

# À PROCURA DE MARCADORES BIOLÓGICOS

## No Comportamento Suicidário

Filipe ARANTES-GONÇALVES, Rui COELHO

### RESUMO

O comportamento suicidário continua a representar um sério problema de saúde pública. Apesar da existência de consultas especializadas nesta problemática, a eficácia destas mantém-se aquém do desejável. Por isso, a investigação sobre os seus marcadores biológicos poderá revelar-se de grande importância. O objectivo do presente artigo consiste em dar a conhecer os principais sistemas biológicos deste comportamento e discutir se estes poderão actuar como uma bateria de testes capazes de auxiliar a entrevista clínica na predição e prevenção do Suicídio. Foi feita uma pesquisa na Medline abrangendo o período de 1989 a 2007, com as palavras-chave *Neurobiology* e *Suicide* e foram seleccionados 40 artigos originais ou de revisão sobre o assunto após terem sido lidos os respectivos resumos.

De todos os sistemas investigados, aquele que apresenta resultados mais consistentes é o sistema serotoninérgico. A este nível, podemos referir que existe uma neurotransmissão diminuída desta monoamina no Sistema Nervoso Central e plaquetas, com aumento de ligação compensatória aos receptores serotoninérgicos. Simultaneamente, podemos encontrar uma hiperactivação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal com consequente não normalização do teste de supressão com Dexametasona, diminuição de genes neurotróficos no cérebro como o (*cAMP-response element binding protein*)CREB, (*Neurotrophin-3*)NT-3 e (*Brain-Derived-Neurotrophic-Factor*)BDNF e de moléculas do metabolismo lipídico, todos capazes de produzir uma *down-regulation* da neurotransmissão de serotonina. Estes resultados são encontrados em várias patologias que desencadeiam comportamento suicidário, o que aponta para uma neurobiologia específica do Suicídio. Por outro lado, os polimorfismos dos genes transportadores da serotonina, triptofano hidroxilase e receptor 5-HT<sub>2a</sub> parecem estar associados, de forma significativa, ao comportamento suicidário. De forma análoga, os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico parecem ser candidatos a desempenhar um papel, embora estes estudos necessitem de uma maior replicação. Finalmente, podemos enunciar que sobre os sistemas endocanabinóide, hormonal tireóide, celular glial e opióide existem já os primeiros resultados de associação ao suicídio, ainda que de forma muito preliminar.

Em conclusão, consideramos que dada a heterogeneidade deste tipo de comportamento, a prática clínica, poderá, eventualmente, ser apoiada por uma bateria de testes biológicos capazes de objectivar o quadro clínico, o que, obviamente, permitirá diagnosticar grandes grupos diagnósticos em vez de categorias específicas. Ou seja, poderá ser possível aumentar a sensibilidade mas, ao mesmo tempo, diminuir a especificidade.

F.A-G., R.C.: Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de São João. Porto

© 2008 CELOM

## SUMMARY

### SEEKING FOR BIOLOGICAL MARKERS in Suicidal Behaviour

Suicidal behaviour still represents a serious public health problem. Although the existence of some consultations on this subject, their efficacy remains very far from what we wish. In that sense, the research on the biological markers of suicidal behaviour might be of considerable importance. The aim of this paper is to present the biological systems involved on suicidal behaviour and to discuss if they can be used as a group of biological tests which could help clinical interview in predicting and preventing this kind of behaviour. It was done a Medline search between 1989 and 2007, considering the key-words *Neurobiology* and *Suicide* and therefore forty original or review articles were selected after reading each abstract content. From all the biological systems studied the one which shows more convincing data about its involvement in suicide is the serotonergic system. At this level, we can say that there is a decreased neurotransmission of this monoamine in the Central Nervous System and Platelets as well as a compensatory increased binding of ligands to the serotonergic receptors. At the same time, we have an hyperactivation of the HPA axis with lack of normalization of the Dexametason Supression Test, decrease of neurotrophic genes like CREB, NT-3 and BDNF on some regions of the brain and of molecules from the lipidic metabolism, all of them capable of down-regulating the serotonergic neurotransmission. These results are found in different pathologies with suicidal features, which make us think about a specific Neurobiology of Suicide. On the other hand, genetic polymorphisms of genes like the serotonin transporter, Tryptophan hydroxylase and 5-HT<sub>2a</sub> receptor seem to be significantly associated to suicide. Others, like the dopaminergic and noradrenergic systems are possible candidates to play a role on this behaviour but these studies need further replication. Finally, we can say that about the endocannabinoid, thyroid hormones, glia and opioid receptors systems there are already the first results of their involvement on suicide but these are very preliminary data. In conclusion, we consider that as this is a largely heterogenous kind of behavior, clinical practice could, potentially, be assisted by a group of biological tests capable of making the clinical cases more objective, which in turn would allowed us to diagnose large nosographic groups of patients instead of specific categories. In other words, it would be possible to increase sensibility but at the same time decrease specificity.

## INTRODUÇÃO

O comportamento suicidário, nas suas mais variadas formas, desde o para-suicídio até ao suicídio completo, passando pela tentativa de suicídio, continua a representar na clínica psiquiátrica e sociedade actual, um sério problema de Saúde Pública. Os casos descritos acometem doentes com doença mental muito grave (perturbação depressiva *major*, psicoses), doentes com patologia mental menos grave (perturbação de pânico e de personalidade) e sujeitos sem doença mental diagnosticada. A maior prevalência desta forma de comportamento continua a ser encontrada nas perturbações afectivas, sobretudo depressão e doença bipolar. Apesar de em alguns departamentos de Psiquiatria e Saúde Mental já existirem consultas de sub-especialidade de prevenção do comportamento suicidário, a eficácia destas mantém-se aquém dos níveis

desejáveis. Provavelmente, tal acontece devido a apenas se utilizar como instrumentos de trabalho a história clínica e a relação terapêutica com o doente. Apesar de serem duas abordagens de indiscutível importância, pensamos que seria altamente benéfico, quando possível, a complementaridade com testes biológicos laboratoriais capazes de objectivar a situação clínica. É, exactamente, a este nível que a investigação sobre marcadores biológicos do comportamento suicidário se poderá revelar de extrema utilidade de um ponto de vista preditivo e preventivo. No entanto, é óbvio que os dados da investigação provenientes de estudos de ciência animal de laboratório necessitam de ser encarados com grande cautela no que respeita à sua eventual extrapolação para o contexto clínico em humanos. Apesar de ser correcto afirmar-se que existe uma grande semelhança entre o cérebro humano e os seus correspondentes nos roedores e primatas não humanos, tam-

bém não é menos verdade que pequenas diferenças de neuroanatomia entre as diferentes espécies de mamíferos acarretam grandes diferenças comportamentais. No caso particular do comportamento suicidário, a região cerebral mais extensamente implicada neste tipo de comportamento é o cortex pré-frontal, o qual é, ao mesmo tempo, o principal constituinte do neocórtex que, por sua vez, é a parte do cérebro que mais difere entre humanos e restantes mamíferos, sendo considerado por alguns neurocientistas como a região neurobiológica mais específica do comportamento humano. Por isso, a extrapolação de resultados de investigação animal referentes ao cortex pré-frontal requer cautelas adicionais.

### O Sistema Serotoninérgico

Níveis baixos de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) no fluido cérebro-espinhal (CSF) foram encontrados em doentes com esquizofrenia, depressão e perturbações de personalidade que tentaram o suicídio mas não nas mesmas patologias sem tentativa de Suicídio<sup>1</sup>. O 5-HIAA é o principal metabolito da serotonina, pelo que níveis diminuídos desta molécula indicam neurotransmissão diminuída de serotonina no sistema nervoso central (SNC) com consequente *turnover* e catabolismo da serotonina baixos. Por outro lado, podemos referir que o facto de este achado ser encontrado em várias patologias sugere que este é independente do diagnóstico prévio, ou seja, específico do Suicídio. Os níveis de 5-HIAA também se encontram diminuídos nos doentes que concretizaram o Suicídio, isto é, não só na tentativa de Suicídio mas também na forma mais grave de comportamento suicidário que é o Suicídio completo<sup>2</sup>. Também é sabido que níveis baixos de 5-HIAA são preditivos de futuras tentativas de Suicídio e são tanto mais baixos quanto maior a violência do acto suicida e do comportamento impulsivo<sup>3</sup>.

Assim, no comportamento suicidário, coloca-se a hipótese de uma menor projecção de serotonina para o córtex pré-frontal ventro-medial, o qual está implicado na regulação de comportamentos de inibição<sup>4</sup>. Desta situação, resultaria comportamento impulsivo, agressivo e desinibitório. De facto, a diminuição da função serotoninérgica está associada a comportamentos impulsivos, agressivos e suicidários<sup>5</sup>. Simultaneamente, Arango et al encontraram um aumento na densidade de neurónios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe<sup>6</sup>. Este achado pode ser entendido como um mecanismo compensatório de *feedback* fisiológico negativo para a neurotransmissão diminuída de serotonina já descrita. Outro aspecto também relevante é que os doentes com história de tentativas de Suicídio apresentam uma diminuição da resposta da

prolactina à administração de fenfluramina<sup>5</sup>. A fenfluramina, quando administrada, provoca libertação da serotonina que, por sua vez, provoca uma resposta de prolactina a essa mesma libertação. Ora, se a resposta da prolactina se encontra diminuída é porque a fenfluramina desencadeou pouca libertação de serotonina, o que aponta, de novo, para uma neurotransmissão diminuída de serotonina. Por ultimo, quanto mais letal for a tentativa de Suicídio, mais baixos são os níveis de 5-HIAA e maior é o bloqueio da resposta da prolactina à administração de fenfluramina<sup>7</sup>.

### Stress e Serotonina

Vítimas de suicídio apresentam menor número de receptores para a hormona libertadora das corticotrofinas (CRH) no córtex frontal e níveis elevados do factor libertador das corticotrofinas (CRF) no CSF<sup>8</sup>. Esta diminuição de receptores pode ser entendida como um mecanismo de feedback fisiológico negativo cujo objectivo seria uma compensação para a activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA). Por outro lado, os indivíduos que concretizaram o Suicídio, tipicamente, não normalizam os níveis de cortisol no teste de supressão com dexametasona<sup>2</sup>. Também é verdade que quanto maior a violência do acto suicida mais altos são os níveis de cortisol<sup>9</sup>. De forma análoga, estudos *post-mortem* de vítimas de Suicídio encontraram activação crónica do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA), hiperplasia do córtex adrenal, aumento de CRH no CSF e *down-regulation* de receptores CRH no córtex frontal<sup>10</sup>. Todos estes dados de investigação apontam para uma disfunção crónica no funcionamento do eixo HPA.

Na relação do stress com a serotonina, podemos dizer que quando a imipramina não consegue diminuir os níveis de corticosterona no rato também falha em prevenir a *down-regulation* dos receptores 5-HT1a<sup>10</sup>, o que sugere uma inter-dependência entre estes dois sistemas. Também sabemos que a hipercortisolemia provoca *down-regulation* dos receptores 5-HT1a, sobretudo na região CA3 e giro denteado do hipocampo<sup>11</sup>. Simultaneamente, o stress é capaz de diminuir a expressão dos receptores 5-HT1b, no que resultaria em activação de comportamentos impulsivos e agressivos<sup>11</sup>. Ainda sobre o stress, este tem a propriedade de diminuir a expressão de receptores 5-HT2a no neocórtex do cérebro anterior do rato<sup>12</sup>. Por sua vez, a separação materna provoca uma diminuição de RNAm dos receptores 5HT1a na região CA1 do hipocampo das crias bem como diminuição da ligação da serotonina aos receptores 5-HT2a no córtex frontal em animais adultos<sup>12</sup>. Daí que possamos inferir que enquanto o eixo HPA depende sobremaneira dos eventos de stress, o sistema serotoni-

nérgico é conceptualizado como sendo de natureza constitucional<sup>13</sup>.

### Receptores e Metabolismo da Serotonina

Foi documentada uma correlação positiva entre o número de receptores 5-HT<sub>2</sub> e a gravidade das sequelas físicas das tentativas de suicídio<sup>5</sup>. Relativamente a vítimas de suicídio, foi encontrado um aumento da ligação aos receptores 5-HT<sub>2a</sub> em regiões do sistema límbico como a amígdala e o hipocampo<sup>5</sup>. No entanto, um estudo com tomografia computadorizada com emissão de fotões simples (SPECT) e a utilização de radioligandos altamente selectivos sugeriu uma diminuição da ligação aos receptores 5-HT<sub>2a</sub>, sobretudo, no córtex pré-frontal dorso-lateral nos casos de suicídio violento<sup>13</sup>. Essa diminuição parece estar relacionada com sentimentos de desespero, ao nível da avaliação clínica<sup>13</sup>. Também ao nível de várias regiões do córtex pré-frontal de vítimas de suicídio, foram documentados resultados contraditórios relativamente aos anteriores, nomeadamente, uma correlação positiva entre agressividade e aumento da afinidade para receptores 5-HT<sub>2a</sub><sup>14</sup>. O facto de estes estudos recrutarem tamanhos amostrais diferentes em número e composição bem como utilização de técnicas com resolução díspar pode contribuir para as diferenças nos resultados encontrados. Em doentes alcoólicos que se suicidaram, encontrou-se um aumento da ligação aos receptores 5-HT<sub>2a</sub> no córtex pré-frontal<sup>15</sup>. Noutras regiões cerebrais como o globo pálido, também se registou um aumento da ligação a receptores da serotonina, sobretudo, 5-HT<sub>1b</sub> em doentes que concretizaram suicídios violentos<sup>16,17</sup>. Por último, um estudo piloto determinou um aumento de receptores 5-HT<sub>1a</sub> no sub-núcleo ventro-lateral da rafe dorsal em vítimas de suicídio com depressão, comparativamente a controlos<sup>18</sup>.

### Serotonina Plaquetária

Em doentes com depressão e ideação ou tentativa de suicídio, podemos encontrar uma maior ligação do ácido lisérgico aos receptores 5-HT<sub>2a</sub> plaquetários relativamente a controlos saudáveis<sup>19</sup>, estando esta presente em várias doenças psiquiátricas, ou seja, é independente do diagnóstico prévio. Por outro lado, essa mesma ligação é maior nos casos de tentativa de suicídio actual relativamente a tentativas passadas<sup>19</sup>. No que respeita aos doentes com depressão que tentaram o suicídio, estes apresentam uma menor ligação da imipramina nas plaquetas, comparativamente a controlos<sup>1</sup>, o que sugere que estes têm menor conteúdo de serotonina no interior das plaquetas<sup>6</sup>. Estes dados apontam, uma vez mais, para uma neurotransmissão diminuída da serotonina, neste caso, a

nível periférico. No entanto, convém realçar que tanto as plaquetas como o SNC têm a mesma origem embriológica que é a crista neural da ectoderme, pelo que as primeiras constituem uma razoável aproximação ao estudo da serotonina no SNC dadas as semelhanças nos receptores e metabolismo deste neurotransmissor nestes dois sistemas. A prová-lo estão as várias décadas de investigação em Psiquiatria Biológica sobre serotonina plaquetária.

### Moléculas de Sinalização Intra-Celular

A hidrólise de metabolitos da via intracelular de sinalização do fosfatidilinositol (PI) está elevada nos doentes com história de comportamento suicidário, comparativamente a controlos<sup>17</sup>. Na mesma linha, nas vítimas de suicídio com diagnóstico prévio de depressão encontramos uma diminuição da actividade do sistema PI induzida pelas proteínas G ao nível do córtex pré-frontal, bem como alterações de sub-unidades das mesmas proteínas em várias sub-regiões da mesma estrutura cerebral<sup>18,20</sup>. Estes dados revelam que no estudo do comportamento suicidário até ao nível intra-celular encontramos alterações, sendo de assinalar que o sistema PI é dos sistemas mais importantes no funcionamento de qualquer célula, seja qual for a sua localização. Em relação à expressão de factores neurotróficos, alguns estudos evidenciaram aumento da fosforilação de (*cAMP-response element binding protein*) CREB em várias regiões como a amígdala e córtices pré-frontal e temporal de doentes que concretizaram o suicídio<sup>21</sup>. Curiosamente, o lítio parece diminuir a fosforilação de CREB, em especial, na região basal acessória da amígdala<sup>21</sup>. Acerca de outros factores neurotróficos, um estudo sugeriu uma diminuição dos níveis de (*Brain-Derived Neurotrophic-Factor*)BDNF e (*Neurotrophin-3*)NT-3 no hipocampo e de BDNF no córtex pré-frontal<sup>22</sup>. É curioso que os ratos que têm expressão diminuída de BDNF apresentam degenerescência e perda da densidade das fibras serotoninérgicas, estando, esta alteração anatómica, associada de forma estatisticamente significativa com o comportamento agressivo<sup>23</sup>. Por último, a expressão da cascata intra-celular AMPc-(*Phosphokinase-A*)PKA-CREB está diminuída no córtex pré-frontal e hipocampo de vítimas de suicídio<sup>1</sup>. Todos estes factores neurotróficos são importantes na sobrevivência e crescimento neuronais assim como fazem parte das cascatas intra-celulares que são fundamentais no armazenamento de memórias (implícita e explícita) no *interior* dos neurónios. O aumento de alguns destes factores na amígdala e córtex pré-frontal poderá, eventualmente, ser relacionado com as perturbações emocionais deste doentes enquanto a diminuição de outras neurotrofinas no hipocampo e córtex pré-frontal poderá

ser equacionada como equivalente biológico das perturbações cognitivas e mnésicas que estes doentes muitas vezes apresentam.

### Metabolismo Lipídico

Estudos em macacos sugerem que a actividade serotoninérgica pode ser diminuída pela redução da ingestão de colesterol<sup>6</sup>. De forma análoga, sobre ácidos gordos, podemos referir que baixos níveis de ácido decosaheptaenóico e uma razão Omega-6/Omega-3 elevada são predictivos de comportamento suicidário em casos de Depressão<sup>24</sup>. Por outro lado, doentes que se suicidaram no contexto de primeiro episódio psicótico, apresentam níveis de colesterol sanguíneo diminuídos<sup>25</sup>. Mais ainda, níveis diminuídos de Omega-3 estão associados com tentativa de suicídio em doentes com depressão unipolar e bipolar<sup>8</sup>. Por último, nos suicídios violentos, o colesterol total sérico está 30% mais baixo comparativamente a suicídios não violentos ou controlos saudáveis<sup>5</sup>.

### Genes Candidatos

Os estudos de gémeos sugerem uma maior concordância nos pares monozigóticos (13,2%) relativamente aos dizigóticos (0,7%) no comportamento suicidário<sup>16</sup>. Outros estudos genéticos, chegaram a resultados de 18,5% para os gémeos monozigóticos e 0,7% para os dizigóticos<sup>3</sup>. Ainda sobre o mesmo assunto, um estudo sugere uma contribuição genética específica para o suicídio devido ao facto de existirem famílias com grande agregação de doenças afectivas e alta taxa de suicídio e outras famílias com agregação patológica semelhante mas prevalência suicidária praticamente nula<sup>3</sup>. Relativamente a genes candidatos, podemos enunciar que alguns estudos *post-mortem* encontraram uma diminuição do receptor do transportador de serotonina ao nível do hipotálamo e núcleos da rafe em vítimas de suicídio com depressão<sup>5</sup>. Sobre o mesmo gene, um estudo com auto-radiografia evidenciou que em 42 regiões cerebrais (num total de 43 estudadas) havia diminuição da ligação ao receptor do transportador de serotonina<sup>5</sup>. Também vários estudos parecem apontar para uma menor ligação ao receptor do transportador de serotonina no córtex pré-frontal ventral de vítimas de suicídio<sup>16,17</sup>. Por outro lado, o comportamento suicidário está associado a um determinado polimorfismo da hidroxilase do triptofano, uma enzima implicada na biossíntese da serotonina<sup>16</sup>. Os níveis desta enzima encontram-se elevados no *locus coeruleus* das vítimas de suicídio, comparativamente a controlos<sup>18</sup>. Também a imunoreactividade desta enzima se encontra elevada no núcleo dorsal da rafe em vítimas de suicídio com depressão<sup>26</sup>. No entanto, outro estudo

sugeriu imunoreactividade normal desta enzima no mesmo tipo de doentes<sup>27</sup>. Em relação a outros genes candidatos, podemos adiantar que o alelo 342C do gene que codifica a enzima SSAT é encontrado com maior frequência nos córtices motor, pré-frontal dorso-lateral e orbital de doentes que se suicidaram<sup>28</sup>. Por sua vez, a expressão do gene do receptor 5-HT<sub>2a</sub> apresenta-se aumentada em suicídios de doentes com depressão<sup>29</sup>. Para terminar, um estudo encontrou uma associação significativa entre o haplótipo 6526-5806T218C e suicídios violentos<sup>30</sup>. Antevendo o futuro dos estudos de Genética do comportamento suicidário, alguns autores apontam um papel importante para a técnica de *microarrays* na selecção de genes candidatos<sup>31</sup>.

### Sistema Dopaminérgico

Doentes com depressão que tentaram o suicídio apresentam diminuição do ácido homovanílico (HVA), o principal metabolito da dopamina, na urina<sup>32</sup>. Sobre a mesma temática, doentes com depressão e tentativa de suicídio no passado apresentaram níveis mais baixos de HVA no CSF comparativamente a controlos com depressão mas sem história de tentativa de suicídio<sup>11</sup>. Por outro lado, a resposta da hormona do crescimento à apomorfina (agonista dopaminérgico selectivo), é menor em doentes com depressão e história de tentativa de suicídio, relativamente à mesma patologia sem comportamento suicidário<sup>11</sup>. Paralelamente, em relação à comorbilidade entre depressão e alcoolismo, estes doentes apresentam níveis mais baixos de HVA do que aqueles com depressão mas sem alcoolismo<sup>7</sup>. Também, é verdade que os níveis de HVA no CSF se encontram diminuídos no comportamento suicidário recorrente, relativamente a controlos<sup>33</sup>. Por último, um estudo sugeriu a presença de razões HVA/5-HIAA e HVA/(4-hidroxi-metoxi-fenil-glicol)/MHPG baixas em doentes com história prévia de tentativas de suicídio<sup>12</sup>.

### Sistema Noradrenérgico

As vítimas de suicídio apresentam diminuição do número de neurónios noradrenérgicos no *locus coeruleus*<sup>5</sup>. No caso de suicídios violentos, os doentes apresentam diminuição do número de receptores adrenérgicos beta no córtex frontal<sup>5</sup>. Também, nos doentes alcoólicos que se suicidaram, existe uma ligação diminuída aos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2<sup>15</sup>. Por outro lado, parece haver um aumento da actividade cortical em vítimas de suicídio, representada por afinidade de ligação diminuída para os receptores alfa e aumentada para os receptores  $\beta$ -1<sup>12</sup>. Por sua vez, doentes com doença bipolar que tentaram o suicídio, apresentaram níveis de MHPG (principal metabolito

de noradrenalina) significativamente mais baixos, relativamente a controlos<sup>8</sup>. Por último, Agren documentou uma correlação inversa entre letalidade suicidária e níveis de MHPG no CSF<sup>8</sup>.

### Sistema Endocanabinóide

Estudos *postmortem* de cérebros de doentes com depressão que concretizaram o suicídio, revelaram um aumento na densidade e ligação de ligandos nos receptores canabinóides-1 (Cb1) localizados no córtex pré-frontal dorso-lateral<sup>34</sup>. Um outro estudo chegou a resultados semelhantes, através de níveis elevados de receptores Cb1 e respectivas proteínas G acopladas a esse receptor também no córtex pré-frontal dorso-lateral em vítimas de Suicídio com diagnóstico de depressão e alcoolismo<sup>35</sup>. Nessa região, também foram documentados níveis elevados de metabolitos endocanabinóides em doentes alcoólicos crónicos que se suicidaram<sup>35</sup>. Por último, estudos *post-mortem* de cérebros de doentes alcoólicos crónicos que se suicidaram revelaram aumento da densidade, afinidade e imunoreactividade de receptores Cb1, bem como aumento de metabolitos endocanabinóides em várias regiões<sup>36</sup>.

### Outros Sistemas Biológicos Candidatos

Ao nível da anatomia cerebral, os estudos de Rayakowska fornecem evidência preliminar de presença de anormalidades citoarquitectónicas no córtex pré-frontal de vítimas de suicídio<sup>6</sup>. A este nível, os estudos sobre substância branca e cinzenta poderão revelar-se importantes. Por outro lado, as hiperintensidades de sinal em várias regiões cerebrais obtidas com (*Ressonância Magnética estrutural*) RMN associam-se a história de tentativas de suicídio de adultos e crianças com depressão unipolar<sup>8</sup>. Também nas vítimas de suicídio encontramos diminuição dos transportadores de serotonina pré-sinápticos no córtex pré-frontal, hipotálamo, córtex occipital e tronco cerebral<sup>1</sup>. No que respeita às células gliais, deparamo-nos com elevada densidade de células da micróglia em doentes com esquizofrenia e depressão que se suicidaram<sup>37</sup>. Estes dados obrigam-nos a considerar com maior atenção as interacções entre os sistemas nervoso e imune, uma vez que as células da micróglia desempenham um papel de relevo a este nível. Relativamente à transtirretina (uma proteína de ligação e transporte da hormona tireóideia T4), doentes com depressão e pontuações mais elevadas em escalas de comportamento suicidário, apresentam níveis desta proteína no CSF mais baixos, tendo estes uma variação proporcionalmente directa com os níveis de 5-HIAA<sup>38</sup>. É plausível que uma diminuição da neurotransmissão da serotonina ao nível dos receptores 5-HT<sub>2c</sub> do plexus coróide seja

responsável por uma diminuição da produção de transtirretina<sup>38</sup>. Por último, existe uma densidade, afinidade e ligação aumentadas nos receptores opióides-mu em várias regiões cerebrais em vítimas de Suicídio, embora com predominio no córtex pré-frontal<sup>39</sup>. Como é sabido, as moléculas opióides são responsáveis por estados de prazer e alívio de tensão psicológica, donde estes resultados poderiam traduzir estados de desprazer, conflito e *stress* nos casos de comportamento suicidário.

### DISCUSSÃO

Relativamente ao sistema serotoninérgico, à excepção do aumento da densidade de neurónios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe que foi encontrado em estudos animais, todos os outros resultados da investigação são provenientes de doentes com comportamento suicidário pelo que os consideramos mais próximos do contexto de prática clínica. Por outro lado, estes estudos tiveram como suporte metodológico a quantificação de metabolito de neurotransmissor após extracção de liquido cerebro-espinhal por punção lombar, o que se revela como uma mais valia pois os investigadores tiveram a oportunidade de fazer estes doseamentos a nível do SNC e não a nível de fluidos periféricos como, por exemplo, o plasma sanguíneo, o que enfraqueceria as conclusões dos estudos.

Na secção sobre stress e serotonina as conclusões dos resultados encontrados ora pertencem a estudos em animais, ora resultam de estudos *post-mortem* em humanos. Em relação a estes últimos, torna-se fundamental sublinhar as suas vantagens e limitações. Este tipo de estudos em humanos tem a propriedade de permitir quantificar todo um conjunto de parâmetros biológicos que habitualmente só é possível concretizar em estudos com animais dada a impossibilidade de aceder ao cérebro humano, por questões de excessiva invisibilidade, durante o ciclo vital, em termos morfológicos, bioquímicos e ultra-estruturais. Contudo, é premente referir que as amostras destes estudos são provenientes de bancos de cérebros que, naturalmente, tentam acautelar ao máximo a qualidade do material cerebral, apesar de muitas vezes os investigadores requisitarem o mesmo muito tempo após a morte dos doentes, altura em que a deterioração é já significativa. Por outro lado, nem sempre é possível eliminar os viéses ou factores de confundimento que resultam da exposição prévia dos doentes a diferentes classes de psicofármacos e respectivas doses.

Na secção intitulada receptores e metabolismo da serotonina, encontramos alguns dados de estudos de neuroimagem funcional. Estes têm a vantagem de permitir estudar o cérebro humano quanto á sua função e, mais

importante, em tempo real. Sobre os resultados citados, a maioria provém de técnicas de neuroimagem como PET e SPECT que têm como principal vantagem o fornecimento de informação molecular embora tenham como limitação um poder de resolução temporal significativamente inferior ao da RMN funcional. Por ultimo, convém assinalar que os resultados provenientes de estudos com neuroimagem funcional são, muitas vezes, enviesados por alterações relacionadas com a densidade de substância branca e cinzenta, pelo que, idealmente, este tipo de estudos deveria ser auxiliado por técnicas específicas de RMN estrutural.

Sobre a secção serotonina plaquetária, apenas umas breves linhas. Como foi previamente explicado, SNC e plaquetas têm a mesma origem embriológica que é a ectoderme, mais especificamente a crista neural da neuroectoderme. Como é facilmente compreensível, existe uma enorme semelhança na origem destes dois sistemas que não se reporta apenas a uma camada germinativa em particular (ectoderme), nem uma sub-camada específica (neuroectoderme) mas sim uma estrutura que lhe pertence (crista neural). É verdade que posteriormente cada tipo de células é sujeito à exposição de todo um conjunto de factores de silenciamento ou amplificação das suas características. Todavia, a investigação em Embriologia do SNC dá-nos a possibilidade de compreender que mesmo após haver a separação entre as duas linhas celulares muitas características fenotípicas e de funcionamento fisiológico destas irá permanecer semelhante. Por isso, os únicos receptores de serotonina plaquetária (5-HT-2a) são iguais aos do SNC na sua estrutura e funcionamento.

Sobre o sub-capítulo moléculas de sinalização intracelular, consideramos oportuno enfatizar que o estudo de factores com propriedades neurotróficas se revela de enorme importância pois podem ser considerados alvos a atingir na síntese de psicofármacos com potência anti-suicidária. Claro que após a evidência preliminar em estudos animais, os novos compostos sintetizados teriam de ser estudados em humanos através de ensaios clínicos randomizados e aleatorizados com dupla ocultação com o objectivo de se atingir um nível de evidência científica mais fidedigno.

No que concerne ao metabolismo lipídico há apenas a chamada de atenção para o facto de a maioria dos resultados ser proveniente de doseamentos a nível periférico, neste caso, o plasma sanguíneo, o que, como já referido, torna mais difícil a extrapolação dos resultados para o SNC no qual o sistema lipídico assume características importantes ao nível das bainhas de mielina na condução da informação eléctrica.

No que respeita ao estudo de genes candidatos de susceptibilidade no comportamento suicidário, pensamos que o seu estudo é bastante importante, embora nos pareça que mais interessante para um melhor esclarecimento deste tipo de comportamento seria o estudo das interações genes-ambiente. Trata-se de estudos extremamente difíceis de desenhar e executar mas cujos resultados são de uma enorme importância para a comunidade científica. Seria, porventura, interessante estudar diferentes tipos de alelos num grupo de doentes com as mesmas características psicopatológicas e fazer um seguimento prospectivo dos mesmos e verificar diferentes tipos de comportamento suicidário no contexto de situações de *stress* ou *life events*.

A propósito dos restantes sistemas biológicos considerados, os dados obtidos são ainda escassos para serem encarados como relevantes na etiopatogenia do comportamento suicidário, pelo que se considera que necessitam de maior replicação.

## CONCLUSÃO

O estudo dos marcadores biológicos no comportamento suicidário tem revelado grandes progressos mas ao mesmo tempo algumas incongruências ao nível dos resultados de determinadas linhas de investigação. Sem dúvida que a disfunção no sistema serotoninérgico é o parâmetro biológico mais extenso e solidamente replicado ao longo de cerca de 30 anos de investigação. Mas outros sistemas poderão, também, mostrar-se decisivos pois os estudos sobre eles são, ainda, escassos para se tirarem ilações definitivas. O futuro passará, em nosso entender, por uma melhor clarificação desses sistemas menos estudados e posterior integração destes com o sistema serotoninérgico. Por isso, é de prever que dada a complexidade, diversidade e determinação multifactorial do comportamento suicidário, a actividade clínica poderá passar a ser sustentada, potencialmente, por uma bateria de testes biológicos e não um único exame<sup>40</sup>. No que resultaria a possibilidade de caracterizar grandes grupos nosológicos em vez de categorias específicas. Ou seja, podemos aumentar a sensibilidade do diagnóstico mas, ao mesmo tempo, diminuir a especificidade.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. MANN JJ: Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(10):819-828
2. SULLIVAN GM, OQUENDO MA, HUANG YY, MANN JJ: Elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid levels in women with co morbid depression and panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(5):547-556
3. JOINER TE JR, BROWN JS, WINGATE LR: The psychology and neurobiology of suicidal behaviour. *Annu Rev Psychol* 2005;56:287-314
4. OQUENDO MA, CURRIER D, MANN JJ: Prospective studies of suicidal behaviour in major depression and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(3):151-8
5. KAMALI, M. OQUENDO, MA. MANN JJ: Understanding the neurobiology of suicidal behaviour. *Depress Anxiety* 2001;14(3):164-176
6. MANN JJ, STOFF DM: A synthesis of current findings regarding neurobiological correlates and treatment of suicidal behaviour. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:352-363
7. SHER L, OQUENDO MA, GRUNEBAUM MF, BURKE AK, HUANG YY, MANN JJ: CSF monoamine metabolites and lethality of suicide attempts in depressed patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(1):12-5
8. Sublett ME, Oquendo MA, Mann JJ: Rational approaches to the neurobiologic study of youth at risk for bipolar disorder and suicide. *Bipolar Disord* 2006;8:526-42
9. LOPEZ JF, VAZQUEZ DM, CHALMERS DT, WATSON SJ: Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:106-134
10. MANN JJ, CURRIER D, STANLEY B, OQUENDO MA, AMSEL LV, ELLIS SP: Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(4):465-474
11. HARKAVY-FRIEDMAN JM, KEILP JG, GRUNEBAUM MF et al: Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect Disord* 2006;94(1-3):255-9
12. BRONISCH T, BRUNNER J, BONDY B. Rujescu, D. Bishof, G. Heuser, I. et al. A multicenter study about Neurobiology of Suicidal Behaviour: design, development and preliminary results. *Arch Suicide Res* 2005;9(1):19-26
13. HEERINGEN KV: The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry* 2003;48(5):292-300
14. OQUENDO MA, RUSSO SA, UNDERWOOD MD et al: Higher Postmortem Prefrontal 5-HT<sub>2a</sub> Receptor Binding Correlates with Lifetime Aggression in Suicide. *Biol Psychiatry* 2006;59:235-243
15. UNDERWOOD MD, MANN JJ, ARANGO V: Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcoholic suicide. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:57S-69S
16. MANN JJ, BRENT DA, ARANGO V: The neurobiology and genetics of suicide and attemptes suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacol* 2001;24(5):467-477
17. SHER L: On the role of neurobiological and genetic factors in the etiology and pathogenesis of suicidal behaviour among immigrants. *Medical Hypothesis* 1999;53(2):110-1
18. STOCKMEIER CA: Neurobiology of serotonin in depression and suicide. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:220-232
19. PANDEY GN: Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelets and neuroendocrine studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:182-200
20. KAREGE F, PERROUD N, BURKHARDT S, SCHWALD M, BALLMANN E, LA HARPE R: Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 2007;61:240-5
21. YOUNG LT, BEZCHLIBNYK YB, CHEN B, WANG JF, MACQUEEN GM: Amygdala cyclic adenosine monophosphate response element binding protein phosphorylation in patients with mood disorders: effects of diagnosis, suicide and drug treatment. *Biol Psychiatry* 2004;55(6):570-7
22. KAREGE F, VAUDAN G, SCHWALD M, PERROUD N, LA HARPE R: Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136(1-2):29-37
23. ARANTES-GONÇALVES F, COELHO R: Depression and Treatment. Apoptosis, Neuroplasticity and Antidepressants. *Acta Med Port* 2006;19:9-20
24. SUBLETTE ME, HIBBELN JR, GALFALBY H, OQUENDO MA, MANN JJ: Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 2006;163(6):1100-2
25. MARCINKO D, PIVAC N, MARTINAC M, JAKOVLJEVIC M, MIHALJEVIC-PELES A, MUCK-SELER D: Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 2007;150(1):105-8
26. BOLDRINI M, UNDERWOOD MD, MANN JJ, ARANGO V: More tryptophan hydroxylase in the brainstem dorsal raphe nucleus in depressed suicides. *Brain Res* 2005;1041(1):19-28
27. BAUMANN B, DANOS P, DIEKMANN S et al: Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus is reduced in depressed non-suicidal patients but normal in depressed suicidal patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(4):212-9
28. SEQUEIRA A, GWADRY FG, FFRENCH-MULLEN JM et al: Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(1):35-48
29. GWADRY FG, SEQUEIRA A, JARLATH MH, FFRENCH-MULLEN JM, TURECKI G: Molecular characterization of suicide by micro array analysis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133(1):48-56
30. TURECKI G, ZHU Z, TZENOVA J et al: TPH and suicidal behaviour: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry* 2001;6(1):98-102
31. KLEMPAN T, TURECKI G: Suicide: a neurobiological point of view. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(3):172-3
32. SHER L, MANN JJ, TRASKMAN-BENDZ L et al: Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord* 2006;90:83-9
33. ROY A, DE YONG J, LINNOILA M: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behaviour in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:609-612
34. HUNGUND BL, VINOD KY, KASSIR SA et al: Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated (35S) GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry* 2004;9(2):184-190

35. VINOD KY, HUNGUND BL: Role of the endocannabinoid system in depression and suicide. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(10):539-545
36. VINOD, KY. ARANGO, V. XIE, S et al: Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. *Biol Psychiatry* 2005;57(5):480-6
37. STEINER, J. BIELAU, H. BRISCH R et al: Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatry Res* 2006;14:1-7
38. SULLIVAN GM, MANN, JJ, OQUENDO MA, LO ES, COOPER TB, GORMAN JM: Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry* 2006;60(5):500-6
39. ZALSMAN G, MOLCHO A, HUANG Y, DWORK A, LI S, MANN JJ: Postmortem mu-opioid receptor binding in suicide victims and controls. *J Neural Transm* 2005;112(7):949-954
40. OQUENDO MA, MANN JJ: Intervention research for suicidal behaviour. *Lancet* 2003;362:844-5



*Hospital São João, Porto*