígdala expandida, que inclui o núcleo central da amígdala, o núcleo da estria terminal e a zona de transição na concha do núcleo acumbens, além de projeções da área tegmental ventral e do núcleo arqueado do hipotálamo. O comportamento de *craving*, ou estágio de preocupação/antecipação, envolve projeções específicas do lobo pré-frontal e da amígdala basolateral para o núcleo acumbens e para a amígdala expandida. Por fim, o comportamento de busca compulsiva por drogas é mediado pelo circuito corpo estriado ventral – globo pálido ventral – tálamo – córtex pré-frontal (Koob, 2006). O modelo esquemático dos circuitos cerebrais que regulam o comportamento de abuso e dependência de drogas encontra-se mostrado na Figura 2.



**Figura 2. Circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia dos transtornos por uso de substâncias**

*Figura esquemática do modelo de rede neural envolvido no comportamento de busca compulsiva por drogas no transtorno por uso de substâncias. Um circuito ligado à busca imediata de recompensa é composto pela amígdala expandida (núcleo central da amígdala, núcleo da estria terminal e zona de transição na concha do núcleo acumbens). Um outro circuito ligado ao “craving” é composto pelo córtex pré-frontal e amígdala basolateral. Um terceiro circuito ligado à busca compulsiva por drogas é composto pelo núcleo acumbens, núcleo pálido ventral, tálamo e córtex órbito-frontal. Adaptada de Koob, 2006*

Ambos os modelos neuroanatômicos contêm regiões cerebrais comuns às fisiopatologias dos dois transtornos. Essas regiões cerebrais fazem parte de circuitos neurais, como o circuito límbico-talâmico-cortical, o circuito límbico-estriado-talâmico cortical e o circuito estriado-pálido ventral-talâmico-cortical (Soares, 2003; Koob, 2006). Nesses circuitos, projeções nascem de neurônios do córtex pré-frontal

---

em direção às estruturas límbicas (hipocampo e amígdala), aos núcleos da base e ao tálamo, de onde voltam ao córtex pré-frontal.

O córtex pré-frontal ocupa um papel potencialmente único no estudo da comorbidade entre TAB e alcoolismo. O córtex pré-frontal não participa centralmente do processamento de emoções, de respostas motoras ou vegetativas, isto é, ele não cheira, sente, vê ou move qualquer parte do corpo (Burruss et al., 2000). Sua função é assimilar dados de outras áreas do cérebro, formular um entendimento de experiências passadas e atuais e desenhar um plano de ação para o futuro (Goldman-Rakic, 1987). Do ponto de vista cognitivo-comportamental, o córtex pré-frontal desempenha papel fundamental no controle das emoções e dos comportamentos que se apresentam desregulados tanto no TAB quanto no alcoolismo. Do ponto de vista neuroanatômico, ele é a origem comum de circuitos cerebrais, que são, todavia, funcionalmente específicos para os dois transtornos.

Surpreendentemente, apesar da alta prevalência e da relevância clínica do problema, estudos de neuroanatomia e neurobiologia do TAB comórbido com alcoolismo são escassos.

O único estudo de neuroimagem estrutural de que temos conhecimento foi realizado por nosso grupo para verificar a existência de anormalidades no cérebro de pacientes bipolares com alcoolismo em comparação com pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis (Nery et al., 2007b). Nesse estudo, obtivemos imagens de ressonância magnética de 25 pacientes bipolares alcoolistas, 25 pacientes bipolares não-alcoolistas e 25 controles saudáveis, pareados para idade e sexo, e as comparamos utilizando a técnica de neuroimagem chamada de “morfometria baseada em voxels”. Os pacientes alcoolistas estavam em remissão do alcoolismo por um

período médio de 7,1 anos (faixa: 6 meses a 22 anos). Eles apresentaram volumes reduzidos de substância cinzenta no giro temporal inferior esquerdo, no córtex pré-frontal dorsolateral direito, no giro orbital esquerdo e no giro supramarginal direito em comparação com os pacientes bipolares não-alcoolistas. Volumes de substância branca também estavam reduzidos na tonsila cerebelar esquerda, no lobo parietal inferior esquerdo, no giro occipital médio esquerdo, no giro frontal médio direito, bem como no lobo frontal direito dos pacientes bipolares alcoolistas em comparação com os bipolares não-alcoolistas. De fundamental importância nesses achados foi o encontro de volumes reduzidos em áreas cerebrais que, disfuncionais, podem explicar algumas das manifestações clínicas do TAB comórbido com alcoolismo, tais como a maior impulsividade (Nery et al., 2007a), o maior índice de comportamentos suicidas (Cardoso et al., 2008) e o pior desempenho em tarefas de função executiva (Van Gorp et al., 2006).

Um segundo estudo de neurobiologia do TAB comórbido com alcoolismo foi publicado somente na forma de resumo de anais de congresso, e usou espectroscopia por ressonância magnética para avaliar bilateralmente o perfil neuroquímico do hipocampo de pacientes bipolares alcoolistas (Frye et al., 2000). Os autores descreveram um aumento de razões de N-acetil-aspartato para creatina e para compostos de colina nos pacientes bipolares alcoolistas em relação aos não-alcoolistas, sugerindo que a história prévia de abuso de álcool estaria relacionada a um perfil neuroquímico diferente no hipocampo desses pacientes.

Os dois estudos citados demonstram, de forma preliminar, que anormalidades cerebrais mais pronunciadas ou mais graves podem estar presentes em diversas áreas cerebrais de pacientes bipolares alcoolistas em comparação com pacientes bipolares que não apresentam comorbidade com alcoolismo. Tais anormalidades cerebrais



podem corresponder a piores manifestações clínicas do TAB comórbido com alcoolismo em relação ao TAB sem alcoolismo. É importante ressaltar que os modelos fisiopatológicos de cada um dos transtornos apresentam várias áreas em comum; entre elas, o córtex pré-frontal desempenha um papel promissor para o estudo de ambas as condições porque é a origem comum de circuitos que são, no entanto, funcionalmente específicos para cada uma delas.

### 1.6.1 O córtex pré-frontal dorsolateral

O córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) é uma região cerebral importante em ambos os modelos neuroanatômicos do TAB e do transtorno por uso de substâncias. O CPF DL corresponde, em sua maior parte, ao giro frontal médio (áreas de Brodmann 9 e 46) e faz parte do circuito pré-frontal dorsolateral. Esse circuito frontal-subcortical começa e termina no córtex frontal e conecta-o ao núcleo caudado, globo pálido e ao tálamo (Burruss et al., 2000). O circuito pré-frontal dorsolateral origina-se especificamente nas áreas de Brodmann 9 e 10 da superfície lateral do lobo frontal anterior. Neurônios dessas regiões projetam-se para a região dorsolateral do núcleo caudado. A partir da região dorsolateral do núcleo caudado, fibras projetam-se diretamente para a região lateral do globo pálido dorsomedial e para a substância negra rostralateral. Há também uma via indireta que projeta fibras para o globo pálido externo dorsal, que, por sua vez, projeta-se para o núcleo subtalâmico lateral. Por sua vez, o núcleo subtalâmico lateral manda fibras para o globo pálido interno e para a substância negra *pars reticulata*. Projeções dessas duas substâncias terminam nas porções parvocelulares do tálamo ventral anterior e mediodorsal, respectivamente

(Mega e Cummings, 1994). O tálamo mediodorsal fecha o circuito, enviando projeções de volta para as áreas 9 e 10 do lobo frontal.

O CPFDL é funcionalmente responsável pela função executiva (D'Esposito, 2003). Funções executivas incluem a habilidade de organizar uma resposta comportamental para resolver um problema complexo (incluindo aprender novas informações, copiar figuras complicadas e fazer uma busca sistemática na memória), a ativação de memórias remotas, o autodirecionamento e a independência de contingências ambientais, a troca e a manutenção de conjuntos de comportamento de forma apropriada, a geração de programas motores e o uso de habilidades verbais para guiar o comportamento (Mega e Cummings, 1994). Pacientes com redução das funções executivas apresentam perseveração, pensamento concreto, redução na habilidade em gerar hipóteses, assim como também são inábeis para filtrar ou ignorar distrações ambientais e para organizar e planejar (Burruss et al., 2000).

O envolvimento do CPFDL na fisiopatologia do TAB e na fisiopatologia do alcoolismo é sugerido por estudos *postmortem*, de neuroimagem estruturais e funcionais e neuropsicológicos. Redução na densidade e volume do corpo celular neuronal e na densidade de células da glia (Rajkowska et al., 2001), volume reduzido de substância cinzenta (López-Larson et al., 2002; Dickstein et al., 2005), redução de integridade da substância branca em regiões contíguas às áreas 9 e 10 de Brodmann (Adler et al., 2004), redução do fluxo sanguíneo em resposta a uma tarefa de codificação de palavras (Deckersbach et al., 2006), redução do metabolismo da glicose em resposta a uma tarefa de atenção e vigilância (Brooks et al., 2006) e redução de performance em testes de função executiva (Altshuler et al., 2004) são achados em pacientes portadores de TAB, o que demonstra o envolvimento do CPFDL na fisiopatologia do transtorno.

Por outro lado, reduções no volume de neurônios (Krill et al., 1997; Krill e Harper, 1989), redução no volume e densidade de células da glia (Miguel-Hidalgo et al., 2002), redução no volume de substância cinzenta (Fein et al., 2002; Makris et al., 2008), e redução no metabolismo da glicose (Volkow et al., 1992) também são achados no CPFDL de pacientes alcoolistas. Tais anormalidades ocorrem em pacientes alcoolistas sem transtornos de humor e sem complicações neurológicas clínicas do alcoolismo, o que sugere que são potencialmente devidas aos efeitos neurotóxicos do etanol.

### **1.6.2 A espectroscopia por ressonância magnética de hidrogênio**

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é a única técnica de neuroimagem não-invasiva que permite a avaliação direta da bioquímica *in vivo* de determinadas regiões cerebrais (Stanley, 2002).

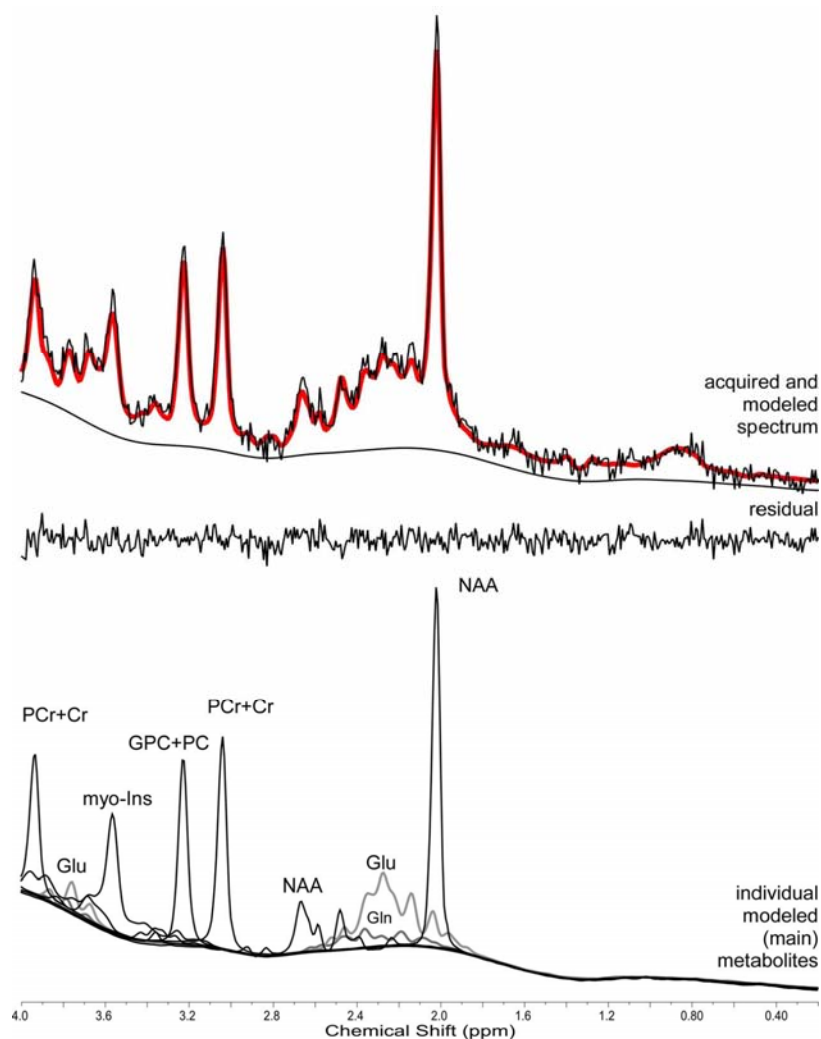
A ERM, como a ressonância magnética convencional, é baseada no princípio da ressonância magnética nuclear. De acordo com esse princípio, o núcleo de muitas espécies de átomos possui propriedades eletromagnéticas. Uma dessas propriedades chama-se rotação nuclear, e consiste no movimento intrínseco do núcleo e é dependente do número de prótons e nêutrons contidos nesse mesmo núcleo. A rotação nuclear pode ser quantificada em valores numéricos, que podem ser números inteiros (como 0, 1 ou 2) ou metade de números inteiros (como 1/2 ou 3/2). Assim, átomos que têm número atômico (número de prótons no núcleo) e peso atômico (número total de prótons e nêutrons) pares, têm rotação nuclear igual a 0 e não podem ser examinados por ressonância magnética. Átomos com peso atômico par e número atômico ímpar têm rotação nuclear igual a 1, 2 ou 3. Átomos com peso

atômico ímpar (ou seja, com número par de prótons, mas número ímpar de nêutrons, ou vice versa) têm rotação nuclear com valores do tipo metade de números inteiros e são os possíveis de serem examinados pela ERM. Um exemplo é o elemento hidrogênio, que existe na natureza na forma de 3 isótopos:  $^1\text{H}$  (próton),  $^2\text{H}$  (deutério) e  $^3\text{H}$  (trítio), todos com um próton, mas com zero, um ou dois nêutrons no núcleo. O isótopo próton é achado em 99,9% de todos os átomos de hidrogênio, o que faz dele a escolha natural para uso em ERM. A ERM que usa o hidrogênio é chamada de ERM de próton, ou ERM  $^1\text{H}$  (Salibi e Brown, 1998).

Uma consequência importante do fenômeno de rotação nuclear é que ele é associado a um campo magnético, e, por isso, apresenta amplitude e orientação específicas. Dessa forma, a rotação de um núcleo pode ser vista como um vetor que tem uma magnitude definida e um eixo de rotação com orientação também definida. É pela manipulação da orientação do eixo da rotação nuclear por um pulso de radiofrequência (RF) que a medida de ressonância magnética acontece (Salibi e Brown, 1998).

Quando uma pessoa é colocada dentro de um campo magnético muito intenso, tais como os achados em aparelhos de ressonância magnética nuclear, núcleos com rotação tipo *half-integer* (por exemplo, o núcleo do próton de hidrogênio) alinham-se ao longo do ímã, com uma pequena maioria deles orientada contra o ímã. É essa pequena maioria que proporciona o potencial para o sinal de ERM. O potencial acontece quando um conversor de ressonância magnética emite um campo magnético poderoso, que oscila numa faixa de radiofrequência (RF), frequência esta que depende linearmente da força do campo magnético. Tal emissão perturba aquela pequena maioria de núcleos de rotação nuclear, que se alinham contra o campo magnético. Nesse momento, os núcleos do tecido em exame

começam a emitir por si uma tênue oscilação de RF, que, por sua vez, é detectada pelo conversor, sendo então amplificada e transferida a um computador. As ondas de radiofrequências emitidas pelos prótons de hidrogênio contidos naquele metabólito são captadas e quantificadas em termos de frequência e de amplitude do sinal. O sinal emitido pelos prótons de hidrogênio depende da identidade do metabólito e do tipo de tecido, ou seja, do número de prótons de hidrogênio contidos na estrutura química daquele metabólito e da concentração local do metabólito no tecido (Mason et al., 2005). Como dito acima, o produto final da ERM é um espectro com dois eixos, um de frequência em partes por milhão (ppm) e um de amplitude de sinal (Figura 3). Núcleos específicos, contidos dentro de um metabólito, dão origem a um pico ou espícula única ou a múltiplos picos ou espículas. A posição do pico é conhecida como *chemical shift*, e sua localização ao longo do eixo de frequência permite a discriminação entre ressonâncias que se originam de diferentes metabólitos. A amplitude do sinal pode ser diretamente quantificada, sendo diretamente relacionada à concentração daquele metabólito. Dessa forma, ao invés de proporcionar uma imagem anatômica do tecido em estudo, a ERM proporciona um espectro, que reflete a composição bioquímica do tecido em estudo (Stanley et al., 2002) (Figura 3).



**Figura 3.** Um exemplo de quantificação de espectro de ERM  $^1\text{H}$

Nessa figura vê-se dois espectros. O espectro modelado (espectro inferior) é sobreposto ao espectro obtido (espectro superior) e os resíduos e as curvas individuais modeladas são mostradas acima. As abreviaturas incluem N-acetil-aspartato (NAA), glutamato (Glu), glutamina (Gln), fosfocreatina mais creatina (PCr+Cr), compostos de colina (GPC+PC), mio-inositol (mio-Ins).

A acurácia e a confiabilidade das medidas obtidas pela ERM dependem de vários fatores, entre eles: i) a força ou intensidade do campo magnético, que aumenta linearmente com a amplitude do sinal de rotação nuclear, melhorando a resolução

espacial e permitindo o exame de volumes menores de tecidos. Isso diminui o grau de contaminação do sinal a partir de tecidos adjacentes ao tecido de interesse contido dentro do voxel (Stanley et al., 2002); ii) o método de localização, que permite a realização da ERM tipo voxel único, utilizando pulsos de RF para localizar o sinal dentro de um volume pequeno de tecido, o qual pode ser definido *a priori*, ou tipo voxels múltiplos, que usa pulsos de RF dentro de uma fatia de tecido uni, bi ou tridimensional (Salibi e Brown, 1998).

Um espectro típico de ERM  $^1\text{H}$ , como o ilustrado na Figura 3, inclui ressonâncias simples de N-acetil-aspartato (NAA), creatina mais fosfocreatina (PCr+Cr) e compostos de colina (ou especificamente, glicerofosfocolina mais fosfocolina, ou GPC+PC). Ressonâncias com espículas múltiplas de glutamato, glutamina, mio-inositol, ácido gama-aminobutírico, N-acetil-aspartilglutamato (NAAG), taurina, glicose, glutatona e scyllo-inositol também estão presentes. As concentrações dos metabólitos podem ser expressas tanto em níveis absolutos (usualmente em mmol/kg), quanto em níveis relativos às concentrações de outros metabólitos (que supostamente têm concentrações teciduais estáveis, como a creatina). Embora a obtenção de níveis relativos seja tecnicamente mais simples, e, por isso, mais amplamente usada, estudos recentes apontam que essa técnica de quantificação traz desvantagens em relação à de obtenção de níveis absolutos (Stanley et al., 2000). Por exemplo, níveis de creatina podem não ser estáveis e diferir entre os grupos examinados (Frey et al., 2007). Assim, mudanças no metabólito “denominador” (ou seja, a referência para a obtenção da razão) podem afetar a razão entre os dois metabólitos. Além disso, mudanças em ambos os metabólitos podem variar de tal forma que deixam a razão final inalterada em relação a um valor de referência normal (Salibi e Brown, 1998). A obtenção de níveis

absolutos de metabólitos contorna tal limitação, e ainda traz a vantagem de permitir a comparação dos resultados com aqueles obtidos por outros estudos de ERM  $^1\text{H}$  ou por outras técnicas (como, por exemplo, concentrações obtidas diretamente em biópsias *in vivo* ou em tecido *postmortem*).

A ressonância em 2,01 ppm consiste predominantemente de N-acetil-aspartato (NAA). O NAA é localizado exclusivamente em neurônios adultos, e, possivelmente, também em oligodendrócitos. O NAA é sintetizado na mitocôndria neuronal pela enzima N-acetil-L-aspartate transferase, que usa o glutamato como fonte de aspartato (Baslow, 2000). Achado em altas concentrações no cérebro humano (8 a 10 mmol/l), é o segundo aminoácido mais abundante no tecido cerebral (Baslow, 1997). Reduções do NAA eram originalmente interpretadas como um sinal de morte ou degeneração celular, mas, recentemente, foi sugerido que reduções do NAA podem indicar também uma produção de energia mitocondrial prejudicada (Stork e Renshaw, 2005).

As ressonâncias de compostos de colina detectáveis em 3,2 ppm são compostas basicamente por metabólitos livres e móveis, que incluem a glicerofosfocolina (GPC), a fosforilcolina (PC), a fosfatidilcolina (Ptd) e a colina livre (Cho) (Miller et al., 1996). Porque a concentração de colina livre é abaixo do limite de detecção, sendo aproximadamente de 1/50 da concentração combinada de GPC and PC, assume-se que os maiores contribuintes desse sinal sejam os dois últimos elementos; por isso, o sinal é denominado GPC+PC (Miller et al., 1991). No tecido cerebral humano normal, as concentrações de GPC+PC são da ordem de 1-2 mM, com aproximadamente 0,6 mM de PC e 1,0 mM de GPC (Pouwels e Frahm, 1998). Os compostos de colina são constituintes da membrana celular. Colina livre e fosfocolina são precursores da membrana, CDP-colina e fosfatidilcolina são componentes da membrana celular,



enquanto glicerofosocolina e colina livre são produtos da degradação celular (Purdon e Rapoport, 1998). Assim, alterações dos níveis de GPC+PC podem indicar uma alteração da síntese e/ou da degradação da membrana celular (Miller et al., 1996). De fato, a GPC+PC está aumentada significativamente nas condições em que há degradação de mielina e/ou proliferação glial, tal como na esclerose múltipla, na gliose reativa ou nos tumores cerebrais (Kato et al., 1998).

A ressonância PCr+Cr representa tanto a creatina fosforilada quanto a desfosforilada, sendo o equilíbrio dessas duas formas determinado por uma demanda celular pelo fosfato de alta energia armazenado na forma de fosfocreatina (PCr) (Glitz et al., 2002). A PCr, sintetizada pela enzima creatinoquinase, serve como reservatório e transportador de energia, e em ambos os casos ajuda os níveis cerebrais de ATP do cérebro a permanecerem constantes (Bessman e Geiger, 1981). Diminuições nos níveis de PCr+Cr podem refletir uma diminuição na produção de PCr ou um estado de hipometabolismo (Kato et al., 1998; Stork e Renshaw, 2005). Concentrações típicas do composto PCr+Cr no tecido cerebral humano normal situam-se entre 6 e 8 mM (Salibi e Brown, 1998) A PCr+Cr é usada frequentemente como sinal de referência interna para quantificação de metabólitos cerebrais. No entanto, uma série de estudos tem mostrado que PCr+Cr, detectado por ERM  $^1\text{H}$ , varia sob o efeito de patologias psiquiátricas, idade, região cerebral e uso de lítio e valproato (Stanley et al., 2002). Por isso, é necessário cautela quando metabólitos são expressos como razão de creatina, o que pressupõe que a concentração de PCr+Cr não muda entre os grupos.

A ressonância em 3,56 ppm é composta predominantemente por mio-inositol (mio-Ins), com pequenas contribuições de inositol-1-fostato, glicina e glicose. No cérebro adulto humano, a concentração de mio-inositol situa-se entre 4-8 mmol/kg

(Govindaraju et al., 2000). O mio-Ins é de particular relevância para o estudo de patologias psiquiátricas, porque é um constituinte do sistema de segundo mensageiro do fosfatidil-inositol, e portanto, participa da resposta de transdução de sinais e na cascata intracelular que permite aos neurônios receber, processar e responder informações (Kim et al., 2005). Anormalidades do mio-Ins também sugerem uma patologia glial, uma vez que o mio-Ins é quase que exclusivamente localizado em células da glia (Coupland et al., 2005). O lítio reduz os níveis cerebrais de inositol ao inibir a enzima inositol monofosfatase, e sua ação terapêutica na depressão e na mania é supostamente devida à depleção de inositol, o que lentifica o ciclo de fosfatidilinositol em sistemas sinápticos superativados (Berridge e Irvine, 1989).

A ressonância na região de 2,92 ppm é usualmente referida como Glx ou Glu+Gln, devido ao fato de que múltiplas ressonâncias, tais como glutamato, glutamina, ácido gama-aminobutírico, homocarnosina, N-acetil-aspartil-glutamato e sinais de macromoléculas e lipídios, se sobrepõem. Sabe-se, no entanto, que o glutamato contribui com cerca de 70% da intensidade do pico (Rothman et al., 1992).

O glutamato é o neurotransmissor mais abundante no cérebro, onde tem função excitatória. Envolvido no fluxo intracelular de  $Ca^{2+}$ , na toxicidade neuronal e em processos de memória e aprendizado, a concentração de glutamato em tecido cerebral humano normal é da ordem de 8 a 13 mmol/kg (Rothman et al., 1992). As concentrações de glutamato e glutamina dependem de um adequado funcionamento do complexo neurônio-glia. Após a liberação de glutamato pelo terminal pré-sináptico, o glutamato em excesso é captado pelas células da glia e é subsequentemente convertido a glutamina pela enzima glutamato sintase. A glutamina é então liberada, captada pelo neurônio e convertida a glutamato pela enzima mitocondrial glutaminase (Magistretti e Pellerin, 1999; Rothman et al., 1999).

Glutamato, glutamina e GABA receberam um interesse renovado nos últimos anos, uma vez que medicamentos antiglutamatérgicos e GABAérgicos podem ser eficazes no tratamento do TAB (Ketter e Wang, 2003).

### 1.6.3 Os estudos de ERM $^1\text{H}$ em pacientes com TAB

Os primeiros autores que descreveram uma diferença de metabólitos no CPFDL de pacientes com TAB em comparação com controles saudáveis foram Winsberg et al. (2000). Eles avaliaram 20 pacientes bipolares adultos e 20 controles saudáveis, pareados por idade e sexo. Cinco pacientes apresentaram diagnóstico ao longo da vida de abuso de substâncias, mas estavam em remissão por, pelo menos, seis meses antes do estudo. Os pacientes apresentaram uma redução bilateral de NAA/PCr+Cr em relação aos controles saudáveis, sugerindo a presença de um possível processo neurodegenerativo no córtex pré-frontal dos pacientes bipolares. Molina et al. (2007) recentemente replicaram esses achados, ainda que em uma amostra de pacientes com longa duração do TAB. Estudos de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL em crianças e adolescentes portadores de TAB também descrevem reduções de NAA (Chang et al., 2003; Sassi et al., 2005; Olvera et al., 2007), sugerindo que uma possível disfunção neuronal já se encontra presente nos estágios precoces do TAB. Reduções de PCr+Cr e de GPC+PC no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares foram também descritas por Frey et al. (2007), sugerindo a existência de uma alteração no metabolismo energético e de fosfolípidos de membrana. Por fim, Michael et al. (2005) relataram que pacientes adultos bipolares em mania apresentam níveis aumentados de Glx em seu CPFDL esquerdo. O resumo dos achados de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL de pacientes com TAB encontra-se na Tabela 3.

**Tabela 3 - Estudos de ERM <sup>1</sup>H do CPFDL de pacientes portadores de TAB**

<i>Autores</i>	<i>Amostra</i>	<i>Parâmetros técnicos</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Comorbidades com transtornos por uso de substâncias</i>	<i>Achados</i>
Winsberg et al., 2000	20 pacientes bipolares adultos 20 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis relativos para PCr+Cr	CPF DL bilateral	Cinco (25%) pacientes com história prévia de abuso de substâncias	↓ NAA/PCr+Cr no CPF DL direito e esquerdo
Michael et al., 2003	8 pacientes bipolares adultos 8 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis absolutos	CPF DL esquerdo	Não	↑ Glu+Gln
Chang et al., 2003	15 pacientes bipolares (crianças e adolescentes) 11 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis relativos para PCr+Cr	CPF DL bilateral	Não	↓ NAA/PCr+Cr no CPF DL direito
Sassi et al., 2005	14 pacientes bipolares (crianças e adolescentes) 18 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis absolutos	CPF DL esquerdo	Um paciente com história prévia de abuso de maconha	↓ NAA
Brambilla et al., 2005	10 pacientes bipolares adultos 32 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis absolutos	CPF DL esquerdo	Não	↔ NAA, PCr+Cr e GPC+PC
Frey et al., 2007	32 pacientes bipolares adultos 32 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis absolutos	CPF DL esquerdo	Oito (25%) com história prévia de abuso/dependência de substâncias	↓ PCr+Cr e GPC+PC

continua

					conclusão
<i>Autores</i>	<i>Amostra</i>	<i>Parâmetros técnicos</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Comorbidades com transtornos por uso de substâncias</i>	<i>Achados</i>
Olvera et al., 2007	35 pacientes bipolares (crianças e adolescentes) 36 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis absolutos	CPFDL esquerdo	Não	↓ NAA
Molina et al., 2007	13 pacientes bipolares adultos 10 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Quantificação de níveis relativos para PCr+Cr	CPFDL bilateral	Não	↓ NAA/PCr+Cr no CPFDL direito

A variabilidade dos resultados acima pode ser explicada por diferenças na composição das amostras (diferenças em fatores tais como idade, proporção de TAB tipo I *versus* tipo II e estados de humor) e pelo uso de medicação. Além disso, a variabilidade também pode dever-se a diferenças nos métodos de aquisição de ERM  $^1\text{H}$ , tais como diferenças na razão sinal/ruído [isto é, na composição química do metabólito, na constante do tempo de relaxamento *spin-rede* (T1) e na constante do tempo de relaxamento *spin-spin* (T2)], bem como diferenças nos métodos de pós-processamento (isto é, no uso de automação total, de manipulação mínima dos dados brutos, de incorporação do conhecimento *a priori* das estruturas e na obtenção de níveis absolutos de metabólitos ao invés de razões para creatina) (Stanley et al., 2000).

#### 1.6.4 Estudos de ERM $^1\text{H}$ em pacientes com alcoolismo

Embora não haja estudos de ERM  $^1\text{H}$  específicos do CPFDL de pacientes alcoolistas, uma série de estudos do lobo frontal revela diminuições de NAA e GPC+PC, principalmente na substância branca do lobo frontal de pacientes com alcoolismo (Bendszuz et al., 2001; Parks et al., 2002; Ende et al., 2005; Bartsch et al., 2007). Bendszuz et al (2001) relataram uma diminuição de NAA/PCr+Cr e de GPC+PC/PCr+Cr no lobo frontal medial bilateral e no cerebelo de pacientes alcoolistas, após um a três dias em abstinência, em relação a controles saudáveis. Aumentos de níveis de mio-Ins na substância cinzenta do giro do cíngulo anterior e do tálamo foram descritos numa pequena amostra de pacientes dependentes de álcool recentemente desintoxicados em relação a pacientes alcoolistas em abstinência por mais de um ano e a controles saudáveis (Schweinsburg et al., 2000). Reduções nos níveis de NAA na substância branca dos lobos frontais e aumento nos níveis de GPC+PC, PCr+Cr e mio-Ins na substância cinzenta do lobo parietal foram descritas em pacientes dependentes de álcool em relação a indivíduos com uso leve de álcool (Meyerhoff et al., 2004). Também foram descritas reduções nos níveis de NAA e GPC+PC no cerebelo de pacientes alcoolistas, após três a cinco dias de abstinência, em relação a controles (Parks et al., 2002).

Tais reduções são invariavelmente associadas ao efeito neurotóxico do etanol sobre os neurônios e sobre a membrana celular. De fato, após períodos variáveis de abstinência, existe uma recuperação parcial ou total dessas reduções. Achados dos principais estudos de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes com alcoolismo sem outros transtornos psiquiátricos do Eixo I, incluindo efeitos de abstinência do álcool sobre os níveis dos metabólitos, estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4 - Estudos de ERM <sup>1</sup>H de pacientes alcoolistas: efeitos do diagnóstico de alcoolismo e de abstinência**

<i>Autores</i>	<i>Amostra</i>	<i>Parâmetros técnicos</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Achados em relação a controles saudáveis</i>	<i>Efeitos de abstinência</i>
Seitz et al., 1999	11 pacientes dependentes de álcool, avaliados 3 a 6 dias após abstinência 10 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto e TE longo Voxel único Quantificação de níveis relativos para PCr+Cr	Cerebelo	↓ NAA/PCr+Cr e GPC+PC/P Cr+Cr ↔ mio- Ins/PCr+Cr e Glu+Gln/PCr+Cr	Não avaliados
Schweinsburg et al., 2000	4 pacientes dependentes de álcool após desintoxicação 5 pacientes dependentes de álcool em abstinência por cerca de 1,7 anos 5 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Voxel único Quantificação de níveis absolutos	Giro do cíngulo anterior Centro semioval anterior Tálamo	↑ mio-Ins no giro do cíngulo anterior e no tálamo	↔ NAA, PCr+Cr, GPC+PC e mio-Ins entre o grupo de alcoolistas abstinentes e os demais grupos
Schweinsburg et al., 2001	37 pacientes dependentes de álcool (em abstinência por cerca de 27 dias) 15 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Voxels múltiplos Quantificação de níveis absolutos de metabólitos	Substância brancafrontal e parietal	↓ NAA na substância branca frontal ↔ NAA na substância branca parietal ↑ mio-Ins em ambas regiões	Não avaliados

continua

continuação

<i>Autores</i>	<i>Amostra</i>	<i>Parâmetros técnicos</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Achados em relação a controles saudáveis</i>	<i>Efeitos de abstinência</i>
Bendszus et al., 2001	17 pacientes dependentes de álcool, avaliados após desintoxicação e 36-39 dias de abstinência  12 controles saudáveis	1,5 Tesla TE longo Voxel único Quantificação de níveis relativos a PCr+Cr	Lobo frontal medial  Cerebelo	↓ NAA/PCr+Cr em lobo frontal e cerebelo e ↓ GPC+PC/PCr+Cr no cerebelo logo após desintoxicação	Após 36-39 dias de abstinência: ↑ NAA/PCr+Cr e GPC+PC/PCr+Cr em lobo frontal e cerebelo  ↔ em relação aos controles
O'Neill et al., 2001	8 pacientes em uso intenso atual de álcool (4 dependentes, 4 abusadores)  12 pacientes dependentes de álcool, em abstinência por cerca de 128 semanas	1,5 Tesla TE longo Voxels múltiplos Quantificação absoluta de níveis de metabólitos	Substâncias cinzenta e branca dos lobos frontais, parietais, temporais, cerebelo e tronco cerebral	↓ NAA em substância cinzenta do lobo frontal, parietal, temporais e cerebelo nos pacientes em uso intenso atual de álcool	↔ em níveis de NAA, PCr+Cr, GPC+PC entre pacientes alcoolistas bebendo ativamente e em abstinência
Parks et al., 2002	31 pacientes dependentes de álcool (avaliados imediatamente após 3 semanas e 3 meses de abstinência)  12 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Voxel único Quantificação de níveis absolutos de metabólitos	Substância branca do lobo frontal  Verme cerebelar	↓ NAA e GPC+PC no cerebelo  ↔ NAA, GPC+PC, PCr+Cr e mio-Ins na substância branca do lobo frontal	11 abstinentes após 3 meses:  ↑ NAA e persistência de ↓ GPC+PC no cerebelo

continua



continuação

<i>Autores</i>	<i>Amostra</i>	<i>Parâmetros técnicos</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Achados em relação a controles saudáveis</i>	<i>Efeitos de abstinência</i>
Meyerhoff et al., 2004	46 bebedores pesados 52 bebedores leves	1,5 Tesla TE curto Voxels múltiplos Quantificação de níveis absolutos	Substâncias cinzenta e branca dos lobos cerebrais maiores, núcleos subcorticais, tronco cerebral e verme cerebelar	↓ NAA na substância branca frontal ↓ PCr+Cr na substância cinzenta parietal**	Não avaliado
Ende et al., 2005	33 pacientes dependentes de álcool (avaliados imediatamente após 3 meses e 6 meses de abstinência) 30 controles saudáveis	1,5 Tesla ET longo Voxels múltiplos Quantificação de níveis relativos de metabólitos	Substância branca do lobo frontal Substância cinzenta do CPFDL Giro frontal superior Verme cerebelar Giro dentado Córtex cerebelar	↓ NAA* e GPC+PC na substância branca do lobo frontal, no córtex e no verme cerebelar	14 abstinentes após 3 meses: ↑ GPC+PC em todas as regiões 11 abstinentes após 6 meses: ↔ NAA, PCr+Cr, GPC+PC comparados a controles
Mason et al., 2006	12 pacientes dependentes de álcool (avaliados 1 semana e 1 mês após abstinência) 8 controles saudáveis	2,1 Tesla TE curto Voxel único Quantificação de níveis absolutos de metabólitos	Lobo occipital	↔ NAA, PCr+Cr, GPC+PC, Glu+Gln e GABA	Após 1 mês de abstinência: ↔ NAA, PCr+Cr, GPC+PC, Glu+Gln e GABA

continua

					conclusão
<i>Autores</i>	<i>Amostra</i>	<i>Parâmetros técnicos</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Achados em relação a controles saudáveis</i>	<i>Efeitos de abstinência</i>
Bartsch et al., 2007	24 pacientes dependentes de álcool (avaliados após desintoxicação e após 6-7 semanas de abstinência) 10 controles saudáveis	1,5 Tesla TE longo Voxel único Quantificação de níveis absolutos de metabólitos	Lobo frontal mesial Cerebelo	↑ NAA frontomesial ↓ GPC+PC no cerebelo	Em 15 pacientes, após 6-7 semanas em abstinência: ↔ em metabólitos
Lee et al., 2007	13 pacientes dependentes de álcool após 2 semanas de abstinência 18 controles saudáveis	1,5 Tesla TE curto Voxel único Quantificação absoluta e relativa	Giro do cíngulo anterior Ínsula	↑ Glu+Gln ↓ PCr+Cr e GPC+PC	Não avaliado

Conforme exposto nas seções anteriores, a despeito da alta prevalência da comorbidade entre TAB e alcoolismo, do grave e negativo impacto que a presença de alcoolismo traz sobre o curso e prognóstico do TAB e do razoável volume de literatura que empregou ERM  $^1\text{H}$  para investigar a fisiopatologia de cada um desses transtornos, não temos conhecimento de nenhum estudo de ERM  $^1\text{H}$  publicado que tenha investigado o perfil neuroquímico do córtex pré-frontal de pacientes com TAB comórbido com alcoolismo. Conforme proposto na primeira seção desta tese, tal estudo ajudaria a caracterizar o perfil neuroquímico de pacientes bipolares alcoolistas e potencialmente ajudaria a planejar melhores estratégias de prevenção e tratamento para essa prevalente e grave condição clínica no TAB.

## **2 OBJETIVOS**

---

## **Geral**

Avaliar o perfil bioquímico do CPFDL esquerdo de pacientes portadores de TAB comórbido com abuso ou dependência de álcool através do uso de ERM <sup>1</sup>H.

## **Específicos**

- i. Medir e comparar os níveis de metabólitos cerebrais NAA, PCr+Cr, GPC+PC, mio-Ins, Glu+Gln e glutamato (em) do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares com e sem diagnóstico prévio de abuso ou dependência de álcool, e também de controles saudáveis.
- ii. Dentro do grupo de pacientes portadores de TAB, investigar quais as variáveis demográficas, clínicas e neuroquímicas associadas à presença do alcoolismo.
- iii. Dentro do grupo de pacientes portadores de TAB comórbido com alcoolismo, investigar quais as correlações entre as variáveis de exposição crônica ao uso do álcool e os níveis de metabólitos detectados pela ERM <sup>1</sup>H.

### **3 HIPÓTESES**

---

1. Pacientes portadores de TAB comórbido com alcoolismo, em comparação com pacientes portadores de TAB não-alcoolistas e com controles saudáveis, apresentam:
  - i. Níveis menores de NAA e GPC+PC no CPFDL esquerdo.
  - ii. Níveis maiores de Glu+Gln no CPFDL esquerdo.
  
2. Nos pacientes portadores de TAB comórbido com alcoolismo, as alterações neuroquímicas do CPFDL esquerdo, ou seja, níveis de NAA, GPC+PC e Glu+Gln estarão correlacionadas a medidas de exposição crônica ao uso de álcool, como idade de início do alcoolismo, tempo de duração do uso intenso do álcool e tempo de abstinência do alcoolismo. Essa será uma análise exploratória, e não é possível prever a direção dessa correlação *a priori*.

## **4 MÉTODOS**

---

Este projeto foi desenvolvido na Divisão de Transtornos de Humor e Ansiedade do Departamento de Psiquiatria do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas, em San Antonio, Texas, EUA. A execução do projeto, que se deu de 2004 a 2006, foi supervisionada pelo Dr. Jair C. Soares. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde daquela universidade nos EUA e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq-HC-FMUSP). Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado, após terem todos os procedimentos do estudo explicados pelo pesquisador executante. Esses procedimentos foram executados de acordo com a Declaração de Helsinki (World Medical Association, 2008).

O autor coordenou a seleção de participantes e a coleta de dados para o projeto. Realizou entrevistas de triagens por telefone, discutiu diagnósticos em sessões de supervisão diagnóstica, realizou as entrevistas psiquiátricas e os exames físicos e checkou os exames laboratoriais de mais da metade dos participantes do estudo, além de ter orientado e supervisionado outros membros da equipe que participaram da coleta de dados. O autor desta tese também acompanhou os participantes do estudo durante o exame de ERM  $^1\text{H}$ ; auxiliou o técnico de laboratório no uso do programa de computador LC Model para obtenção das concentrações dos metabólitos cerebrais e na checagem de qualidade dos dados; organizou o banco de dados e processou a análise estatística.



## 4.1 Casuística

Todos os pacientes e controles saudáveis eram residentes da área metropolitana de San Antonio, Texas ou das cidades vizinhas. Os participantes foram selecionados por meio de anúncios na mídia local e/ou de folhetos distribuídos no centro médico.

### 4.1.1 Critérios de inclusão

#### 4.1.1.1 Para pacientes bipolares

- i. Diagnóstico de TAB tipo I ou II, de acordo com critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-IV, do inglês *Diagnostic Statistical Manual*, IVth Edition)
- ii. Idade maior que dezoito anos
- iii. Em uso de qualquer medicação psicotrópica
- iv. Em qualquer estado de humor

#### 4.1.1.2 Para pacientes bipolares alcoolistas:

- v. Diagnóstico na vida de abuso ou dependência de álcool, em remissão por, no mínimo, seis meses

#### 4.1.1.3 Para pacientes bipolares não-alcoolistas:

- vi. Ausência de diagnóstico na vida de abuso ou dependência de álcool ou de qualquer outra substância

#### 4.1.1.4 Para controles saudáveis:

- i. Idade maior que dezoito anos
- ii. Ausência de diagnóstico na vida de qualquer transtorno psiquiátrico de Eixo I pelo DSM-IV
- iii. Ausência de qualquer transtorno psiquiátrico de Eixo I pelo DSM-IV em parentes de primeiro grau

#### 4.1.2 Critérios de exclusão

##### 4.1.2.1 Para pacientes bipolares:

- vii. Presença de qualquer transtorno psiquiátrico maior além do TAB (como transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, outros transtornos psicóticos, transtorno depressivo maior, transtornos alimentares), com exceção de transtornos de ansiedade

##### 4.1.2.2 Para todos os participantes:

- i. Presença de condições clínicas graves ou descompensadas (hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, doença hepática em atividade, doença renal avançada ou descompensada).
- ii. Presença de doenças neurológicas (incluindo epilepsia, acidente vascular cerebral, dislexia, trauma crânio-encefálico prévio com perda de consciência).
- iii. Presença de álcool ou drogas em exame toxicológico de urina.
- iv. Gravidez.
- v. Presença de objetos metálicos flutuantes no corpo e próximos a órgãos nobres e/ou de marcapassos cardíacos.

### 4.1.3 Instrumentos de avaliação psiquiátrica

As entrevistas foram conduzidas por psiquiatras treinados na utilização de instrumentos psiquiátricos de pesquisa. Esse treinamento consistiu no estudo e discussão dos instrumentos; na apresentação de entrevistas reais ou de vídeos com pacientes, com posterior realização e discussão de diagnósticos e escores de sintomas; e na condução conjunta de entrevistas pelo entrevistador treinador e pelos entrevistadores em treinamento, até que estes fossem considerados aptos a realizar as entrevistas sozinhos. As entrevistas psiquiátricas para diagnóstico foram todas apresentadas e discutidas em reuniões semanais de consenso diagnóstico, sob a coordenação e supervisão do Prof. Dr. Jair C. Soares.

Os instrumentos de avaliação psiquiátrica utilizados nesta pesquisa foram:

- i. Entrevista Clínica Estruturada para Diagnósticos do DSM-IV (SCID, do inglês *Structured Clinical Interview for Diagnosis, DSM-IV*), versões para pacientes e não-pacientes (First et al., 1995). Esta é uma entrevista semi-estruturada para a obtenção de diagnósticos psiquiátricos na vida e atual (últimos 30 dias) de transtornos do Eixo I, de acordo com critérios do DSM-IV.
- ii. Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS, do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*) (Hamilton, 1976), utilizada para a avaliação de presença e intensidade de sintomas depressivos nos últimos sete dias. Esta entrevista foi usada para obter escores de sintomas depressivos, com o intuito de realizar análises exploratórias de correlações entre níveis dos metabólitos cerebrais e estados de humor atual dos pacientes.

- iii. Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS, do inglês *Young Mania Rating Scale*) (Young et al., 1978), utilizada para a avaliação de presença e intensidade de sintomas maníacos nos últimos sete dias. Esta entrevista foi usada para obter escores de sintomas maníacos, com o intuito de realizar análises exploratórias de correlações entre níveis dos metabólitos cerebrais e estados de humor atual dos pacientes.
- iv. Formulário de Histórico de Uso de Medicação Psiquiátrica, uma entrevista não-estruturada que avalia o uso, ao longo da vida, das principais classes de medicações psiquiátricas, como antidepressivos, antipsicóticos típicos e atípicos, estabilizadores de humor e benzodiazepínicos (Apêndice I). Esta entrevista foi usada para obter informações sobre a distribuição de uso de medicamentos psiquiátricos no momento da participação no estudo.

Informações sobre o curso e gravidade do alcoolismo (tais como idade de início do uso intenso de álcool, duração do uso intenso de álcool e tempo em remissão do alcoolismo) foram avaliadas através do módulo de transtornos por uso de álcool do SCID.

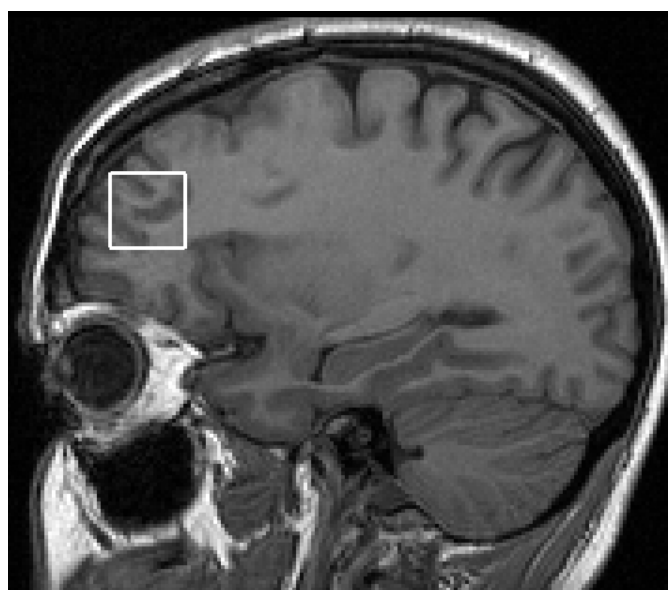
#### **4.1.4 Instrumentos de avaliação de neuroimagem**

##### **4.1.4.1 Aquisição de exame de ERM <sup>1</sup>H**

O estudo de espectroscopia de <sup>1</sup>H in vivo foi conduzido num aparelho de ressonância magnética Phillips Gyroscan Intera 1,5 Tesla, localizado no Hospital dos Veteranos (*Veterans Affairs Hospital*), Divisão Audie Murphy, em San Antonio,

Texas, EUA. Antes de a aquisição começar, a cabeça do participante era confortavelmente posicionada na bobina de quadratura de radiofrequência (RF) projetada para exame de crânio, com almofada macia de isopor para evitar movimentos. Tampões de ouvido para reduzir barulho eram fornecidos.

Em primeiro lugar, imagens localizadoras T<sub>1</sub>-ponderadas eram obtidas nos cortes axial, sagital e coronal para verificar o posicionamento do paciente e para determinar a localização do voxel. A seguir, um voxel de 2 x 2 x 2 cm (8 cm<sup>3</sup>) era posicionado no CPFDL do hemisfério esquerdo, (Figura 4), usando o sulco frontal superior, a fissura lateral e o joelho do corpo caloso como referências anatômicas (Jackson e Duncan, 1996). Todos os dados de espectroscopia foram adquiridos com uma sequência tipo PRESS (do inglês *point-resolved spectroscopy sequence*), em plano axial, com tempo de eco (TE) = 30 milissegundos, tempo de repetição (TR) = 3,0 segundos, largura de banda = 2 kiloHertz e resolução espectral de 4.096 pontos. Espectro não-suprimido de água também foi adquirido na mesma localização para a quantificação absoluta de metabólitos em unidades de mmol/kg de peso úmido (Stanley et al., 1995).



**Figura 4.** Imagem de ressonância magnética em corte sagital de cérebro mostrando a localização do voxel de 8 cm<sup>3</sup> no CPFDL esquerdo

#### 4.1.4.2 Pós-processamento da ERM $^1\text{H}$

NAA, PCr+Cr, GPC+PC, mio-Ins, Glu+Gln, glutamato, bem como glutamina, N-acetil-aspartilglutamato (NAAG), taurina, alanina, aspartato, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicose e ressonâncias de lipídios e de macromoléculas (SEEGER et al., 2003) foram quantificadas por meio do programa de computador Linear Combination Model (LC Model), uma rotina de ajuste das áreas sob cada pico ou espícula do espectro independente do operador (Provencher, 1993). O LC Model permite a incorporação do conhecimento *a priori* das estruturas de múltiplas espículas, incluindo sinais de macromoléculas e lipídios, o que é eficaz para se quantificar com acurácia dados de ERM  $^1\text{H}$  com TE curto em campo magnético de 1,5 Tesla (de Graaf et al., 1990; Stanley et al., 1995; Bartha et al., 2000). Somente os metabólitos com um nível razoável de confiança de adequação [isto é, os metabólitos com um valor médio global de *Cramer-Rao Lower Bound* (CRLB) menor que 20%] foram incluídos nas análises. Esses metabólitos foram o NAA, GPC+PC, PCr+Cr, mio-Ins, Glu+Gln e glutamato.

As medidas dos metabólitos cerebrais não foram corrigidas para o conteúdo de substância cinzenta dentro do voxel.

#### 4.1.5 Análise estatística

Inicialmente, pressupostos de normalidade dos dados foram verificados, utilizando-se o teste de Kolgomorov-Smirnof. A seguir, o teste exato de qui-quadrado para variáveis categóricas e os testes de Mann-Whitney ou de análise de variância para variáveis contínuas foram usados para comparar os grupos de pacientes bipolares e o

grupo de controles saudáveis com respeito às variáveis clínicas e demográficas. Teste de análise de co-variância (ANCOVA), com idade e gênero como co-variáveis, foram utilizados para estudar as diferenças nos metabólitos cerebrais entre os grupos de bipolares alcoolistas, bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis. O teste de ANCOVA também foi utilizado numa análise *post hoc* para comparar os níveis de metabólitos cerebrais entre subgrupos de pacientes bipolares alcoolistas (abuso *versus* dependência). Comparações aos pares foram usadas para comparar os níveis de metabólitos cerebrais entre pares de grupos (isto é, entre pacientes bipolares alcoolistas e pacientes bipolares não-alcoolistas, entre pacientes bipolares alcoolistas e controles saudáveis, entre pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis). Testes de correlações bivariadas de Spearman foram utilizados para investigar as associações entre os metabólitos cerebrais e as características clínicas do TAB e do alcoolismo dentro do grupo bipolar alcoolista. Todas as médias e desvios padrões (D.P.) descritos são os valores não ajustados. O nível de significância foi estabelecido em 5%. Correção de Bonferroni para múltiplas comparações foi utilizada nas comparações aos pares de níveis de metabólitos entre os grupos de pacientes bipolares alcoolistas e não-alcoolistas e controles saudáveis. O programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, Inc., Chicago, IL) versão 12,0 foi usado para fazer todas as análises.

## **5 RESULTADOS**

---



## 5.1 Características demográficas e clínicas da amostra

A amostra incluiu 23 pacientes bipolares alcoolistas (idade média  $\pm$  D.P.:  $38,7 \pm 11,3$  anos; sexo masculino: 26,1%), 27 pacientes bipolares não-alcoolistas (idade média  $\pm$  D.P.:  $40,0 \pm 12,3$  anos; sexo masculino: 18,5%), e 57 controles saudáveis (idade média  $\pm$  D.P.:  $38,2 \pm 12,3$  anos; sexo masculino: 26,3%). Os três grupos foram homogêneos em relação à idade [ANOVA,  $F_{(2,117)} = 1,0$ ,  $p = 0,38$ ] e ao gênero (teste de  $X^2$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,47$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5 - Características demográficas dos grupos de pacientes bipolares e de controles saudáveis**

<i>Características</i>	<i>Pacientes bipolares alcoolistas (n = 23)</i>	<i>Pacientes bipolares não-alcoolistas (n = 27)</i>	<i>Controles saudáveis (n = 57)</i>	<i>Valor p</i>
Idade, em anos (média $\pm$ D.P.)	$38,7 \pm 11,3$	$40,0 \pm 12,3$	$38,2 \pm 12,3$	0,82
Gênero: homens (%)	6 (26,1)	5 (18,5)	15 (26,3)	0,72
Etnia (%)				0,61
Afro-americanos	2 (8,7)	1 (3,7)	1 (1,8)	
Hispânicos	9 (39,1)	8 (29,6)	27 (47,4)	
Caucasianos	12 (52,2)	17 (63,0)	26 (45,6)	
Asiáticos	0	1 (3,7)	3 (5,3)	

Ambos os grupos de pacientes bipolares alcoolistas e não-alcoolistas eram constituídos predominantemente por pacientes do sexo feminino e por portadores de TAB tipo I. O estado de humor do grupo bipolar alcoolista, no momento da participação no estudo, era predominantemente depressivo, seguido por pacientes em eutimia; uma menor porcentagem de pacientes estava em estado maníaco, hipomaníaco ou misto. No grupo bipolar não-alcoolista, houve igual proporção entre participantes em eutimia e em depressão maior, e também uma menor participação de sujeitos em mania, hipomania ou estado misto. Essas diferenças na distribuição de frequência de estado atual de humor não foram estatisticamente significativas ( $p = 0,5$ ) (Tabela 6). Do mesmo modo, as médias e D.P.s dos escores de intensidade de sintomas depressivos e maníacos não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos de pacientes ( $p = 0,32$  e  $p = 0,1$ , respectivamente).

Nenhum dos pacientes que participaram do estudo apresentou episódios com sintomas psicóticos no momento da sua participação. No entanto, o grupo de pacientes bipolares alcoolistas apresentou uma maior ocorrência prévia de sintomas psicóticos associados a episódios depressivos e maníacos do que os pacientes bipolares não-alcoolistas ( $p = 0,02$ ).

O grupo de pacientes bipolares apresentou uma idade de início do TAB discretamente menor do que o grupo de pacientes bipolares não-alcoolistas, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p = 0,23$ ).

Características clínicas dos grupos bipolares estão detalhadas na Tabela 6.

**Tabela 6 - Características clínicas dos grupos de pacientes bipolares**

<i>Características</i>	<i>Pacientes bipolares alcoolistas (n = 23)</i>	<i>Pacientes bipolares não- alcoolistas (n = 27)</i>	<i>Valor p</i>
TAB tipo I (%)	19 (82,6)	19 (70,4)	0,35
Idade de início do TAB, em anos (média ± D.P.)	16,4 ± 6,8	19,1 ± 8,4	0,23
Duração do TAB, em anos (média ± D.P.)	22,2 ± 13,3	19,3 ± 12,7	0,44
Pontuação na HDRS (média ± D.P.)	15,2 ± 9,7	12,7 ± 7,7	0,32
Pontuação na YMRS (média ± D.P.)	4,9 ± 5,5	9,6 ± 9,1	0,10
Estado de humor atual (%)			0,5
Eutímico	9 (39,1)	10 (37)	
Episódio depressivo maior	11 (47,8)	10 (37)	
Episódio maníaco, misto ou hipomaníaco	3 (13)	7 (25,9)	
Ocorrência prévia de sintomas psicóticos (%)	9 (40,9)	3 (11,5)	0,02
Ocorrência de hospitalizações prévias (%)	17 (73,9)	21 (77,8)	0,76
Número de hospitalizações prévias (média ± D.P.)	3,1 ± 2,1	2,5 ± 2,0	0,35
Idade na primeira hospitalização (média ± D.P.)	26,6 ± 12,2	28,5 ± 11,3	0,45
Presença de transtornos de humor em parentes de primeiro grau	16 (69,6)	16 (59,3)	0,45

Doze pacientes bipolares alcoolistas apresentaram transtorno adicional por uso de drogas, sendo os transtornos por uso de maconha e cocaína os mais comuns. Todos os pacientes estavam em remissão do transtorno por uso dessas substâncias por pelo menos seis meses. As comorbidades com transtornos de ansiedade e transtornos por uso de outras substâncias estão especificadas na Tabela 7.

**Tabela 7 - Comorbidades com transtornos de ansiedade e transtornos por uso de substâncias nos grupos de pacientes bipolares**

<i>Características</i>	<i>Pacientes bipolares alcoolistas (n = 23)</i>	<i>Pacientes bipolares não- alcoolistas (n = 27)</i>	<i>Valor p</i>
Comorbidade com transtornos de ansiedade (%)	14 (60,9)	16 (59,3)	0,91
Transtorno de pânico	4 (17,4)	8 (29,6)	0,35
Agorafobia sem transtorno de pânico	2 (8,7)	0	0,2
Transtorno de ansiedade social	6 (26,1)	5 (18,5)	0,73
Fobia específica	2 (8,7)	1 (3,7)	0,59
Transtorno de ansiedade generalizada	1 (4,3)	7 (25,9)	0,06
Transtorno obsessivo compulsivo	3 (13)	1 (3,7)	0,32
Transtorno do estresse pós-traumático	2 (8,7)	5 (8,7)	0,43
Comorbidades com transtornos por uso de outras substâncias (%)	12 (52)	0	< 0,001
Maconha	6 (26,1)	0	
Cocaína	6 (26,1)	0	
Estimulantes	2 (8,7)	0	
Opióides	1 (4,3)	0	

Com exceção dos antipsicóticos atípicos, a distribuição por classe de medicações psiquiátricas de uso atual, nos dois grupos de pacientes bipolares, foi em sua maior parte similar. Mais pacientes bipolares alcoolistas estavam em uso dessa classe de medicação do que pacientes bipolares não-alcoolistas ( $p = 0,03$ ). A distribuição por classes específicas de medicações em ambos os grupos está mostrada na Tabela 8.

**Tabela 8 - Uso atual de medicações psiquiátricas nos grupos de pacientes bipolares (distribuição por classes)**

<i>Características</i>	<i>Pacientes bipolares alcoolistas</i> ( <i>n</i> = 23)	<i>Pacientes bipolares não-alcoolistas</i> ( <i>n</i> = 27)	<i>Valor p</i>
Número de pacientes em uso de: (%)			
Carbonato de lítio	4 (17,4)	6 (22,2)	0,73
Anticonvulsivantes	12 (52,2)	13 (48,1)	0,77
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	9 (39,1)	8 (29,6)	0,48
Antipsicóticos atípicos	13 (56,5)	7 (25,9)	0,03
Estimulantes	1 (4,3)	1 (3,7)	1,0
Outros antidepressivos	4 (17,4)	9 (33,3)	0,33
Benzodiazepínicos	11 (47,8)	11 (40,7)	0,62

## 5.2 Dados de ERM $^1\text{H}$

### 5.2.1 Medidas de qualidade da ERM $^1\text{H}$

As médias  $\pm$  D.P. da razão sinal-ruído dos grupos bipolar alcoolista, bipolar não-alcoolista e controles saudáveis, estimados pelo LC Model, foram  $18,1 \pm 4,1$  versus  $18,0 \pm 4,6$  versus  $19,2 \pm 4,4$ , respectivamente. A média  $\pm$  D.P. da *full-width-half-maximum* (FWHM) do pico de NAA para os mesmos grupos foram de  $0,048 \pm 0,011$  versus  $0,047 \pm 0,011$  versus  $0,045 \pm 0,009$ , respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores de média  $\pm$  D.P. de CRLB para NAA, GPC+PC, PCr+Cr, mio-Ino, Glu+Gln e glutamato entre os três grupos, como pode ser visto na Tabela 9.

**Tabela 9 - Medidas de qualidade dos dados espectroscópicos dos grupos bipolares e do grupo de controles saudáveis**

<i>Medidas</i>	<i>Pacientes bipolares alcoolistas (n = 23)</i>	<i>Pacientes bipolares não-alcoolistas (n = 27)</i>	<i>Controles saudáveis (n = 57)</i>	<i>F (df)</i>	<i>Valor p</i>
Razão sinal/ruído	18,2 ± 4,1	18,0 ± 4,6	19,4 ± 4,2	1,2 (2,104)	0,24
FWMH	0,048 ± 0,011	0,048 ± 0,011	0,044 ± 0,001	1,4 (2,104)	0,3
Valor de CRLB (nível de confiança de adequação)					
N-acetil aspartato (NAA)	5,3 ± 1,0	5,26 ± 1,3	5,1 ± 1,1	0,4 (2,104)	0,65
Fosfocreatina mais creatina (PCr+Cr)	5,0 ± 0,9	4,7 ± 0,9	4,9 ± 0,9	0,76 (2,104)	0,47
Compostos de colina (GPC+PC)	6,0 ± 1,2	5,9 ± 1,1	6,0 ± 1,0	0,1 (2,104)	0,93
Mio-inositol (mio-Ins)	7,2 ± 2,8	7,0 ± 1,9	6,7 ± 1,8	0,6 (2,104)	0,55
Glutamato mais glutamina (Glu+Gln)	13,1 ± 3,2	12,8 ± 2,5	13,1 ± 3,2	0,42 (2,104)	0,66
Glutamato	13,8 ± 3,0	12,8 ± 2,5	12,7 ± 2,7	1,5 (2,104)	0,23

### 5.3 Comparações entre níveis de metabólitos do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas, pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis

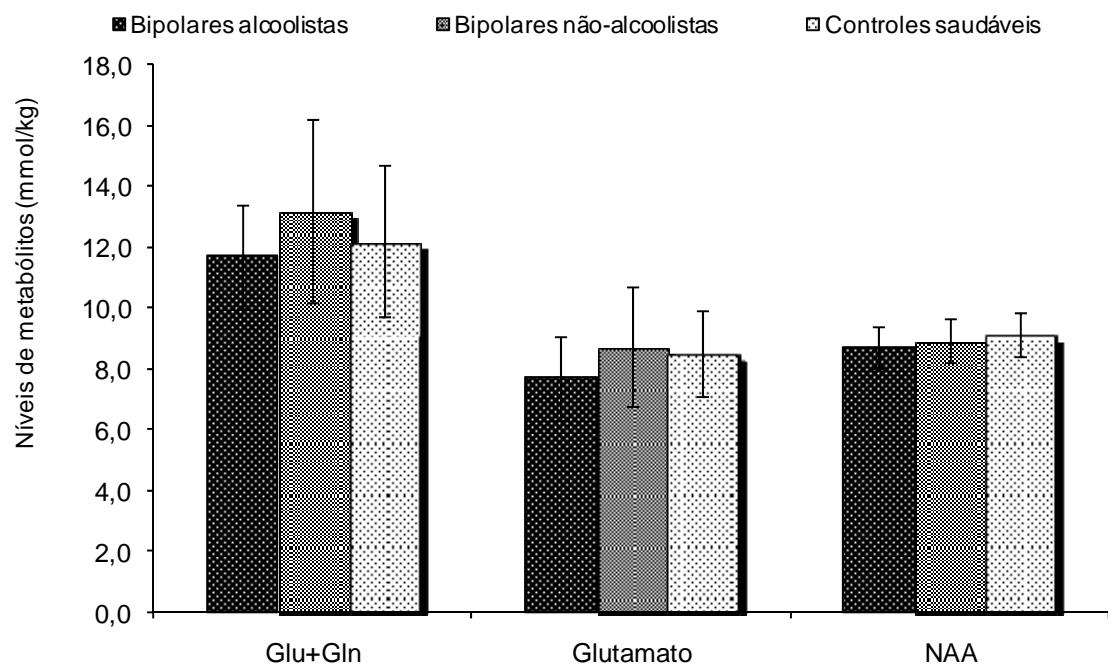
Pacientes bipolares alcoolistas apresentaram níveis médios menores de Glu+Gln no CPFDL esquerdo do que pacientes bipolares não-alcoolistas e do que controles saudáveis, mas a diferença foi limítrofe ao limiar de significância estatística [ $F_{(2,102)} = 3,1$ ,  $p = 0,051$ ] (Figura 5). Comparações aos pares mostraram que a diferença nos níveis de Glu+Gln entre pacientes bipolares alcoolistas e pacientes bipolares não-alcoolistas ( $11,7 \pm 1,7$  mmol/kg *versus*  $13,2 \pm 3,0$  mmol/kg) foi novamente limítrofe ao limiar de significância ( $p = 0,06$ ). A diferença nos níveis de Glu+Gln entre pacientes bipolares alcoolistas e controles saudáveis ( $12,2 \pm 2,5$  mmol/kg) não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,4$ , sem correção).

Para o glutamato, as médias dos grupos foram significativamente diferentes [ $F_{(2,102)} = 3,8$ ,  $p = 0,03$ ]. Comparações aos pares mostraram que a diferença entre pacientes bipolares alcoolistas e bipolares não-alcoolistas foi estatisticamente significativa após correção de Bonferroni ( $7,70 \pm 1,37$  mmol/kg *versus*  $8,73 \pm 1,97$  mmol/kg;  $p = 0,03$ ). A diferença nos níveis de glutamato entre pacientes bipolares alcoolistas e controles saudáveis ( $8,50 \pm 1,39$  mmol/kg) não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,1$ ) (Figura 5).

A diferença nos níveis de NAA entre os três grupos não foi estatisticamente significativa, apesar de se aproximar do nível de significância estatística [ $F_{(2,102)} = 2,9$ ,  $p = 0,06$ ]. Pacientes bipolares alcoolistas apresentaram os níveis mais baixos de NAA ( $8,7 \pm 0,7$  mmol/kg), pacientes bipolares não-alcoolistas apresentaram níveis intermediários ( $8,9 \pm 0,72$  mmol/kg) e controles saudáveis



apresentaram os níveis mais altos de NAA ( $9,12 \pm 0,74$  mmol/kg). A diferença nos níveis de NAA entre pacientes bipolares alcoolistas e não-alcoolistas não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,2$ ). A diferença nos níveis de NAA entre pacientes bipolares alcoolistas e controles saudáveis aproximou-se do limiar de significância estatística após correção de Bonferroni ( $p = 0,06$ ) (Figura 5).



**Figura 5.** Níveis de Glu+Glu, glutamato e NAA no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas ( $n = 23$ ), pacientes bipolares não-alcoolistas ( $n = 27$ ) e controles saudáveis ( $n = 57$ )

**Diferenças entre médias:**

$Glu+Gln = F_{(2,102)} = 3,1, p = 0,051$

$Glu = F_{(2,102)} = 3,8, p = 0,03$

$NAA = F_{(2,102)} = 2,9, p = 0,06$

**Comparações aos pares após correção de Bonferroni:**

*Pacientes bipolares alcoolistas versus pacientes bipolares não-alcoolistas:*

$Glu+Gln: p = 0,06$   $Glu: p = 0,03$

$NAA: p = 0,67$

*Pacientes bipolares alcoolistas versus controles saudáveis:*

$Glu+Gln: p = 0,78$

$Glu: p = 0,1$

$NAA: p = 0,06$

Não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de GPC+PC, PCr+Cr e mio-Ins entre os três grupos. Detalhes de médias, D.P. e estatísticas das comparações são encontrados na Tabela 10.

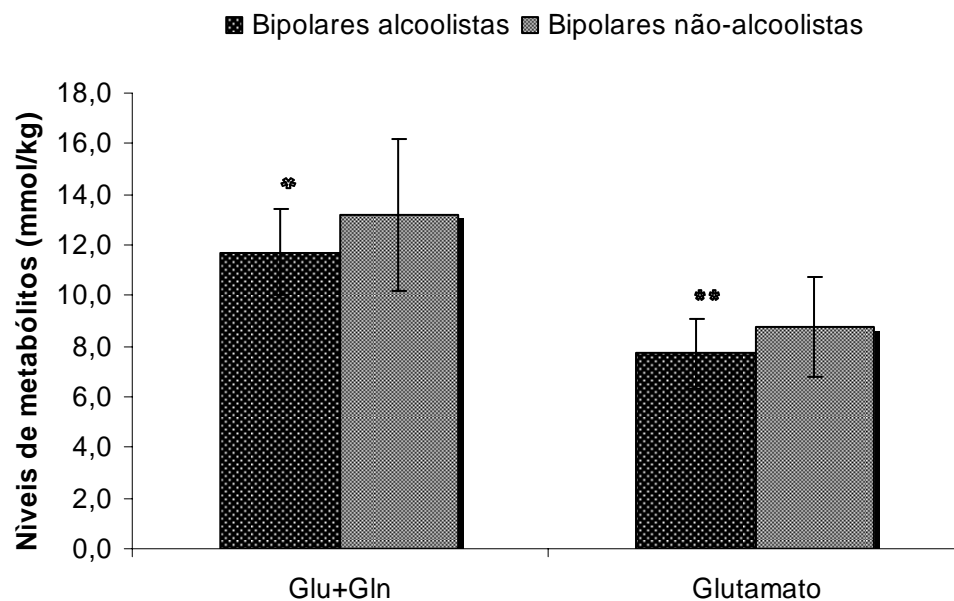
**Tabela 10 - Níveis de metabólitos cerebrais do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas, pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis**

<i>Metabólitos cerebrais (mmol/kg)</i>	<i>Pacientes bipolares alcoolistas (n = 23)</i>	<i>Pacientes bipolares não-alcoolistas (n = 27)</i>	<i>Controles saudáveis (n = 57)</i>	<i>F (df)</i>	<i>Valor p</i>
N-acetil aspartato (NAA)	8,71 ± 0,71	8,90 ± 0,72	9,12 ± 0,74	2,9 (2,102)	0,06
Glutamato mais glutamina (Glu+Gln)	11,7 ± 1,7	13,2 ± 3,0	12,2 ± 2,51	3,1 (2,102)	0,051
Glutamato (Glu)	7,70 ± 1,37	8,73 ± 1,97	8,50 ± 1,39	3,8 (2,102)	0,03
Compostos de colina (GPC+PC)	1,72 ± 0,25	1,83 ± 0,29	1,75 ± 0,21	1,4 (2,102)	0,26
Fosfocreatina mais creatina (PCr+Cr)	6,98 ± 0,74	7,34 ± 0,84	7,05 ± 0,62	1,9 (2,102)	0,16
Mio-inositol (mioo-Ins)	4,71 ± 0,79	5,06 ± 1,07	5,14 ± 0,90	2,1 (2,102)	0,13

#### **5.4 Comparações *post hoc* entre níveis de metabólitos do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas e pacientes bipolares não-alcoolistas**

Os grupos de bipolares alcoolistas e bipolares não-alcoolistas foram estatisticamente similares com respeito à maioria das características clínicas e

demográficas (Tabelas 6, 7 e 8). No entanto, em função de os pacientes bipolares alcoolistas apresentarem uma frequência estatisticamente maior de ocorrência prévia de sintomas psicóticos e de uso atual de antipsicóticos atípicos, procuramos controlar os efeitos dessas duas variáveis, adicionando-as como co-variáveis em uma comparação ANCOVA entre os grupos de bipolares alcoolistas e bipolares não-alcoolistas. O resultado foi que, quando controlados por idade, gênero, história de sintomas psicóticos e uso atual de antipsicóticos atípicos, pacientes bipolares alcoolistas apresentaram níveis estatisticamente menores de Glu+Gln [ $F_{(1,43)} = 5,4$ ,  $p = 0,02$ ] e níveis estatisticamente menores de glutamato [ $F_{(1,43)} = 5,1$ ,  $p = 0,03$ ] comparados a pacientes bipolares não-alcoolistas (Figura 6).



**Figura 6. Diferenças em níveis de Glu+Gln e de glutamato entre bipolares alcoolistas e bipolares não-alcoolistas**

**\*Glu+Gln: [ $F_{(1,43)} = 5,4$ ,  $p = 0,02$ ] \*\*Glutamato: [ $F_{(1,43)} = 5,1$ ,  $p = 0,03$ ]**

### 5.5 Análises *post hoc* dentro do grupo bipolar alcoolista

No grupo de pacientes bipolares alcoolistas, 12 pacientes (52,2%) preencheram critérios diagnósticos do DSM-IV para abuso de álcool e 11 (48,8%) preencheram critérios diagnósticos do DSM-IV para dependência de álcool. Não houve associação estatisticamente significativa entre subdiagnóstico de alcoolismo (abuso *versus* dependência) e níveis de NAA [ $8,85 \pm 0,85$  mmol/kg para abuso *versus*  $8,56 \pm 0,49$  mmol/kg para dependência,  $F_{(1,19)} = 1,8$ ,  $p = 0,2$ ], níveis de Glu+Gln [ $11,8 \pm 1,9$  mmol/kg para abuso *versus*  $11,6 \pm 1,5$  mmol/kg para dependência,  $F_{(1,19)} = 0,3$ ,  $p = 0,62$ ] e níveis de glutamato [ $7,4 \pm 1,4$  mmol/kg para abuso *versus*  $8,1 \pm 1,3$  mmol/kg para dependência,  $F_{(1,19)} = 0,7$ ,  $p = 0,43$ ] (Figura 7).

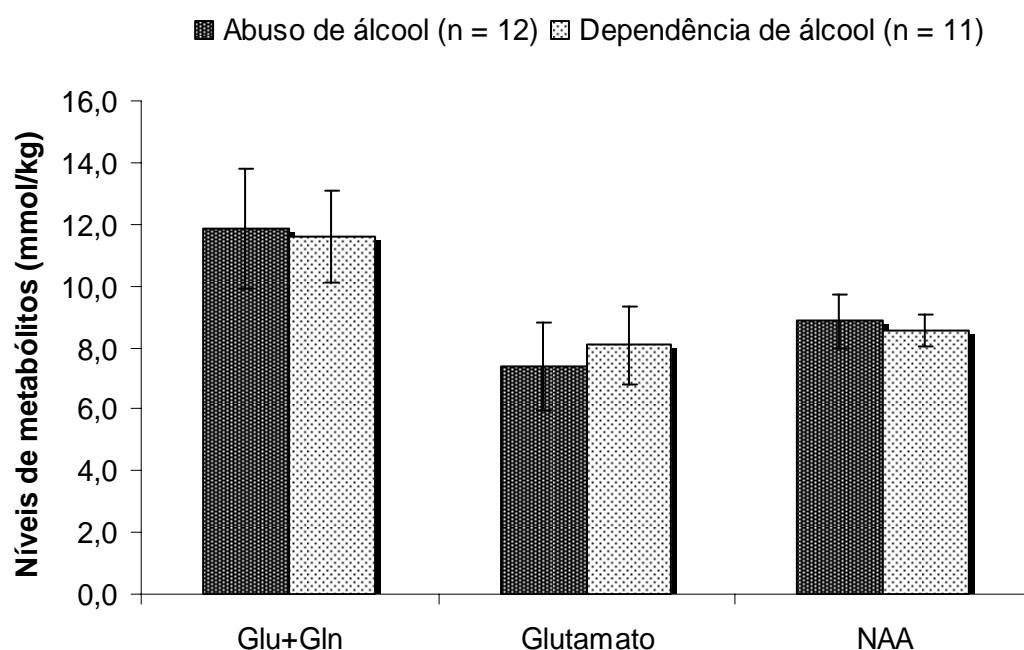


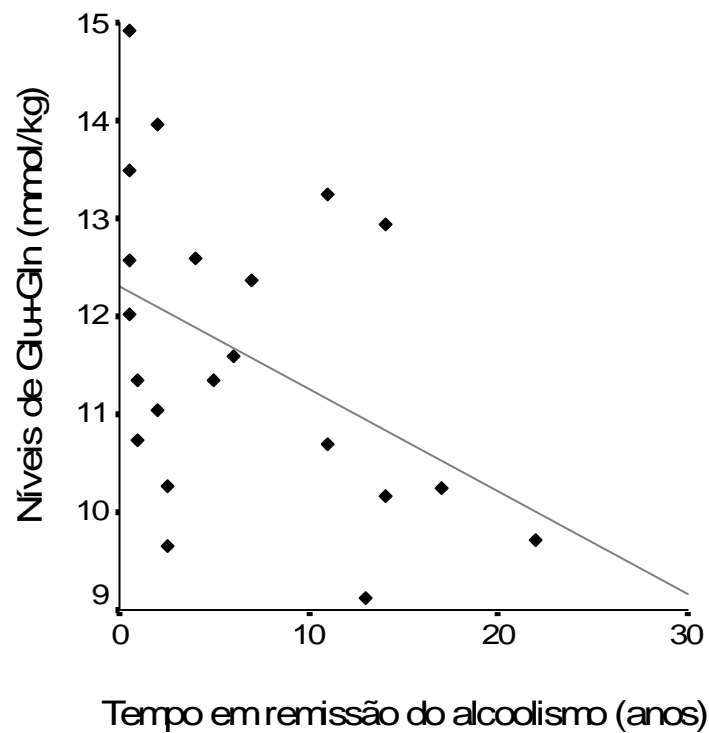
Figura 7. Efeitos de subtipo de alcoolismo (abuso *versus* dependência) no grupo bipolar alcoolista

*Diferenças entre sub-grupos (ANCOVA, idade e gênero como co-variáveis):*

- *Glu+Gln:*  $F(1,19) = 0,3$ ,  $p = 0,62$
- *Glutamato:*  $F(1,19) = 0,7$ ,  $p = 0,43$
- *NAA:*  $F(1,19) = 1,8$ ,  $p = 0,2$

Dados sobre a idade de início do alcoolismo estavam disponíveis com relação a vinte e dois dos pacientes bipolares alcoolistas e sobre a duração do uso intenso de álcool, com relação a dezenove deles. Em poucos pacientes, tais dados não foram obtidos durante a realização da entrevista psiquiátrica. Contatos telefônicos posteriores foram tentados, mas não conseguimos localizar esses pacientes para completar tais informações. Em relação a esses pacientes, tais dados foram considerados como dados perdidos (*missing data*). Entre os pacientes com dados completos, a idade média de início do alcoolismo foi de  $24,3 \pm 9,0$  anos (faixa: 13 - 48 anos) e a duração média do uso intenso de álcool foi de  $5,6 \pm 3,5$  anos (faixa: 1 - 14 anos). Os pacientes estavam abstinentes de álcool em média por  $6,5 \pm 6,0$  anos (faixa: 6 meses - 22 anos).

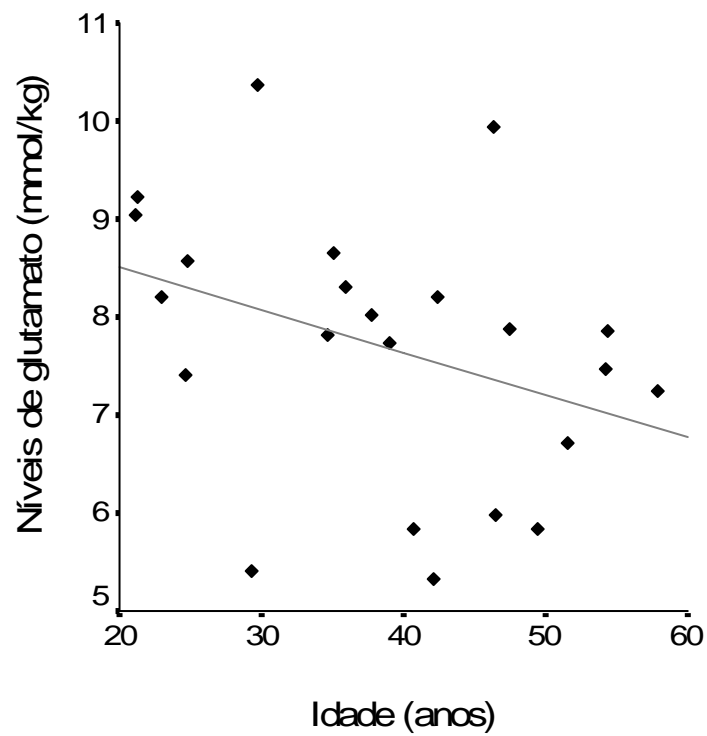
Dentro do grupo de pacientes bipolares alcoolistas, níveis de Glu+Gln estavam positivamente correlacionados com níveis de glutamato ( $\rho = 0,58$ ,  $p = 0,004$ ) e negativamente correlacionados com o tempo em remissão do alcoolismo ( $\rho = -0,47$ ,  $p = 0,03$ ) (Figura 8). Não houve correlação entre os níveis de Glu+Gln e quaisquer outras características clínicas do TAB ou do alcoolismo, incluindo idade de início do TAB, escores de HDRS ou de YMRS, número de hospitalizações e duração do uso intenso de álcool (Apêndice II).



**Figura 8. Correlações entre níveis de Glu+Gln e tempo em remissão do alcoolismo**

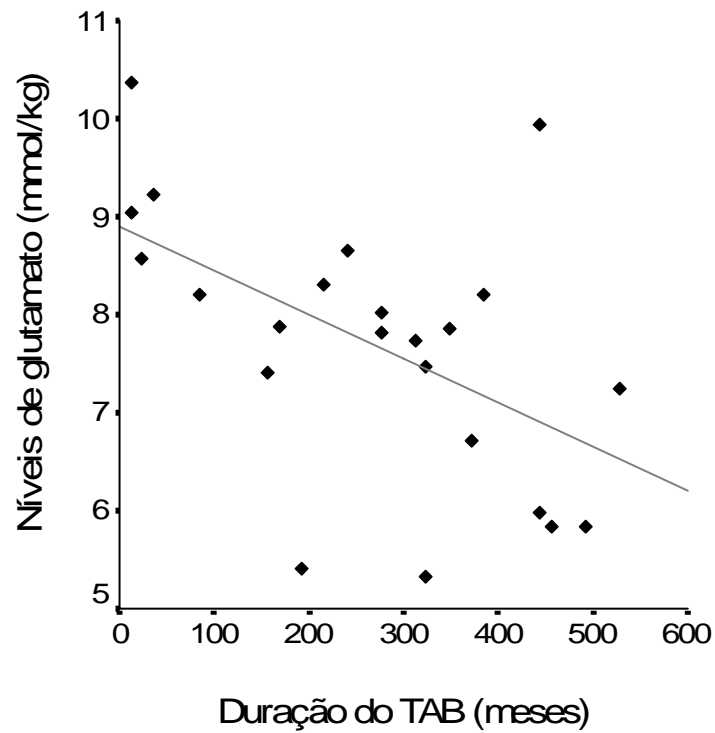
*Figura mostrando um diagrama de dispersão, com respectiva linha de aderência, entre níveis de Glu+Gln e tempo em remissão do alcoolismo para o grupo de pacientes bipolares alcoolistas ( $\rho = -0.47$ ,  $p = 0.03$ ).*

Níveis de glutamato estavam negativamente correlacionados com idade ( $\rho = -0,45$ ,  $p = 0,03$ ) (Figura 9) e duração do TAB ( $\rho = -0,56$ ,  $p = 0,005$ ) (Figura 10). Não houve correlações entre níveis de glutamato e qualquer outra característica demográfica e clínica do TAB e do alcoolismo.



**Figura 9. Correlação entre níveis de glutamato e idade do paciente**

*Figura mostrando um diagrama de dispersão com respectiva linha de aderência entre níveis de glutamato e idade do paciente para o grupo de pacientes bipolares alcoolistas ( $\rho = 0.45$ ,  $p = 0.03$ ).*



**Figura 10. Correlação entre níveis de glutamato e duração do TAB**

*Figura mostrando um diagrama de dispersão com respectiva linha de aderência entre níveis de glutamato e duração do transtorno do TAB para o grupo de pacientes bipolares alcoolistas ( $\rho = -0.56$ ,  $p = 0.005$ ).*



## **6 DISCUSSÃO**

---

No presente estudo, pacientes bipolares alcoolistas apresentaram menores níveis de Glu+Gln e de glutamato no CPFDL esquerdo quando comparados com pacientes bipolares não-alcoolistas. Achados adicionais apontaram, dentro do grupo bipolar alcoolista, uma correlação negativa entre níveis de Glu+Gln e tempo em remissão do alcoolismo, e entre níveis de glutamato e idade e níveis de glutamato e duração do TAB. Além disso, pacientes bipolares alcoolistas apresentaram uma redução de NAA no CPFDL esquerdo em comparação com controles saudáveis, embora tal redução tenha apenas se aproximado do limiar de significância estatística.

É digno de nota que este é o primeiro estudo que utilizou a ERM  $^1\text{H}$  para investigar o perfil neuroquímico do CPFDL esquerdo de pacientes portadores de TAB comórbido com alcoolismo.

## **6.1 Caracterização da casuística utilizada**

Em nosso estudo, houve predominância de pacientes do sexo feminino em ambos os grupos de pacientes bipolares, diferentemente da maior prevalência de sexo masculino entre pacientes portadores de TAB comórbido com alcoolismo. Apesar de existirem evidências sugerindo um efeito diferencial de gênero na prevalência e risco para alcoolismo em pacientes bipolares (Frye et al., 2003), nós decidimos por não realizar análises estatísticas sobre efeitos de gênero, principalmente porque os pacientes do sexo masculino eram poucos em todos os três grupos. Isso multiplicaria

o número de testes estatísticos realizados com subamostras de tamanho reduzido, com a conseqüente perda de poder estatístico e aumento de chances de erros tipo I e II. Para contornar um possível efeito de confusão de gênero nas comparações entre níveis de metabólitos, escolhemos usar gênero como co-variável no modelo ANCOVA.

Os pacientes bipolares apresentaram uma distribuição similar e estatisticamente não-significativa de episódios de humor e de intensidade dos sintomas depressivos e maníacos. O efeito do estado de humor na neuroquímica cerebral (evidenciada por ERM  $^1\text{H}$ ) é desconhecido em sua maior parte. No CPFDL, foram relatadas reduções de PCr+Cr em pacientes bipolares deprimidos (Hamakawa et al., 1999; Frey et al., 2007) e aumentos de Glx em pacientes maníacos (Michael et al., 2003) em relação a controles. Estudos do CPFDL em pacientes eutímicos relataram apenas reduções de NAA (Winsberg et al., 2000; Molina et al., 2007). No entanto, a comparação com controles não possibilita a discriminação entre efeito de estado de humor e efeito da doença. Infelizmente, não existe nenhum estudo de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes com TAB que tenha comparado os mesmos pacientes em diferentes estados de humor, o que ajudaria a melhor caracterizar as possíveis mudanças neuroquímicas que são devidas à ciclicidade de humor do TAB. No presente estudo, os níveis de nenhum metabólito estiveram associados a estado de humor atual, como pode ser visto na falta de associação em testes de correlações bivariadas entre intensidade de sintomas depressivos e maníacos e níveis de metabólitos (Apêndice II), sugerindo que o estado de humor atual não interferiu nos nossos resultados.

Neste estudo, também optamos por não excluir pacientes bipolares com transtornos de ansiedade comórbidos. Em nossa opinião, excluí-los traria dificuldades adicionais na seleção de pacientes e limitaria a generalização dos potenciais achados, uma vez que transtornos de ansiedade estão presentes em 42-43,3% de pacientes portadores de TAB, e tais transtornos frequentemente ocorrem

nos mesmos pacientes bipolares que apresentam comorbidade com transtornos por uso de substâncias (McElroy et al., 2001; Bauer et al., 2005).

Estudos de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL esquerdo de pacientes com transtornos de ansiedade são escassos. Em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, Mathew et al. (2004) relataram aumento de NAA/PCr+Cr no CPFDL direito, porém, ausência de achados no CPFDL esquerdo. Em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo, Jang et al. (2006) relataram diminuição de NAA/PCr+Cr no lobo pré-frontal bilateral (sem especificação de subárea do lobo pré-frontal). No nosso estudo, embora tenha havido uma diferença numérica (mas não estatística) para alguns transtornos de ansiedade específicos entre os dois grupos de bipolares, a distribuição desses transtornos nos dois grupos foi geralmente similar, sugerindo que transtornos de ansiedade não introduziram qualquer viés de confusão no estudo.

Da mesma forma que em relação aos transtornos de ansiedade, transtornos por uso de outras drogas são bastante frequentes em pacientes bipolares alcoolistas (McElroy et al., 2001; Baethge et al., 2005). No nosso estudo, aproximadamente um quarto dos pacientes bipolares alcoolistas apresentou diagnóstico comórbido de transtorno por uso de maconha ( $n = 6$ ) e por uso de cocaína ( $n = 6$ ).

Poucos estudos de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL de pacientes com transtornos por uso de substâncias foram realizados até o momento. No que diz respeito ao transtorno por uso de maconha, encontramos apenas um relato na literatura: Hermann et al. (2007) encontraram níveis reduzidos de NAA/PCr+Cr em pacientes do sexo masculino em uso atual de maconha. No entanto, desconhece-se se há retorno dos níveis de NAA/PCr+Cr aos níveis normais após abstinência de maconha. Não encontramos no banco de dados Pubmed qualquer outro estudo de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL de pacientes abusadores ou dependentes de cocaína, anfetaminas ou outras

drogas. Mas estudos de neuroimagem funcional em pacientes com transtornos por uso de maconha (Bolla et al., 2005; Schweinsburg et al., 2008) ou cocaína (Adinoff et al., 2003), em abstinência de curto prazo (32 a 35 dias), e submetidos a testes de tomada de decisões, consistentemente mostram uma redução da ativação do CPFDL direito (mas não do esquerdo). No nosso estudo, os pacientes com transtornos por uso de outras substâncias estavam em abstinência há pelo menos seis meses, e eram em pequeno número em relação ao número total da amostra. Por isso, não acreditamos que a presença deles tenha influenciado nossos resultados.

Pacientes bipolares alcoolistas apresentaram uma ocorrência significativamente maior de sintomas psicóticos prévios do que pacientes bipolares não-alcoolistas. É preciso salientar que os sintomas psicóticos prévios descritos na nossa amostra atenderam aos critérios de DSM-IV para a caracterização de sintomas psicóticos primários associados aos episódios depressivos ou maníacos, e não secundários a quadros de intoxicação ou abstinência de álcool e drogas. Isso reduz a possibilidade de que os sintomas psicóticos se deveram a quadros psicóticos típicos do alcoolismo, especialmente os devidos a quadros de abstinência. Uma associação prévia entre alcoolismo e sintomas psicóticos, especialmente no primeiro episódio de doença, também foi demonstrada por Cardoso et al. (2008).

É possível que sintomas psicóticos em pacientes bipolares biologicamente predispostos a apresentar as formas psicóticas do TAB sejam precipitados por abuso de álcool (Goodwin e Jamison, 2007). Essa hipótese não foi testada por nenhum estudo, apesar de a indução de sintomas psicóticos por uso de alucinógenos ou de anfetaminas ter sido descrita em pacientes bipolares (Goodwin e Jamison, 2007). É possível também que ambas as condições (psicose e alcoolismo) não sejam inter-relacionadas, mas apenas coexistam como marcadores fenomenológicos de um

subgrupo mais grave de pacientes bipolares. O estado de conhecimento científico atual não permite considerar nenhuma das duas especulações descritas acima, e estudos futuros são necessários para se caracterizar e entender melhor a possível associação entre psicose e alcoolismo no TAB.

A amostra deste estudo foi composta de pacientes ambulatoriais, e a participação no protocolo de neuroimagem não envolvia a mudança ou interferência no regime medicamentoso dos mesmos. A ampla distribuição de classes de medicamentos psiquiátricos nos dois grupos de pacientes bipolares provavelmente reflete essas características.

O uso crônico de algumas medicações psiquiátricas, como o lítio (Moore et al., 2000) e de inibidores seletivos de recaptção da serotonina (Sanacora et al., 2002) tem sido associado a mudanças nos níveis de metabólitos cerebrais, o que pode sugerir que o uso de medicações psiquiátricas no momento da participação no estudo possa ser um potencial fator de confusão. No entanto, estudos em amostras clínicas de pacientes psiquiátricos examinados com ERM  $^1\text{H}$ , antes e após receber tratamento medicamentoso, são naturalmente limitados em sua habilidade para responder se qualquer mudança nos níveis de metabólitos cerebrais deve-se à ação direta do medicamento ou a mudanças neurobiológicas decorrentes da melhora sintomática. De fato, em três estudos de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes bipolares utilizando olanzapina ou lamotrigina, não houve diferença global nos níveis de metabólitos cerebrais nas espectroscopias antes e depois do tratamento medicamentoso (Goff et al., 2002; DelBello et al., 2006; Frye et al., 2007). Porém, nos três estudos, aumentos significativos, após tratamento, foram evidentes nos níveis de Glx/PCr+Cr ou de NAA nos pacientes que apresentaram resposta terapêutica à medicação em relação aos que não apresentaram, o que sugere que esse efeito pode ser relacionado a fatores

neurobiológicos que caracterizam resposta ou remissão. Além disso, o único estudo que administrou lítio, durante quatro semanas, a controles saudáveis (portanto, livres de qualquer influência de “estado de humor”) não observou qualquer mudança nos níveis de NAA, PCr+Cr, GPC+PC e mio-Ins após a administração do medicamento (Brambilla et al., 2004). Outro estudo que seguiu pacientes esquizofrênicos durante dois anos, realizando exames de ERM  $^1\text{H}$  a cada seis meses, também não demonstrou haver diferenças nos níveis de NAA ao longo dos dois anos (Bustillo et al., 2008). Tomadas em conjunto, essas evidências sugerem que a influência de medicações psiquiátricas sobre os níveis de metabólitos cerebrais detectados por ERM  $^1\text{H}$  é uma área muito pouco estudada e ainda controversa.

Infelizmente, a obtenção da história de tratamento psiquiátrico em pacientes portadores de TAB, em nossa experiência, foi muito difícil e sujeita a um forte viés de memória, em função do grande número e variabilidade das associações de medicamentos (estabilizadores de humor, antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos), tempo de uso e dosagens. Por essa razão, decidimos avaliar a diferença no uso atual de medicação por meio do uso de variáveis categóricas, o que facilitou a comparação entre os grupos. Comparados dessa forma, pacientes bipolares alcoolistas estavam em uso de antipsicóticos atípicos em uma proporção significativamente maior do que pacientes bipolares não-alcoolistas, mas não diferiam, em termos de proporção de uso, de nenhuma outra classe de medicação psiquiátrica. Por esse motivo, decidimos controlar o efeito da diferença no uso de antipsicóticos atípicos, adicionando tal variável como co-variável no modelo ANCOVA de comparação entre os dois grupos de pacientes bipolares. Os resultados, conforme será discutido em seção posterior, sugerem que a diferença no uso de antipsicóticos atípicos não influenciaram nossos achados.

É preciso ressaltar que, no nosso estudo, ambos os grupos de pacientes não apresentaram qualquer diferença estatisticamente significativa em várias das características que podem indicar gravidade do TAB, tais como episódio atual de humor, intensidade de sintomas depressivos ou maníacos, idade de início do TAB, cronicidade da doença, número de hospitalizações ou idade na primeira hospitalização (com exceção de história de sintomas psicóticos e uso atual de antipsicóticos atípicos). Pode-se argumentar que, ao se obter grupos tão similares nas características clínicas relacionadas à gravidade do TAB, não foram reproduzidas as diferenças de quadro clínico e de prognóstico descritas nos estudos clínicos e epidemiológicos, com uma consequente limitação na generalização dos achados. No entanto, a obtenção de grupos similares trouxe uma vantagem: a de que as diferenças encontradas nas variáveis dependentes podem ser atribuídas ao efeito em estudo (no caso, presença de diagnóstico prévio de alcoolismo) e não a potenciais variáveis de confusão.

## 6.2 Qualidade dos dados de ERM $^1\text{H}$

Estudos de ERM  $^1\text{H}$ , que incluem o estudo de ressonâncias de múltiplas espículas como o mio-Ins e principalmente o Glu+Gln e a medida em separado de glutamato, devem mostrar informações adicionais sobre a qualidade dos dados espectroscópicos. A separação acurada e precisa das espículas de glutamato e glutamina em campos magnéticos de 1,5 Tesla tem gerado uma longa e permanente controvérsia. Campos magnéticos mais altos (como 3 Tesla) aumentam a confiabilidade e acurácia da separação de glutamato da glutamina no pico de Glu+Gln. Embora muitos defendam que essa separação não é possível em 1,5 Tesla,



outros defendem uma posição mais parcimoniosa. De fato, há vários relatos de obtenção de glutamato isolado em estudos de 1,5 Tesla em transtornos de humor (Auer et al., 2000; Geurts et al., 2004; Rosenberg et al., 2005; Ajilore et al., 2007). Para separar glutamato de glutamina com maior acurácia e precisão em estudos de TE curto, é essencial a utilização de um conhecimento *a priori* no ajuste do modelo. Isso já foi demonstrado como eficaz por muitos grupos (De Graaf e Boove, 1990; Frahm e Hanefeld, 1996).

É o que foi feito neste estudo. Nós também usamos os valores de CRLB menores do que 20% como medida de aceitabilidade da confiabilidade e acurácia das medidas de metabólitos, modelo que foi proposto por Cavasilla et al. (2001) e que é amplamente aceito no meio. Além disso, os valores de razão sinal-ruído para os três grupos foram bastante razoáveis e aceitáveis (em torno de 20%).

### **6.3 Diferenças nos níveis de metabólitos entre pacientes bipolares alcoolistas, bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis**

Como previsto, pacientes bipolares alcoolistas (em remissão do alcoolismo) apresentaram maiores anormalidades neuroquímicas no CPFDL esquerdo do que pacientes bipolares que nunca desenvolveram alcoolismo. Isso foi evidenciado pelo fato de aqueles apresentarem menores níveis de Glu+Gln e de glutamato em comparação com os bipolares não-alcoolistas, e pelos seus menores níveis de NAA em comparação com os apresentados pelos controles saudáveis. Além disso, nos pacientes bipolares alcoolistas, níveis de Glu+Gln diminuem à medida que o tempo em remissão do alcoolismo aumenta.

Como já foi dito, este é o primeiro estudo de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL esquerdo de pacientes com TAB comórbido com alcoolismo. No único estudo de ERM  $^1\text{H}$  (publicado como resumo de anais de congresso), níveis de NAA/PCr+Cr e de NAA/GPC+PC estavam aumentados no hipocampo de pacientes bipolares alcoolistas em relação ao de bipolares não-alcoolistas (Frye et al., 2000). A diferença entre nossos achados e os desse estudo deve, porém, ser vista com muita cautela. Em primeiro lugar, ambos os estudos avaliaram regiões cerebrais diferentes, e é possível que os efeitos do etanol sejam diferentes para cada região cerebral examinada (Sullivan e Zahr, 2008). Segundo, estudos com níveis absolutos e níveis relativos para PCr+Cr de metabólitos devem ser comparados com cautela. Gruber et al. (2003), em um estudo realizado em pacientes com transtorno depressivo maior, mostraram que não havia diferença nos níveis absolutos de NAA e GPC+PC entre pacientes e controles, mas as razões de NAA/PCr+Cr e GPC+PC/PCr+Cr eram estatisticamente maiores quando feita a quantificação relativa. Isso demonstra que, numa mesma amostra, resultados diferentes podem ser obtidos dependendo da escolha entre quantificação absoluta ou relativa.

A verdade é que poucos estudos de ERM  $^1\text{H}$  em alcoolistas procuraram avaliar os níveis de Glu+Gln ou de glutamato, e os achados são discrepantes. Estudos de ERM  $^1\text{H}$  do cerebelo e do córtex occipital de pacientes alcoolistas (sem transtornos de humor) mostraram que não há nenhuma diferença nos níveis de Glu+Gln dos pacientes (logo após desintoxicação) em relação aos dos controles (Seitz et al., 1999; Mason et al., 2006). Por outro lado, Lee et al. (2007) descreveram um aumento de glutamato/PCr+Cr, bem como de redução de GPC+PC e de PCr+Cr, no giro do cíngulo anterior de pacientes alcoolistas comparados com controles saudáveis. Estudos de ERM  $^1\text{H}$  em ratos mostraram que há um aumento de Glu+Gln,

de glutamato e de GPC+PC no tálamo e nos núcleos da base após 16 a 40 semanas de exposição constante e progressiva a álcool vaporizado (Lee et al., 2003; Zahr et al., 2008). Esse aumento é independente da existência de insuficiência hepática e de sinais neurológicos de abstinência, fenômenos comumente associados à redução no metabolismo de glutamato ou à regulação para cima da neurotransmissão glutamatérgica, sugerindo que o aumento de GPC+PC, de Glu+Gln e de glutamato no estudo de Zahr et al. (2008) deveu-se ao efeito direto do etanol.

É possível que a existência de anormalidades de Glu+Gln e de glutamato por efeito de alcoolismo seja dependente da região cerebral. O córtex pré-frontal é rico em neurônios glutamatérgicos, que se projetam diretamente para os núcleos da base e para o tálamo (Mega e Cummings, 1994; Koob, 2006). Esse circuito glutamatérgico pré-frontal-núcleos da base-tálamo é apontado como o responsável pelo comportamento de compulsão pela droga que caracteriza o transtorno por uso de substâncias (Koob, 2006). Nossos achados podem, pois, apontar para uma anormalidade do sistema glutamatérgico dentro do circuito que intermedeia parte da fisiopatologia do alcoolismo nos pacientes com TAB.

O que poderia explicar os baixos níveis de Glu+Gln e de glutamato no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas em relação ao de pacientes bipolares não-alcoolistas? Para responder essa pergunta, é preciso considerar que: i) anormalidades nos níveis de Glu+Gln são usualmente interpretadas como uma evidência indireta de anormalidades no sistema glutamatérgico, pois essa região espectral é comandada pela contribuição de glutamato (Rothman et al., 1992); ii) o metabolismo de glutamato e de glutamina é altamente acoplado através da remoção de glutamato das sinapses e da conversão de glutamato a glutamina pelas células de glia (Magistretti e Pellerin, 1999); iii) o etanol é um potente bloqueador do receptor de glutamato N-metil-D-aspartato

(NMDA) e seu uso crônico é associado ao bloqueio glutamatérgico persistente, com a regulação para cima dos receptores glutamatérgicos, e ao aumento do tamanho das arvores dendríticas e da densidade dos receptores pós-sinápticos glutamatérgicos (Sullivan e Pfefferbaum, 2005; Krystal et al., 2003; Chandler et al., 2006); iv) como exposto anteriormente, o uso crônico de álcool também foi associado, em estudos animais, a um aumento dos níveis de Glu+Gln no cíngulo anterior, tálamo e núcleos da base (Lee et al., 2003; Zahr et al., 2008).

Neste estudo, encontramos níveis mais baixos de Glu+Gln (e de glutamato) em pacientes bipolares alcoolistas em comparação com pacientes bipolares não-alcoolistas. Uma das diferenças entre o presente estudo e os estudos citados no parágrafo anterior consiste em que nossa amostra foi constituída de pacientes em remissão do alcoolismo por um período médio de sete anos. Mas é possível que alterações no sistema glutamatérgico difiram de acordo com o estado de exposição atual ao etanol. Dessa forma, aumento dos níveis de Glu+Gln e de glutamato seria mais provavelmente encontrado em estados de exposição crônica e ainda recente ao etanol, correspondendo a um efeito direto da substância sobre o sistema glutamatérgico, ao passo que uma redução dos níveis de Glu+Gln e de glutamato caracterizaria estados de exposição crônica e remitida ao etanol. Uma vez que o metabolismo de glutamato e glutamina depende essencialmente do funcionamento adequado do complexo neurônio-glia, é possível que disfunções nesse complexo, consequentes do uso crônico de álcool e persistentes durante o estado de abstinência, reflitam níveis mais baixos de Glu+Gln e de glutamato e, potencialmente, expliquem nossos achados. A esse respeito, encolhimento e perda neuronal, bem como redução de tamanho e densidade de células da glia no CPFDL, foram descritas por um estudo *postmortem* de pacientes com dependência de álcool (Miguel-Hidalgo et al., 2002).

É importante notar que, em pacientes bipolares sem alcoolismo, estudos *postmortem* revelaram a diminuição da densidade de neurônios glutamatérgicos no CPFDL esquerdo (Rajkowska et al., 2001). Porque o córtex pré-frontal é particularmente sensível aos efeitos deletérios do etanol em comparação com outras áreas cerebrais (Sullivan e Zahr, 2008), é interessante especular o quanto tal diminuição da densidade de neurônios glutamatérgicos possa existir em uma dimensão maior nos pacientes bipolares alcoolistas comparados com os não-alcoolistas, e servir de base citopatológica para explicar nossos achados de níveis menores de Glu+Gln e de glutamato no CPFDL esquerdo de pacientes com TAB comórbido com alcoolismo.

Este foi um estudo transversal, e hipóteses explicativas alternativas devem ser consideradas. Uma explicação alternativa para os resultados apresentados é que baixas concentrações de glutamato no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas representam uma anormalidade que precede (e eventualmente facilita) o desenvolvimento de alcoolismo nos pacientes com TAB. Um dos mais fortes preditores do desenvolvimento de alcoolismo é a sensibilidade reduzida aos efeitos disfóricos e adversos do etanol, que está presente em indivíduos saudáveis com história familiar de dependência de álcool (Schuckit et al., 1996). Essa sensibilidade reduzida aos efeitos do álcool pode ser consequência de uma função alterada dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), visto que uma resposta reduzida ao antagonista de receptor NMDA, quetamina, está presente nesses indivíduos (Petrakis et al., 2004). Tais achados sugerem que uma função alterada do receptor de glutamato NMDA constitui fator de risco para o desenvolvimento do alcoolismo.

Comparados com os controles saudáveis, pacientes bipolares não-alcoolistas apresentaram níveis mais altos não-estatisticamente significativos de Glu+Gln. Esse

resultado está de acordo com estudos prévios de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes adultos com TAB, que relataram níveis mais altos de Glu+Gln no CPFDL esquerdo (Michael et al., 2003) ou em diferentes áreas cerebrais (giro do cíngulo anterior, córtex occipital) de pacientes com TAB em comparação com controles saudáveis (Dager et al., 2004; Bhagwagar et al., 2007; Frye et al., 2007). É possível que nosso estudo não tenha tido poder estatístico suficiente para demonstrar uma diferença significativa em níveis de Glu+Gln e de glutamato entre pacientes bipolares não-alcoolistas e controles saudáveis, devido ao tamanho pequeno da amostra.

Pacientes bipolares alcoolistas também apresentaram, no CPFDL esquerdo, níveis não-estatisticamente significativos mais baixos de NAA do que os dos controles saudáveis. A falta de significância estatística (na verdade, o valor p esteve próximo ao nível de significância estatística) nos testes de NAA pode ter sido causada por um erro tipo II devido a um tamanho de efeito pequeno e/ou a uma amostra pequena.

O nosso achado de níveis menores de NAA em pacientes bipolares alcoolistas é diferente do estudo de Frye et al. (2000), que mostrou níveis mais altos de NAA/PCr+Cr no hipocampo de pacientes bipolares alcoolistas (em remissão do alcoolismo). Além das já mencionadas possíveis diferenças, entre as regiões estudadas, na sensibilidade ao etanol, e da limitação da comparação entre níveis absolutos e relativos de NAA, nosso achado, porém, é mais consistente com a nossa hipótese de estudo e com a literatura prévia sobre níveis de NAA no córtex pré-frontal de pacientes bipolares e de pacientes alcoolistas.

NAA é um aminoácido encontrado em altas concentrações em neurônios adultos, e é considerado um marcador da integridade neuronal, da formação e manutenção de mielina e da produção de energia mitocondrial (Baslow et al., 2000;

Stork e Renshaw, 2005). Níveis baixos de NAA no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares foram descritos por alguns estudos de ERM  $^1\text{H}$  (Winsberg et al., 2000; Sassi et al., 2005; Molina et al., 2007), mas não por todos (Brambilla et al., 2005; Scherk et al., 2007; Frey et al., 2007). Por outro lado, reduções nos níveis de NAA têm sido consistentemente relatadas por estudos de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes com dependência de álcool. É digno de nota que, no presente estudo, pacientes bipolares não-alcoolistas apresentaram níveis intermediários de NAA no CPFDL esquerdo, sugerindo, de forma preliminar, que níveis reduzidos de NAA em pacientes bipolares alcoolistas podem ser consequência de processos aditivos causados por ambas as condições.

Em pacientes alcoolistas, a redução de NAA é interpretada como uma consequência direta da degradação neuronal e axonal causada pela neurotoxicidade do etanol. Mas o efeito do alcoolismo sobre os níveis de NAA parece ser reversível após certo tempo. Estudos que avaliaram pacientes alcoolistas em abstinência por um período de pelo menos seis meses mostraram que a redução de NAA pode ser parcial ou totalmente revertida depois que a exposição ao etanol é interrompida (Bendszuz et al., 2001; Parks et al., 2002; Ende et al., 2005; Bartsch et al., 2007). Portanto, não podemos descartar que tenha acontecido uma normalização de níveis de NAA no CPFDL esquerdo de nossos pacientes bipolares alcoolistas após a remissão.

Com respeito aos outros metabólitos, não houve associação entre os níveis de PCr+Cr, GPC+PC, mio-Ino e um diagnóstico prévio de abuso ou dependência de álcool nos pacientes bipolares, o que é consistente com vários outros estudos de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes alcoolistas. Tais estudos demonstraram não haver diferenças nos níveis de metabólitos cerebrais como efeito do alcoolismo ou haver uma reversão parcial ou completa de metabólitos após um a seis meses de abstinência (Bendszuz et al., 2001; Parks et al., 2002; Ende et al., 2005; Bartsch et al., 2007).

#### **6.4 Diferenças nos níveis de Glu+Gln e de glutamato entre pacientes bipolares alcoolistas e não-alcoolistas – relação com características clínicas dos grupos**

Sintomas psicóticos, como alucinações, delírios e alterações formais do pensamento, podem ser desencadeados em indivíduos saudáveis após a administração de antagonistas não-competitivos do receptor NMDA do glutamato (Bunney et al., 2000). Estudos de ERM  $^1\text{H}$  do CPFDL de pacientes com esquizofrenia relatam tanto aumento quanto diminuição dos níveis de glutamato (Van Elst et al., 2005; Ohrmann et al., 2005; Olbrich et al., 2008). Essas evidências sugerem que a presença de psicose pode estar associada a anormalidades no sistema de neurotransmissão glutamatérgica. No nosso estudo, os pacientes bipolares alcoolistas apresentaram uma maior ocorrência prévia de sintomas psicóticos do que os pacientes bipolares não-alcoolistas. É possível especular que pacientes bipolares que desenvolvem quadros depressivos ou maníacos com sintomas psicóticos caracterizem-se pela presença de disfunções glutamatérgicas pré-frontais mais graves em comparação com pacientes bipolares que nunca desenvolvem sintomas psicóticos. Nossa tentativa de controlar estatisticamente esse potencial fator de confusão sobre o efeito do alcoolismo nos níveis de glutamato resultou em confirmação dos nossos achados, isto é, de níveis significativamente reduzidos de Glu+Gln e de glutamato no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas comparados aos de pacientes bipolares não-alcoolistas. Esse fato sugere que a diferença observada entre pacientes bipolares alcoolistas e não-alcoolistas nos níveis de Glu+Gln e de glutamato deve-se ao efeito do alcoolismo e não a uma possível associação entre psicose e anormalidades glutamatérgicas no TAB.



Um número maior de pacientes bipolares alcoolistas estava em uso de antipsicóticos atípicos do que pacientes bipolares não-alcoolistas, e essa diferença foi estatisticamente significativa. Do mesmo modo, nós controlamos o efeito dessa diferença, acrescentando uso de antipsicótico atípico como co-variável no modelo ANCOVA que comparava pacientes bipolares alcoolistas a não-alcoolistas. Após a entrada dessa co-variável, a diferença entre os dois grupos bipolares nos níveis de Glu+Gln e de glutamato continuou estatisticamente significativa. No entanto, como exposto anteriormente, dois estudos com antipsicóticos atípicos, anticonvulsivantes ou lítio mostraram efeitos de tratamento apenas nos pacientes que apresentavam resposta terapêutica ao medicamento, mas não naqueles sem resposta terapêutica (Goff et al., 2002; DelBello et al., 2006; Frye et al., 2007). Isso sugere que efeitos de tratamento nos níveis de Glx/PCr+Cr podem ser mais relacionados à melhora dos sintomas do que à medicação em si. Nossos resultados, tomados em conjunto com as evidências descritas acima, sugerem que a medicação psiquiátrica, particularmente os antipsicóticos atípicos, não interferiu nos nossos resultados. Deve ser salientado, entretanto, que somente o estudo de pacientes psiquiátricos que nunca foram expostos a qualquer tipo de medicação psiquiátrica pode definitivamente excluir influências de uso pregresso ou atual de medicações nos níveis de metabólitos detectados por ERM  $^1\text{H}$ .

## 6.5 Diferenças nos níveis de metabólitos entre subgrupos de pacientes bipolares alcoolistas

Quando dividimos o grupo de bipolares alcoolistas de acordo com a categoria de alcoolismo, isto é, abuso *versus* dependência de álcool, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de Glu+Gln, glutamato e NAA. Nossa análise deveu-se ao fato de que abuso e dependência de álcool podem ser categorias diagnósticas diferentes, e não estágios diferentes do mesmo transtorno psiquiátrico (em verdade, mesmo que fossem estágios diferentes do mesmo transtorno, a comparação entre os dois subgrupos ainda seria justificável para se avaliar possíveis efeitos de cronicidade do alcoolismo). É verdade que o diagnóstico de dependência de álcool pelo DSM-IV apresenta alta confiabilidade e validade de *constructo*, ao contrário do diagnóstico de abuso (Hasin et al., 2003). Um estudo naturalístico de pacientes alcoolistas mostrou que, ao longo de um ano, a evolução de abuso para dependência é de apenas 6% e a taxa de remissão do abuso é de 61%, enquanto para dependentes, a taxa de persistência da dependência é de 67% e de remissão é de apenas 24% (Hasin et al., 1997). Esses resultados sugerem que abuso e dependência do álcool são entidades clínicas distintas, e que abuso não necessariamente evolui para dependência.

Quase a totalidade dos estudos de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes alcoolistas inclui pacientes com dependência de álcool ao invés de abuso de álcool, e não temos conhecimento de nenhum estudo de ERM  $^1\text{H}$  que tenha comparado essas duas categorias de alcoolismo entre si (TABELA 4). Reduções nos níveis de NAA na substância branca dos lobos frontais e aumento nos níveis de GPC+PC, PCr+Cr e mio-Ins na substância cinzenta do lobo parietal foram descritas em pacientes

dependentes de álcool em relação a indivíduos com uso leve de álcool (Meyerhoff et al., 2004). Além disso, associações entre dano neuroquímico e intensidade do uso de álcool foi mostrada através de correlações negativas entre os níveis de NAA no tronco cerebral e o consumo de álcool ao longo da vida, bem como entre correlações positivas entre as concentrações de mio-Ins e PCr+Cr no tálamo, cerebelo e lobo parietal e o número de doses mensais de álcool.

Infelizmente, a maior parte dos estudos clínicos sobre alcoolismo no TAB não faz distinção entre abuso e dependência. Dessa forma, não há dados clínicos sobre as diferenças quanto à gravidade do TAB, resposta ao tratamento ou evolução do alcoolismo entre pacientes bipolares que apresentam apenas abuso de álcool e pacientes bipolares que apresentam dependência de álcool. É possível que, da mesma forma que em alcoolistas sem transtorno primário, tais condições correspondam a categorias diagnósticas distintas, com um efeito diferente no curso e prognóstico do TAB.

Alguns critérios diagnósticos do DSM-IV para dependência de álcool pelo DSM-IV correspondem a sintomas que se originam de substratos biológicos bem definidos (como abstinência, tolerância e a busca compulsiva pela substância), ao contrário dos critérios para abuso, que são basicamente critérios de prejuízos nas esferas familiares, sociais e ocupacionais. A comparação entre pacientes bipolares com abuso *versus* pacientes bipolares com dependência poderia potencialmente discriminar essas duas categorias de alcoolismo com base no perfil neuroquímico do CPFDL. Porém, nossos resultados foram negativos e não discriminaram esses dois subtipos de pacientes bipolares alcoolistas. Essa foi uma análise exploratória, baseada em amostras pequenas em cada subgrupo (12 abusadores e 11 dependentes). Por isso, nossas conclusões são limitadas pelo fato de não podermos descartar um erro tipo II nessa análise. Estudos futuros em pacientes bipolares alcoolistas podem vir a examinar tal questão.

Nós também encontramos uma correlação negativa moderada entre tempo em remissão do alcoolismo e níveis de Glu+Gln. Se a exposição crônica e recente ao etanol causa um aumento dos níveis de Glu+Gln e de glutamato (Lee et al., 2003; Zahr et al., 2008) e a exposição crônica e progressiva ao etanol está associada à redução dos níveis de Glu+Gln e de glutamato (achados do presente estudo), é possível especular que um tempo maior de remissão do alcoolismo possa estar associado a uma progressiva diminuição (ou normalização) dos níveis de Glu+Gln. No grupo bipolar alcoolista, também observamos correlações negativas entre níveis de glutamato e idade e duração do transtorno de humor. Esse achado é consistente com um declínio, relacionado à idade, nos níveis de glutamato no CPFDL esquerdo em indivíduos saudáveis (possivelmente devido ao processo normal de envelhecimento, com diminuição do número de axônios, dendritos, conexões sinápticas e morte neuronal) (Grachev e Apkarian, 2001) e a uma interação de idade e efeitos neurotóxicos do etanol no tecido cerebral (o consumo pesado de álcool possivelmente causa uma aceleração das mudanças degenerativas) (Pfefferbaum et al., 1992). Assim, tais achados sugerem que o processo de envelhecimento, a cronicidade do transtorno de humor e o alcoolismo podem ser fatores que interagem entre si causando anormalidades neuroquímicas mais pronunciadas em pacientes com TAB. É preciso salientar, no entanto, que tais achados de correlações consistiram de análises exploratórias, não baseadas em hipóteses definidas *a priori*. Além disso, as variáveis relacionadas ao início e duração do tempo de exposição ao etanol foram obtidas a partir do módulo de entrevista para transtornos por uso de álcool do SCID, e, dessa forma, podem estar sujeitas a vieses de aferição e de memória. Esses achados devem, portanto, ser considerados como preliminares e interpretados com cautela até que estudos adicionais os confirmem.

## **6.6 Considerações finais: Importância dos achados para a pesquisa e a prática clínica**

Nosso estudo sugere que diminuições discretas nos níveis de Glu+Gln e de glutamato existem no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas em comparação com os de pacientes bipolares não-alcoolistas. Esses achados estão presentes em uma amostra de pacientes bipolares alcoolistas em remissão do alcoolismo por um período médio de sete anos, indicando que possam ter ocorrido devido a sequelas de longo prazo da neurotoxicidade do etanol ou que existissem anteriormente à instalação do alcoolismo.

Weiss et al. (2005) estudaram o efeito que a abstinência de uso de álcool e drogas teria na melhora dos parâmetros globais de qualidade de vida, prejuízo funcional e estado de recuperação dos pacientes bipolares. Os autores avaliaram os primeiros 1.000 pacientes do estudo *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), dividindo-os em pacientes bipolares com transtorno atual por uso de substâncias, pacientes bipolares com transtorno por uso de substâncias em remissão e pacientes bipolares que nunca apresentaram um transtorno por uso de substâncias. Os pacientes bipolares com transtornos por uso de substâncias estavam abstinentes do uso de álcool e drogas por pelo menos um ano. Embora os pacientes bipolares em remissão do abuso de substâncias apresentassem melhor estado clínico e melhores relatos de qualidade de vida e funcionamento social e ocupacional do que os pacientes com uso abusivo ativo de substâncias, eles ainda apresentavam um pior estado de recuperação e piores relatos de qualidade de vida e funcionamento sociocupacional em comparação com os pacientes bipolares que nunca apresentaram transtorno por uso de substâncias. Tal estudo sugere que, embora

a abstinência de álcool e drogas seja um objetivo a ser alcançado no tratamento desses pacientes, ela não é garantia de recuperação plena (ou de equiparação a grupos de pacientes bipolares que nunca apresentaram abuso ou dependência de álcool e drogas). Ao contrário, mesmo abstinentes, esses pacientes continuaram com prejuízos funcionais, menor qualidade de vida e com mais sintomas de humor.

Muitos estudos em alcoolistas demonstram que a abstinência do álcool é acompanhada por uma reversão total ou parcial das lesões volumétricas e neuroquímicas. Esses estudos são naturalmente limitados pelo tempo de abstinência em que os pacientes se encontravam no momento em que foram re-examinados. De relevância para o nosso presente trabalho, cita-se o estudo de Meyerhoff et al. (*apud* Mason et al., 2005), que seguiu pacientes dependentes de álcool em abstinência por sete meses. No início do estudo, os pacientes apresentavam diminuição dos níveis de NAA, GPC+PC e PCr+Cr em relação a controles. Após sete meses, houve uma normalização dos níveis de GPC+PC e PCr+Cr, mas não de NAA, o que sugere que um efeito de longa duração de lesão neuronal e axonal existe em pacientes alcoolistas em abstinência. Além disso, um estudo transversal comparou os níveis de NAA, GPC+PC e PCr+Cr em uma região de interesse que incluía o CPFDL, além do polo orbitofrontal, cíngulo anterior, lobo parietal e occipital (O'Neill et al., 2001). Não houve diferença entre os níveis de metabólitos nos pacientes alcoolistas com abstinência de curta duração e de longa duração, sugerindo que efeitos deletérios do álcool sobre a neuroquímica cerebral podem ser mantidos a longo prazo. Ende et al. (2005) seguiram os mesmos pacientes alcoolistas após desintoxicação, medindo seus níveis de NAA, GPC+PC e PCr+Cr em uma grande região de interesse que incluía a substância cinzenta do CPFDL, além do giro frontal superior, o verme e o córtex cerebelares e o núcleo dentado, após cinco semanas, três meses e seis meses de

abstinência. Houve um aumento dos níveis dos três metabólitos ao longo do tempo, embora apenas o aumento de GPC+PC tenha sido estatisticamente significativo. Ao contrário, Parks et al. (2002) descreveram uma normalização de NAA, mas com uma persistente diminuição de GPC+PC no cerebelo de pacientes bipolares alcoolistas após três meses de abstinência. Esses estudos sugerem que a recuperação e a normalização do perfil neuroquímico após abstinência de álcool existem, mas podem ser limitadas.

Tradicionalmente, os modelos fisiopatológicos do TAB não consideram condições comórbidas e frequentes, como o alcoolismo, na cadeia de eventos neurobiológicos que explicam os sintomas e a resposta ao tratamento no TAB (Soares, 2003; Strakowski et al., 2005). Recentemente, alguns autores têm sugerido que transtornos por uso de substâncias podem participar dessa cadeia de eventos (Kapczinski et al., 2008). Segundo esses autores, a alostasia é a capacidade que tem um organismo de atingir a estabilidade através das mudanças. Por esse conceito, o cérebro tem uma capacidade inata de alostasia, ou seja, de adaptar-se a demandas endógenas e ambientais em face de mudanças. Quando os processos alostáticos tornam-se excessivos ou ineficientes, inicia-se a sobrecarga alostática, que pode causar uma série de condições patológicas, entre elas, processos acelerados de envelhecimento, déficits cognitivos, recuperação subsindrômica e taxas aumentadas de comorbidades físicas e psiquiátricas (Kapczinski et al., 2008). Dentro do conceito de sobrecarga alostática, insultos neurobiológicos resultantes do alcoolismo seriam equivalentes a estresses repetidos, aumentando a carga alostática nos pacientes, e, por seu turno, piorando o processo de doença no TAB.

Existe também uma hipótese atual de que o TAB é associado com perturbações nos mecanismos fisiológicos de neuroplasticidade e resiliência celular

(Schloesser et al., 2008). A neuroplasticidade é um termo amplo, que engloba mudanças nas cascatas de sinalização intracelular e regulação genética, modificação no número e resistência das sinapses, variações na liberação de neurotransmissores, modelação da arquitetura dendrítica e axonal e em algumas áreas do sistema nervoso central (SNC), além da geração de novos neurônios (McClung e Nestler, 2008). Evidências crescentes sugerem que o TAB é associado com anormalidades nas cascatas de plasticidade celular, o que leva a um processamento de informação aberrante nas sinapses e nos circuitos que regulam os sintomas afetivos, cognitivos, motores e neurovegetativos (Post, 2007).

Os achados de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes com TAB anteriormente citados apóiam ainda a teoria de que uma disfunção mitocondrial é parte central da fisiopatologia do TAB (Quiroz et al., 2008). Além da bem conhecida função na fosforilação oxidativa, a mitocôndria neuronal desempenha um papel regulador da apoptose e da regulação do cálcio intracelular; essa última função é criticamente importante na liberação e na resposta a neurotransmissores (Schloesser et al., 2008). Inibidores da cadeia respiratória mitocondrial diminuem os níveis de NAA, efeitos que se correlacionam com reduções nos níveis de ATP e do consumo de oxigênio (Bates et al., 1996). No TAB, as reduções de NAA, PCr+Cr e GPC+PC, ao lado do aumento de Glu+Gln, podem ser a expressão de mudanças no gasto e disponibilidade de ATP, de consumo de oxigênio e de atividade glutamatérgica (ou excitatória) (Quiroz et al., 2008).

O fato de que o transtorno por uso de substâncias (incluindo alcoolismo) é uma doença psiquiátrica crônica e recidivante sugere que anormalidades cerebrais subjacentes a ela persistem por muito tempo após o uso da substância ter sido interrompido (Kalivas e O'Brien, 2008). Circuitos cerebrais diferentes atuam nas diferentes fases do transtorno por uso de substâncias. Mudanças nos circuitos



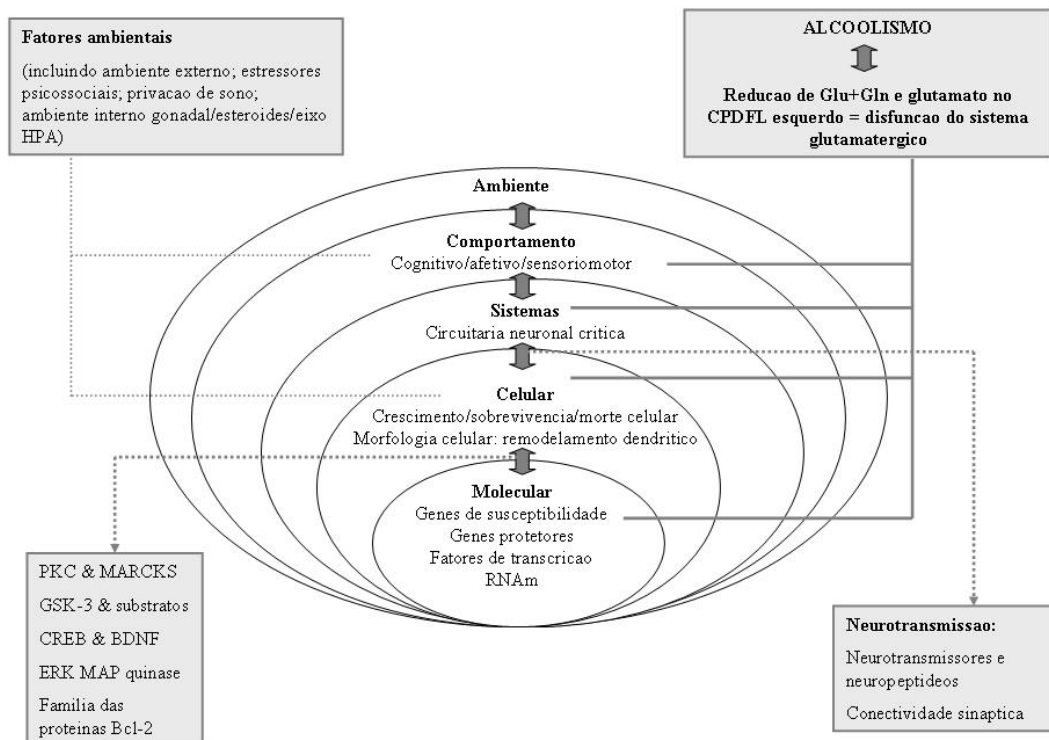
dopaminérgicos, que se projetam da área do tegmento ventral para o córtex pré-frontal, amígdala e núcleo acumbens, estão envolvidas na fase que vai do beber social ao tornar-se dependente. Mudanças nos circuitos glutamatérgicos, que se projetam do córtex pré-frontal para o núcleo acumbens, aparecem na fase de dependência instalada e comportamento compulsivo de busca por drogas.

O transtorno por uso de substâncias também é uma doença associada com perturbações da neuroplasticidade e da resiliência celular. Estudos em culturas de neurônios, em ratos e em tecido *postmortem* de cérebros humanos, demonstram que o etanol perturba a função de vários fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (ou BDNF, do inglês *brain derived neurotrophic factor*). Através do bloqueio de receptores glutamatérgicos tipo NMDA, o etanol ativa fatores pro-apoptóticos, como o GSK-3 $\beta$ , interfere na transcrição de proteínas associadas a fatores anti-apoptóticos, como a bcl-2, e aumenta a expressão de citocinas pro-inflamatórias como a MCP-1 (Chakraborty et al., 2008; Bhupanapadu Sunkesula et al., 2008; He e Crews, 2008). Além disso, pacientes dependentes de álcool apresentam níveis plasmáticos de BDNF reduzidos em relação a controles saudáveis (Joe et al., 2007).

As alterações acima mencionadas nas cascatas de sinalização que regulam fenômenos de neuroplasticidade celular podem ser a base molecular da piora de prognóstico e quadro clínico do TAB comórbido com alcoolismo. Além das anormalidades já existentes nos fenômenos de neuroplasticidade, que são intrínsecas à fisiopatologia do TAB, mudanças morfológicas neuronais, em sinalização sináptica e em fatores neurotróficos em resposta ao uso abusivo de álcool, podem perturbar ainda mais a homeostasia cerebral nos pacientes com TAB. Tais alterações neurobiológicas associadas ao alcoolismo podem ser permanentes, uma vez que

fenômenos de neuroplasticidade formam as bases fisiopatológicas do abuso e dependência de álcool (Kalivas e O'Brien, 2008).

Nesse sentido, nossos achados de redução de níveis de Glu+Gln e de glutamato sugerem a existência de uma disfunção na neurotransmissão e/ou no metabolismo glutamatérgicos no CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas. Essa disfunção pode ser o correlato neuroquímico de uma habilidade reduzida permanente para regular adaptações neuroplásticas e perturbações ou para suportar cargas alostáticas anormais. Como proposto por Kapczinski et al. (2008) e por Schloesser et al. (2008), isso poderia contribuir para a progressão da doença a longo prazo, e, potencialmente, ser uma das bases fisiopatológicas da pior evolução clínica dos pacientes bipolares alcoolistas, mesmo quando o uso abusivo de substâncias é interrompido. Se essa hipótese for verdadeira, esforços devem ser feitos para prevenir, reconhecer e tratar precocemente o abuso e a dependência de álcool em pacientes bipolares. A figura 11 esquematiza o possível impacto do alcoolismo na fisiopatologia do TAB a partir dessas considerações.



**Figura 11. Fisiopatologia da comorbidade entre TAB e alcoolismo**

*Um esquema completo da fisiopatologia do TAB deve abranger o conhecimento dos sistemas em cada nível fisiológico em que a doença se manifesta: molecular, celular e comportamental. A plasticidade neuronal é conseguida através de meios biológicos que incluem alterações na transcrição de genes e cascatas de sinalização intracelular. Essas mudanças modificam diversas propriedades neurológicas, tais como a liberação de neurotransmissores, a função sináptica e até mesmo as características morfológicas dos neurônios. A interação da fisiopatologia do alcoolismo com a fisiopatologia do TAB pode ocorrer em todos esses níveis fisiológicos. Assim, um defeito no sistema glutamatérgico devido ao alcoolismo pode piorar ou acelerar uma possível disfunção glutamatérgica já existente no TAB. É possível especular que a interação também interfira nos mecanismos de sobrevivência e neuroplasticidade celular, que são, por si só, disfuncionantes no TAB.*

*Adaptado de Schloessler et al, 2008.*

## **7 LIMITAÇÕES E VANTAGENS**

---

Algumas limitações desse estudo devem ser mencionadas.

A região espectral entre 2,45 e 2,00 ppm é uma região complexa e composta por múltiplos picos. As substâncias que contribuem para os picos dessa região não são apenas glutamato e glutamina, mas também GABA, homocarnosina, glutathione e sinais de macromoléculas (Schubert et al., 2004). Devido à considerável sobreposição entre as múltiplas espículas de glutamato, glutamina, metabólitos e macromoléculas vizinhas, a confiabilidade em quantificar glutamato em campos magnéticos mais baixos, como o de 1,5 Tesla, é altamente dependente da razão sinal-ruído (e, portanto, da habilidade de se fazer um *shimming* bem feito e minimizar artefatos de espectro), e também dos métodos de pós-processamento e quantificação dos dados de espectroscopia (isto é, minimizar qualquer manipulação aplicada aos dados brutos e usar o conhecimento *a priori* adequado) (Stanley et al., 2000; Stanley et al., 2002). Neste estudo, nós obtivemos dados de qualidade razoável, como atestado pela faixa de valores de CRLB para glutamato (entre 8 e 18%) e pelos valores de razão sinal-ruído e FWHM. Nós também usamos o conhecimento *a priori*, uma abordagem eficaz em separar sinais sobrepostos em campos de 1,5 Tesla (de Graaf et al., 1990; Bartha et al., 2000; Stanley et al., 2002). É digno de nota que os resultados do glutamato isolado foram consistentemente concordantes com os resultados do Glu+Gln, o que apóia a interpretação de que os achados de Glu+Gln correspondem, na maior parte, aos achados de glutamato isolado.

Não se sabe, até o momento, o quanto Glu+Gln, como visto neste estudo, é parte de um grupo de neurotransmissores (glutamato sináptico) ou de um grupo

metabólico (glutamato e glutamina intracelulares), ou qual porção corresponde à fração de substância cinzenta. No entanto, enquanto a ERM  $^1\text{H}$  quantifica o glutamato total tecidual, o conjunto total de glutamato é composto predominantemente por glutamato proveniente de neurônios glutamatérgicos (logo, glutamato como neurotransmissor) do que de células da glia (glutamato intracelular) (Magistretti e Pellerin, 1999).

Diferenças no conteúdo da água e de metabólitos, devido a diferenças nas contribuições de substância branca e fluido cérebro-espinhal, podem também ser uma fonte potencial de erro. Para minimizar tais efeitos parciais de volume, usamos imagens de alta resolução T1-ponderadas relativas a referências anatômicas-padrão, para guiar a localização do voxel.

A exposição à medicação psiquiátrica é também um potencial fator de confusão. Estudos de ERM  $^1\text{H}$  prévios sugerem que níveis de metabólitos cerebrais podem ser influenciados por administração crônica de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, lítio, estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos (Sanacora et al., 2002; Goff et al., 2002; Silverstone et al., 2003). Embora os dois grupos de pacientes tenham apresentado uma distribuição similar de medicações psiquiátricas, não podemos excluir completamente os efeitos da exposição atual à medicação nos metabólitos cerebrais desses pacientes. É importante notar que seria de se esperar que o uso atual de medicação psiquiátrica influenciasse os níveis de glutamato ou de NAA no sentido da normalização dos níveis. Portanto, é possível que grupos não-medicados mostrem diferenças até maiores do que as que relatamos neste estudo.

A ausência de um grupo de pacientes alcoolistas sem TAB também é uma limitação deste estudo. Esse grupo controle poderia ajudar a definir se os achados são

exclusivos do alcoolismo ou de uma interação entre os dois diagnósticos. Pacientes alcoolistas sem TAB não foram incluídos por dois motivos: primeiro, este seria um estudo piloto, com o objetivo de se obter resultados preliminares sobre os efeitos do alcoolismo comórbido em pacientes bipolares, em função da escassez de evidências prévias sobre tais efeitos; segundo, a inclusão de um quarto grupo de sujeitos aumentaria os gastos e o tempo necessários para a realização da pesquisa.

A falta de instrumentos padronizados para o estudo de características do alcoolismo - como intensidade e duração da exposição ao álcool - também é um fator limitante, que pode ser explicado pelos mesmos motivos postos acima. Estudos futuros devem utilizar instrumentos padronizados para confirmar se o tempo e a quantidade de exposição ao álcool, bem como o tempo em abstinência, são fatores determinantes da diferença entre os níveis de Glu+Gln, glutamato e NAA aqui vistas.

A presença de pacientes bipolares alcoolistas que apresentaram transtornos por uso de outras substâncias também limita a especificidade dos achados em relação ao efeito individual do alcoolismo em comparação com o efeito do transtorno por uso de substâncias em geral. Estudos futuros são necessários para esclarecer o quanto as anormalidades vistas nesta pesquisa são características da comorbidade entre TAB e transtorno por uso de álcool ou também estão presentes na comorbidade entre TAB e transtornos por uso de outras substâncias.

Por fim, o nosso foco foi o CPFDL esquerdo, e, por isso, pesquisas futuras devem ser feitas para investigar a extensão anatômica dessas anormalidades, em especial dentro dos circuitos neurais envolvidos na regulação do humor e no uso abusivo e/ou compulsivo de álcool.

Este estudo tem também diversas vantagens.

A principal é que ele consiste no primeiro estudo já realizado do perfil neuroquímico do CPFDL esquerdo de pacientes bipolares alcoolistas. Essa é uma região importante na fisiopatologia de ambos os transtornos, e há evidências de que, na comorbidade entre TAB e alcoolismo, o funcionamento do CPFDL é pior (van Gorp et al., 2006).

Este estudo é também o primeiro relato de anormalidades glutamatérgicas *in vivo* em pacientes com TAB e alcoolismo comórbido - um subgrupo de pacientes com TAB que é altamente prevalente e apresenta manifestações clínicas graves.

Nossa amostra estava bem caracterizada clinicamente e bem balanceada no que concerne a características clínicas do TAB que poderiam confundir os efeitos sob estudo. A única diferença estatística foi a presença de mais pacientes no grupo bipolar alcoolista apresentando história prévia de sintomas psicóticos ou de uso atual de antipsicóticos atípicos. No entanto, diferenças nos níveis de Glu+Gln e de glutamato ainda foram significativas, mesmo após controlar estatisticamente o potencial efeito dessas duas variáveis.

Nós relatamos aqui níveis absolutos de metabólitos, ao invés de expressar os resultados como razões para creatina. Alguns pesquisadores consideram que níveis absolutos de metabólitos são mais confiáveis e acurados do que níveis de metabólitos proporcionais a PCr+Cr (Schirmer e Auer, 2000). Alguns estudos mostram que níveis de PCr+Cr podem variar entre grupos (Frey et al., 2007) e que, nos mesmos pacientes, resultados de níveis absolutos de metabólitos podem ser diferentes de níveis relativos para concentração de creatina (Gruber et al., 2003). Outra vantagem do uso de níveis absolutos de metabólitos é a possibilidade de comparação direta com achados de outros estudos de ERM  $^1\text{H}$  e com níveis obtidos por outras técnicas.



Nossos achados também ressaltam a necessidade de uma avaliação cuidadosa sobre os possíveis efeitos de confusão de alcoolismo em estudos de ERM  $^1\text{H}$  em pacientes com TAB. Estudos anteriores excluíram pacientes com transtornos por uso da substância ou os admitiram apenas quando estavam abstinentes durante os seis meses prévios ao estudo (Winsberg et al., 2000; Sassi et al., 2005; Molina et al., 2007; Frey et al., 2007). No entanto, nossos achados sugerem que efeitos de alcoolismo podem ser detectados mesmo após seis meses de abstinência.

Concluindo, para confirmar e estender nossos achados, são necessários estudos adicionais de ERM  $^1\text{H}$  que utilizem campos magnéticos mais altos e mais sensíveis à quantificação de glutamato e glutamina, estudem outras áreas cerebrais para verificar a extensão dessas anormalidades, comparem pacientes bipolares abusadores *versus* dependentes, e, por fim, controlem melhor as variáveis relacionadas à exposição e intensidade no uso de álcool.

## **8 CONCLUSÕES**

---

- i. Pacientes com TAB e alcoolismo comórbido (em remissão do alcoolismo) apresentam níveis menores de Glu+Gln (próximos ao limiar de significância estatística) e de glutamato (significativamente menores) no CPFDL esquerdo quando comparados a pacientes com TAB sem diagnóstico na vida de alcoolismo ou transtorno por uso de substâncias. Tais achados sugerem a existência de uma possível disfunção no sistema glutamatérgico na comorbidade entre TAB e alcoolismo.
- ii. Pacientes com TAB e alcoolismo comórbido (em remissão do alcoolismo) apresentam níveis mais baixos de NAA no CPFDL esquerdo quando comparados a controles saudáveis. A diferença entre esses dois grupos é marginalmente significativa. Tais achados sugerem a possível existência de efeitos de longa duração na integridade neuronal e axonal na comorbidade entre TAB e alcoolismo.
- iii. Níveis de Glu+Gln no CPFDL esquerdo diminuem à medida que aumenta o tempo de remissão do alcoolismo.
- iv. Níveis de glutamato no CPFDL esquerdo diminuem à medida que aumentam a idade e a duração do transtorno de humor.

## **9 REFERÊNCIAS**

---

Adinoff B, Devous MD Sr., Cooper DB, Best SE, Chandler P, Harris T, Cervin CA, Cullum CM. Resting cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1892-94.

Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, Strakowski SM. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2004; 6: 197-203.

Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, Darwin C, Binesh N, Mintz J, Miller J, Thomas MA, Kumar A. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1224-31.

Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-69.

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; 47: 305-13.

Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HK, Hennen J, Salvatore P, Tohen M. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder : indications for early intervention. *Am J Psychiatry* 2005; 162 : 1008-10.

Baethge C, Hennen J, Khalsa HM, Salvatore P, Tohen M, Baldessarini RJ. Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008; 10: 738-41.

Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 95-105.

Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Williamson PC. Comparison of the quantification of human short echo time (1)H spectroscopy at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med* 2000; 44: 185-92.

Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszuz M. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 2007; 130: 36-47.

Baslow MH. A review of phylogenetic and metabolic relationships between the acylamino acids, N-acetyl-L-aspartic acid and N-acetyl-L-histidine, in the vertebrate nervous system. *J Neurochem* 1997; 68: 1335-44.

Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *J Neurochem* 2000; 75: 453-9.

Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 1996; 7: 1397-1400.

Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005; 85 : 301-15.

Bendszuz M, Weijers HG, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S, Böning J, Solymosi L. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1926-32.

Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in the muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981; 211: 448-52.

Berrios GE. *The history of mental symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge University Press, 1996.

Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezard P, Evans J, Ashworth F, Sule A, Matthews PM, Cowen PJ. Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 806-12.

Bhupanapadu Sunkesula SR, Swain U, Babu PP. Cell death is associated with reduced base excision repair during chronic alcohol administration in adult rat brain. *Neurochem Res* 2008; 33: 1117-28.

Bolla KT, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision – masking in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005; 26: 480-92.

Brambilla P, Stanley JA, Sassi RB, Nicoletti MA, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC. 1H MRS study of dorsolateral prefrontal cortex in healthy individuals before and after lithium administration. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1918-24.

Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer D, Keshavan MS, Soares JC. 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2005; 86: 61-7.

Brooks JO 3<sup>rd</sup>, Wang PW, Strong C, Sachs N, Hoblyn JC, Fenn R, Ketter TA. Preliminary evidence of differential relations between prefrontal cortex metabolism and sustained attention in depressed adults with bipolar disorder and healthy controls. *Bipolar Disord* 2006; 8: 248-54.

Bunney BG, Bunney WE, Carlsson A. *Schizophrenia and glutamate: an update. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Disponível em: <http://www.acnp.org/g4/GN401000116/Default.htm>

Burruss JW, Hurley RA, Taber KH, Rauch RA, Norton RE, Hayman LA. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology* 2000; 214: 227-30.

Bustillo JR, Rowland LM, Jung R, Brooks WM, Qualls C, Hammond R, Hart B, Lauriello J. Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2456-66.

Cardoso BM, Sant'Anna MK, Dias VV, Andrezza AC, Cereser KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol* 2008; 42: 451-57.

Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 181-88.

Chakraborty G, Saito M, Mao R, Wang R, Vadasz C, Saito M. Lithium blocks ethanol-induced modulation of protein kinase in the developing brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 597-602.

Chandler LJ, Carpen Ter-Hyland E, Hendrickson AW, Maldve RE, Morrisett RA, Zhou FC, Sari Y, Bell R, Szumlinski KK. Structural and functional modifications in glutamatergic synapses following prolonged ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 368-76.

Chang K, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1059-65.

Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2: 191-5.

Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, Seres P, Hanstock CC, Allen PS. Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1526-1534.



Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopoulos C, Stoll AL, Lyoo IK, Dunner DL, Renshaw PF. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 450-8.

Del Porto JA. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26 (Supl III): 7-11.

Deckersbach T, Dougherty DD, Savage C, McMurrich S, Fischman AJ, Nierenberg A, Sachs G, Rauch SL. Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus during encoding in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 138-46.

D'Esposito M. Executive functions and frontal systems. In: Schiffer RB, Rao SM, Fogel BS, editores. *Neuropsychiatry*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 328-37.

De Graaf AA, Bovee WM. Improved quantification of in vivo <sup>1</sup>H NMR spectra by optimization of signal acquisition and processing and by incorporation of prior knowledge into the spectral fitting. *Magn Reson Med* 1990; 15: 305-19.

DelBello MP, Cecil KM, Adler CM, Daniels JP, Strakowski SM. Neurochemical effects of olanzapine in first hospitalization manic adolescents: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1264-73.

Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 734-41.

Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 1-14.

Ende G, Welzel H, Walter S, Weber-Fahr W, Diehl A, Hermann D, Heinz A, Mann K. Monitoring the effects of chronic alcohol consumption and abstinence on brain metabolism: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 974-80.

- Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ. Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 558-64.
- Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37: 43-9.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders*. New York, NY: State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1995.
- Frahm J, Hanefeld F. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolites. *Neuropediatrics* 1996; 27: 64-9.
- Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Ortiz O, Kapczynski F, Soares JC. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. *Bipolar Disord* 2007; 9 Suppl 1: 119-27.
- Frye MA, Bertolino A, Callicott JH, Repella JD, Rakow RL, Post RM, Weinberger DR. A 1H MRSI hippocampal study in bipolar patients with a history of alcohol abuse [abstract]. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 173S.
- Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Pollio C, Grunze H, Walden J, Post RM. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 883-9.
- Frye MA, Watzl J, Banakar S, O'Neill J, Mintz J, Davanzo P, Fischer J, Chirichigno JW, Ventura J, Elman S, Tsuang J, Walot I, Thomas MA. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2490-9.

Geurts JJ, Barkhof F, Castelijns JA, Uitdehaag BM, Polman CH, Pouwels PJ. Quantitative  $^1\text{H}$ -MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: metabolite concentrations, quantification precision, and reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 366-71.

Glitz DA, Manji HK, Moore GJ. Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7: 269-280.

Goff DC, Hennen J, Lyoo K, Tsai G, Wald LL, Evins AE, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. *Biol Psychiatry* 2002; 15: 493-7.

Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory, mechanisms of emotion and attention. In: Plum F, editor. *Handbook of Physiology*. Section 1, The nervous system. Vol 5, Higher functions of the brain. Part 1. Bethesda, Md: American Physiological Society, 1987; 373-417.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*. 2a. Ed. New York: Oxford University Press; 2007.

Goorwood P, Bellivier F, Ades J, Leboyer M. The DRD2 gene and the risk for alcohol dependence in bipolar patients. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 103-8.

Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 2000; 13: 129-53.

Grachev ID, Apkarian AV. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo  $^1\text{H}$ -MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001; 76: 582-93.

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou P, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 807-16.

Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou P, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and Axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1205-15.

Gruber S, Frey R, Mlynárik V, Stadlbauer A, Heiden A, Kasper S, Kemp GJ, Moser E. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1 H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* 2003; 38: 403-8.

Gruza RA, Bucholz KK, Rice JP, Bierut LJ. Secular trends in the lifetime prevalence of alcohol dependence in the United States: a re-evaluation. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 763-70.

Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 1999; 29: 639-44.

Hamilton M. Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression. In: Guy W. editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington DCL U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976. p.179-92.

Harford TC, Yi HY, Hilton ME. Alcohol abuse and dependence in college and noncollege samples: a ten-year prospective follow-up in a national survey. *J Stud Alcohol* 2006; 67: 803-9.

Harper C, Kril J. Patterns of neuronal loss in the cerebral cortex in chronic alcoholic patients. *J Neurol Sci* 1989; 92: 81-9.

Hasin D, Van Rossen R, McCloud S, Endicott J. Differentiating DSM-IV alcohol dependence and abuse by course: community heavy drinkers. *J Subst Abuse* 1997; 9: 127-35.

Hasin D. Classification of alcohol use disorders. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 5-17.

He J, Crews FT. Increased MCP-1 and microglia in various regions of the human alcoholic brain. *Exp Neurol* 2008; 210: 349-58.

Hermann D, Sartorius A, Welzel H, Walter S, Skopp G, Ende G, Mann K. Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1281-89.

Jackson GD, Duncan JS. *MRI anatomy: a new angle on the brain*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Jang JH, Kwon JS, Jang DP, Moon W, Lee J, Ha TH, et al. A proton MRSI study of brain N-acetyl aspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naïve patients with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1202-7.

Joe KH, Kim YK, Kim TS, Roh SW, Choi SN, Kim YB, et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1833-38.

Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 166-80.

Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 675-92.

Kato T, Inubushi T, Kato N. Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 133-47.

Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 313-21.

Ketter TA, Wang PW. The emerging differential roles of GABAergic and ant glutamatergic agents in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl3): 15-20.

Khalsa HM, Salvatore P, Hennen J, Baethge C, Tohen M, Baldessarini RJ. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *Bipolar Disord* 2008; 10: 738-41.

Kim H, McGrath BM, Silverstone PH. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders – focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 309-26.

Koob GF. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction* 2006; 101 (Suppl 1): 23-30.

Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. Ed. Robertson GM. E & S Livingstone Publishers, 1921.

Krill JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neurosci* 1997; 79: 983-98.

Krystal JH, Petrakis IL, Krupitsky E, Schutz C, Trevisan L, D'Souza DC. NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 176-84.

Lee H, Tarter J, Holbourn GE, Price RR. Proton MR spectroscopic studies of chronic alcohol exposure on the rat brain. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 147-51.

Lee E, Jang DP, Kim JJ, An SK, Park S, Kim IY, et al. Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *Neuroreport* 2007; 18: 1511-4.

Levander E, Frye MA, McElroy SL, Suppes T, Grunze H, Nolen WA, et al. Alcoholism and anxiety in bipolar illness : differential lifetime anxiety comorbidity in bipolar I women with and without alcoholism. *J Affect Disord* 2007; 101 : 211-7.

Levine HG. The discovery of addiction. Changing concepts of habitual drunkenness in America. *J Stud Alcohol* 1978; 39: 143-74.

Lewis L. Dual diagnosis: the Depression and Bipolar Support Alliance's Patient Perspective. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 728-9.

Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 93-100.

Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1155-63.

Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 192-202.

Mason GF, Bendszuz M, Dieter JM, Hetherington HP, Schweinsburg B, Ross BD, et al. Magnetic resonance spectroscopic studies of alcoholism: from heavy drinking to alcohol dependence and back again. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 150-8.

Mason GF, Petrakis IL, de Graaf RA, Gueorguieva R, Guidone E, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels and the recovery from ethanol dependence: preliminary evidence of modification by cigarette smoking. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 85-93.

Mathew SJ, Mao X, Coplan JD, Smith ELP, Sackeim HA, Gorman JM, Shungu DC. Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1119-21.

McClung CA, Nestler EJ. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3-17.

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck Jr PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 420-6.

Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry* 1994; 6 : 358-70.

Meyerhoff DJ, Blumenfeld R, Truran D, Lindgren J, Flenniken D, Cardenas V, et al. Effects of heavy drinking, binge drinking, and family history of alcoholism on regional brain metabolites. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 650-61.

Michael N, Erfurth A, Orhmann P, Gossling M, Arolt V, Heindel W, et al. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2003; 168: 344-6.

Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Andrew M, Overholser JC, Jurjus G, Stockmeier CA, Rajkowska G. Glia pathology in the prefrontal cortex in alcohol dependence with and without depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1121-33.

Miller BL. A review of chemical issues in <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991; 4: 47-52.

Miller BL, Chang L, Booth R, Ernst T, Cornford M, Nikas D, McBride D, Jenden DJ. In vivo <sup>1</sup>H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci* 1996; 58: 1929-35.

Molina V, Sanchez J, Sanz J, Reig S, Benito C, Leal I, et al. Dorsolateral prefrontal N-acetyl-aspartate concentration in male patients with chronic schizophrenia and with chronic bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 505-12.

Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji Bozorgzad N, Wilds IB, Faulk MW, Koch S, Glitz DA, Jolkovsky L, Manji HK. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1-8.



Moreno DH. Prevalência e características do espectro bipolar em amostra populacional definida da cidade de São Paulo. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Nery FG, Hatch JP, Monkul ES, Peluso MA, Fonseca M, Zunta GB, Bowden CL, Soares JC. Association between impulsivity and alcoholism in bipolar disorder [abstract]. *Biol Psychiatry* 2007a; 61: 225S.

Nery FG, Matsuo K, Nicoletti MA, Dierschke N, Monkul ES, Fonseca M, Zunta GB, Hatch JP, Lafer B, Soares JC. Small gray and white matter volumes in bipolar disorder patients with comorbid alcoholism: an optimized voxel-based morphometry study [abstract]. *Biol Psychiatry* 2007b; 61: 225S.

Nery FG, Hatch JP, Glahn DC, Nicoletti MA, Monkul ES, Najt P, et al. Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with comorbid alcoholism or anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 569-77.

Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2005; 73: 153-7.

Olbrich HM, Valerius G, Rusch N, Buchert M, Thiel T, Henning J, Ebert D, Van Elst LT. Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *W J Biol Psychiatry* 2008; 9: 59-63.

Olvera RL, Caetano SC, Fonseca M, Nicoletti M, Stanley JA, Chen HH, Hatch JP, Hunter K, Pliszka SR, Soares JC. Low levels of N-acetyl aspartate in the left dorsolateral prefrontal cortex of pediatric bipolar patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 7: 461-73.

O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1673-82.

Parks MH, Dawant BM, Riddle WR, Hartmann SL, Dietrich MS, Nickel MK, et al. Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1368-80.

Petrakis IL, Limoncelli D, Gueorguieva R, Jatlow P, Boutros NN, Trevisan L, ET AL. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in individuals with a family vulnerability to alcoholism. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1776-82.

Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, Ha CN, Sullivan EV. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 1078-89.

Poe AL. *The Letters of Edgar Allan Poe*. Ed. Ostrom JW. Harvard University Press, 1848.

Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 858-73.

Pouwels PJ, Frahm J. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med* 1998; 39: 53-60.

Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30: 672-9.

Purdon AD, Rapoport SI. Energy requirement for two aspects of phospholipid metabolism in mammalian brain. *Biochem J* 1998; 335: 313-8.

Quiroz JA, Gray NA, Kato T, Manji HK. Mitochondrially mediated plasticity in the the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2551-65.

Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 741-52.

Regier DA, Farmer ME, Era DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8.

Ron D, Jurd R. The “ups and downs” of signaling cascades in addiction. *Sci Stre* 2005; 309: re14.

Rosenberg DR, MacMaster FP, Mirza Y, Smith JM, Easter PC, Banerjee SP, Bhandari R, Boyd C, Lynch M, Rose M, Ivey J, Villafuerte RA, Moore GJ, Renshaw P. Reduced anterior cingulate glutamate in pediatric major depression: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 700-4.

Rothman DL, Hanstock CC, Petroff OA, Novotny EJ, Prochard JW, Shulman RG. Localized 1H NMR spectra of glutamate in the human brain. *Magn Reson Med* 1992; 25: 94-106.

Rothman DL, Sibson NR, Hyder F, Shen J, Behar KL, Shulman RG. In vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of the relationship between the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle and functional neuroenergetics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1165-77.

Salibi N, Brown MA. *Clinical MR spectroscopy. First principles*. John Wiley & Sons, Inc. 1998.

Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 269-80.

Salloum IM, Cornelius JR, Mezzich JE, Kirisci L. Impact of concurrent alcohol misuse on symptom presentation of acute mania at initial evaluation. *Bipolar Disord* 2002; 4: 418-21.

Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 663-5.

Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, et al. Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2109-15.

Scherk H, Backens M, Schneider-Axmann T, Usher J, Kemmer C, Reith W, et al. Cortical neurochemistry in euthymic patients with bipolar I disorder. *World J Biol Psychiatry* 2007; 13: 1-10

Schirmer T, Auer DP. On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed* 2000; 13: 28-36.

Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 110-33.

Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H. Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage* 2004; 21: 1762-71.

Schuckit MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 202-10.

Schweinsburg BC, Taylor MJ, Videen JS, Alhassoon OM, Patterson TL, Grant I. Elevated myo-inositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: a preliminary MR spectroscopy study. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 699-05.

Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhansoon OM, Videens JS, Brown GG, Patterson TL, et al. Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a 1H magnetic resonance spectroscopy study investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 924-34.

Schweinsburg AD, Nagel BJ, Schweinsburg BC, Park A, Theilmann RJ, Tapert SF. Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working test. *Psychiatry Res* 2008; 163: 40-51.

Seeger U, Klose U, Mader I, Grodd W, Nagele T. Parameterized evaluation of macromolecules and lipids in proton MR spectroscopy of brain diseases. *Magn Reson Med* 2003; 49: 19-28.

Seitz D, Widmann U, Seeger U, Nagele T, Klose U, Mann K, Grodd W. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in detoxifying alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 158-63.

Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 73-9.

Soares JC. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:171-80.

Stanley JA, Drost DJ, Williamson PC, Thompson RT. The use of a priori knowledge to quantify short echo in vivo 1H MR spectra. *Magn Reson Med* 1995; 34: 17-24.

Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: Methodological issues and findings - part I. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 357-68.

Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 315-26.

Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 900-19.

Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE JR, Hawkins JM, West SA, et al. Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. *J Clin Psychiatry* 1998; 58: 465-71.

Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck JR PE, et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 851-8.

Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 105-16.

Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology* 2005; 180: 583-94.

Sullivan EV, Zahr NM. Neuroinflammation as neurotoxic mechanism in alcoholism: Commentary on "Increased MCP-1 and microglia in various regions of human alcoholic brain." *Exp Neurology* 2008; 213: 10-7.

Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord* 2004; 6: 204-12.

Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Weglarz, Skibinska M, Slopian A, Leszczynska-Rodziewicz A, Czernski P, et al. Study of dopamine receptors genes polymorphisms in bipolar patients with comorbid alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 2007; 42: 70-4.

Vaillant GE. *The natural history of alcoholism*. Harvard University Press, 1983.

Van Elst LT, Valerius G, Vuchert M, Thiel T, Rusch N, Bubl E, Henning J, Ebert D, Olbrich HM. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentrations in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 724-30.

Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 29: 41-6.

Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1016-22.

Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, Bowden CL, Nierenberg AA, Pollack MH, Salloum IM, Simon NM, Thase ME, Sachs GS, for STEP-BD Investigators. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 730-5

Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 475-81.

Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 365-72.

Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups – bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 1998; 50: 81-89.

World Medical Association Declaration of Helsinki. *Ethical principles for medical research involving human subjects*. Disponível em: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

Young TC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensibility. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.

Zahr N, Mayer D, Vinco S, Orduna J, Luong R, Sullivan EV, et al. In vivo evidence for alcohol-induced neurochemical changes in rat brain without protracted withdrawal, pronounced thiamine deficiency, or severe liver damage. *Neuropsychopharmacology* 2008; 13: [Epub ahead of print]. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704091?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704091?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSu)

## **APÊNDICES**

---



## I - Psychiatric Medication History Form

Subject's ID# \_\_\_\_\_ Study \_\_\_\_\_  
 Rater \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

### PRIOR PSYCHIATRIC MEDICATION HISTORY

Please, check **all** the medications the patient has taken during all prior episodes of any psychiatric disorder (**lifetime**) as well all the medications that are in use at this moment (**current**).

Check here if the patient is **DRUG NAIVE** ( )

	MEDICATION NAME	EVER TAKEN	INDICATION	TOTAL DAILY DOSE	START DATE	END DATE	ONGOING
<b>Heterocyclics / TCAs</b>	<b>Amineptine</b> (Survector)	Y N					Y N
	<b>Amitriptyline</b> (Elavil, Endep)	Y N					Y N
	<b>Clomipramine</b> (Anafranil)	Y N					Y N
	<b>Desipramine</b> (Norpramin, Pertofrane)	Y N					Y N
	<b>Doxepin</b> (Sinequan, Adapin)	Y N					Y N
	<b>Imipramine</b> (Tofranil)	Y N					Y N
	<b>Maprotiline</b> (Ludiomil)	Y N					Y N
	<b>Nomifensine</b> (Merital)	Y N					Y N
	<b>Nortriptyline</b> (Pamelor, Aventyl)	Y N					Y N
	<b>Protriptyline</b> (Vivactil)	Y N					Y N
	<b>Trimipramine</b> (Surmontil)	Y N					Y N
<b>SSRIs</b>	<b>Citalopram</b> (Celexa)	Y N					Y N
	<b>Escitalopram</b> (Lexapro)	Y N					Y N
	<b>Fluoxetine</b> (Prozac)	Y N					Y N

	MEDICATION NAME	EVER TAKEN	INDICATION	TOTAL DAILY DOSE	START DATE	END DATE	ONGOING
SSRIs	<b>Fluvoxamine</b> (Luvox)	Y N					Y N
	<b>Paroxetine</b> (Paxil)	Y N					Y N
	<b>Sertraline</b> (Zoloft)	Y N					Y N
MAOIs	<b>Isocarboxazid</b> (Marplan)	Y N					Y N
	<b>Moclobemide</b> (Aurorix)	Y N					Y N
	<b>Phenelzine</b> (Nardil)	Y N					Y N
	<b>Seleginine</b> (Eldepryl)	Y N					Y N
	<b>Tranlycypromine</b> (Parnate)	Y N					Y N
Other Antidepressants	<b>Amoxepine</b> (Asendin)	Y N					Y N
	<b>Bupropion</b> (Wellbutrin)	Y N					Y N
	<b>Mirtazapine</b> (Remeron)	Y N					Y N
	<b>Nefazodone</b> (Serzone)	Y N					Y N
	<b>Reboxetine</b> (Edronax)	Y N					Y N
	<b>Trazodone</b> (Desyrel)	Y N					Y N
	<b>Venlafaxine</b> (Effexor)	Y N					Y N
	<b>Lithium Carbonate</b>	Y N					Y N
Anticonvulsants	<b>Carbamazepine</b> (Tegretrol)	Y N					Y N
	<b>Gabapentine</b> (Neurontin)	Y N					Y N
	<b>Lamotrigine</b> (Lamictal)	Y N					Y N
	<b>Oxcarbazepine</b> (Trileptal)	Y N					Y N
	<b>Topiramate</b> (Topamax)	Y N					Y N
	<b>Valproic Acid or Valproate</b> (Depakene, Depakote)	Y N					Y N

	MEDICATION NAME	EVER TAKEN	INDICATION	TOTAL DAILY DOSE	START DATE	END DATE	ONGOING
Benzodiazepines	<b>Alprazolam</b> (Xanax)	Y N					Y N
	<b>Buspirone</b> (Buspar)	Y N					Y N
	<b>Clonazepam</b> (Klonopin)	Y N					Y N
	<b>Chlordiazepoxide</b> (Librium)	Y N					Y N
Benzodiazepines (cont.)	<b>Diazepam</b> (Valium)	Y N					Y N
	<b>Hydroxyzine</b> (Vistaril)	Y N					Y N
	<b>Lorazepam</b> (Ativan)	Y N					Y N
	<b>Oxazepam</b> (Serax)	Y N					Y N
Stimulants	<b>D-amphetamine</b> (Adderall, Dexedrine)	Y N					Y N
	<b>Methylphenidate</b> (Ritalin)	Y N					Y N
	<b>Methylphenidate SR</b> (Concerta)	Y N					Y N
	<b>Pemoline</b> (Cylert)	Y N					Y N
SNRI	<b>Atomoxetine</b> (Strattera)	Y N					Y N
Atypical Antipsychotics	<b>Aripiprazole</b> (Abilify)	Y N					Y N
	<b>Clozapine</b> (Clozaril)	Y N					Y N
	<b>Olanzapine</b> (Zyprexa)	Y N					Y N
	<b>Quetiapine</b> (Seroquel)	Y N					Y N
	<b>Risperidone</b> (Risperdal)	Y N					Y N
	<b>Ziprasidone</b> (Geodon, Zeldox)	Y N					Y N



## II - Correlações bivariadas dentro do grupo de pacientes bipolares alcoolistas

Variáveis clínicas relacionadas ao TAB ou ao alcoolismo		Níveis de NAA	Níveis de PCr+Cr	Níveis de GPC+PC	Níveis de mio-Ins	Níveis de Glu+Gln	Níveis de glutamato
Idade	rho	-,333	,089	-,164	,044	-,121	-,446
	valor p	,121	,687	,455	,840	,584	,033
	n	23	23	23	23	23	23
Idade de início do TAB	rho	-,210	,081	-,139	-,118	,182	,363
	valor p	,337	,712	,526	,592	,405	,089
	n	23	23	23	23	23	23
Duração do TAB	rho	-,145	,004	-,064	,120	-,229	-,561
	valor p	,508	,986	,771	,586	,292	,005
	n	23	23	23	23	23	23
Número de hospitalizações	rho	,461	,199	,610	-,194	-,107	,006
	valor p	,062	,444	,009	,456	,682	,981
	n	17	17	17	17	17	17
Escore total de HDRS	rho	-,167	,275	-,061	,351	-,021	-,044
	valor p	,446	,204	,781	,100	,923	,842
	n	23	23	23	23	23	23
Escore total de YMRS	rho	-,175	,306	-,139	,177	,171	,235
	valor p	,425	,156	,528	,419	,435	,281
	n	23	23	23	23	23	23
Idade de início do uso intenso de álcool	rho	-,383	,195	-,357	-,411	,110	-,298
	valor p	,079	,385	,103	,057	,625	,178
	n	22	22	22	22	22	22
Duração do uso intenso de álcool	rho	-,382	-,022	-,132	,049	-,080	-,190
	valor p	,106	,929	,591	,841	,744	,436
	n	19	19	19	19	19	19
Tempo em remissão do alcoolismo	rho	,031	-,101	,236	,226	-,473	-,256
	valor p	,893	,663	,303	,324	,030	,262
	n	21	21	21	21	21	21
	N	23	23	23	23	23	23