# TRANSTORNOS Mentais DE ANIMAIS

Dra. Erika Zanoni Fagundes Cunha

# TRANTORNOS MENTAIS DE ANIMAIS

Dra. Erika Zanoni Fagundes Cunha

## RESUMO

Com o objetivo de compreender e promover o reconhecimento dos transtornos mentais em seres humanos, os médicos realizam consultas aos manuais de diagnóstico. Dentre os mais respeitados e acatados tem-se o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-DSM-5. Na Medicina Veterinária não se encontram manuais para orientar os profissionais a respeito dos sinais de transtornos psiquiátricos e das opções de tratamento. Renomados autores concordam que os problemas relacionados ao medo, a ansiedade e a depressão se apresentam com frequência em animais e salientam a importância de estudos na área; bem como a necessidade do desenvolvimento e da adaptação de instrumentos (escalas) que mensurem a qualidade de vida dos animais em cativeiro. O aprimoramento e evolução de tais pesquisas facilitarão determinar melhores critérios de diagnósticos, a identificação e o reconhecimento dos transtornos mentais nos animais, contribuindo, assim para o trabalho dos clínicos, zoólogos e cuidadores. A revisão é uma contribuição para o avanço dos estudos a respeito do reconhecimento e identificação dos transtornos psiquiátricos dos animais e seu conteúdo se presta como alerta e encorajamento para os profissionais que atuam na melhoria do bem-estar animal.



Palavras-chave: Transtornos mentais. Estresse. Animais em cativeiro.

## ABSTRACT

When looking to facilitate the identification of mental disorders in humans, medical doctors refer to diagnostic manuals. Among them, the most mentioned is the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-5. There are no manuals in zoology to orient professionals about psychiatric disorders and options of treatment. Many authors agree that problems especially related to fear, anxiety, and depression manifest quite often in animals, and point out the importance of studies in the area of evaluation of clinical signs, as well as the adaptation of instruments to measure behavior of confined or captive animals. The improvement and evolution of these researches will make easier to describe the diagnostic criteria and the prevalence of mental disorders in animals, this way, contributing to the work of clinicians, zoologists and handlers. The work is a contribution to the advancement of studies on psychiatric disorders in animals and its content serves as a wake-up call and an encouragement to the professionals that work for the improvement of animal well-being.



Keywords: Mental disorders. Stress. Animals in captivity.

## 1. INTRODUÇÃO

Respeitados autores relatam que os animais são considerados sencientes, ou seja, são capazes de sentir raiva, medo, alegria e compaixão (BROOM; MOLENTO, 2004; GRIFFIN; SPECK, 2004). DURHAM (2003) afirma que experiências emocionais intensas e estressantes, como as que são vividas em cativeiro, podem desencadear mecanismos neurobiológicos complexos, que se tornarem crônicos podem resultar em consequências deletérias físicas e emocionais.

Várias dificuldades ambientais podem alterar o comportamento dos animais. Um comportamento anormal pode ajudar um indivíduo a lidar com a situação, mas ainda é um indicador que o bem-estar é pobre.

Comportamentos anormais, sem função aparente, podem estar relacionados com desordem mental (BROOM, 1991).

A exposição crônica a eventos estressantes resulta no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (MURRAY et al., 2009; SAPOLSKY, 2007, 2016). Os animais cronicamente estressados apresentam alterações fisiológicas e comportamentais, tais como prejuízos motores, de cognição, de sono, peso e hipercortisolemia em resposta às frustrações e estas estão relacionadas principalmente a um ambiente pouco enriquecido (ambiente sem desafios e diferente do habitat natural) (MEHTA; JOSEPHS, 2010; TUNG et al., 2012).

Os critérios de classificação das doenças psiquiátricas são ainda subjetivos, podendo levar à discordância dos clínicos. Para avaliação nos seres humanos há o Diagnostic Statistical Manual (DSM-5) (ASSOCIATON, 2014) e atualmente o projeto RDoc (Research Domain Criteria) Matrix (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH) para auxiliar os profissionais da área de saúde mental.

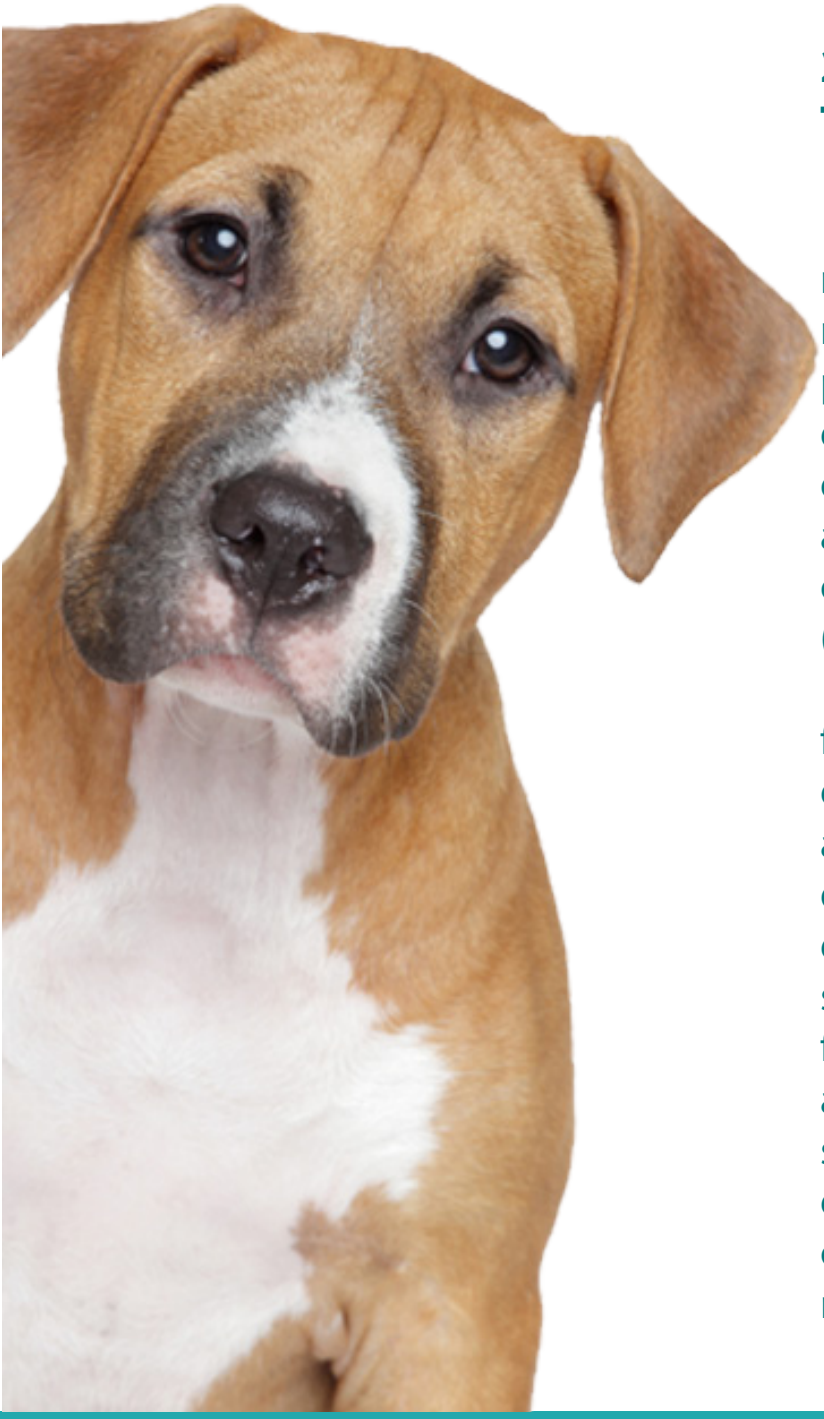
Entretanto, na Zoologia e na Medicina Veterinária não existe qualquer tipo de recurso auxiliar. Além disso, o assunto é ainda pouco explorado, não se aborda tais questões com frequência.

As pesquisas da primatologia sugerem que primatas não humanos padecem de transtornos mentais, implicando que as origens dessas doenças são anteriores à história humana. Concomitantemente podemos afirmar com segurança, que alguns conceitos da psiquiatria permanecem exclusivamente humanos. Importante reconhecer que as semelhanças e as diferenças entre os seres humanos e os outros primatas é essencial para estudar e entender os modelos das doenças psiquiátricas dos animais (SAPOLSKY, 2016).

O presente trabalho, na altura que a pesquisa realizada se encontra,

instiga à comunidade científica enfrentar temas como a ocorrência de transtornos mentais em animais. Conformam como evidências científicas que os estudos a respeito da neurobiologia dos transtornos, em relação a humanos, que são realizados em animais, e os testes de psicofármacos, são reconhecimento implícito que os primatas não humanos podem apresentar alterações psiquiátricas.

O objetivo do capítulo é demonstrar as principais doenças psiquiátricas nos animais, em especial primatas não humanos. Busca-se compreender como os comportamentos estão influenciados pelo ambiente, estresse e manejo. O estudo da neurobiologia dos transtornos mentais é essencial, pois os distúrbios comportamentais são parâmetros indicadores de sofrimento psicológico e físico.



## 2. ETIOLOGIA DOS TRANSTORNOS MENTAIS

Os principais fatores envolvidos no aparecimento dos transtornos mentais em seres humanos são as predisposições: genéticas, ambientais e psicossociais. Quantos mais cedo ocorrer algum tipo de trauma, adversidade ou separações, maiores as consequências e os danos cerebrais (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Estudos epidemiológicos focados em eventos estressantes, que estão relacionados temporariamente ao transtorno de depressão maior, documentam que os principais eventos desencadeadores do processo são: perda de emprego, insegurança financeira, problemas de saúde que ameaçam a vida, exposição à violência, separação e luto (BOWLBY, 2006). No entanto, evidências mais recentes se concentraram em exposição a eventos na infância tais como violência física e

abuso sexual, negligência psicológica, exposição à violência doméstica ou separação precoce dos pais (CRUVINEL; BORUCHOVITCH, 2014; OTTE et al., 2016).

Os resultados de Lesch (2011) em primatas não-humanos e ratos apoiam que a variação da função do 5-HTT está associada a uma vulnerabilidade à adversidade ao longo da vida levando a desfechos desfavoráveis que se assemelham a vários distúrbios neuropsiquiátricos.

## 3. ANSIEDADE

A ansiedade pode ser definida como um estado de nervosismo acompanhado por uma ou mais sensações físicas, como aumento na pressão arterial, frequência cardíaca, e respiração, urgência de micção ou defecação, induzido pela expectativa de perigo, dor ou necessidade de um esforço especial. A inquietação e o desejo lutar e/ou fugir, proteger, torna-se vigilante são também comuns. É um instinto de preservação e de medo de ferimento que tem fundamental importância no processo adaptativo e evolutivo (BRANDÃO, 2001; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Os transtornos de ansiedade foram descritos pela primeira vez por Darwin, numa perspectiva evolucionista em seu livro A expressão das emoções no homem e nos animais, publicado em 1872. O estudo é uma orientação teórica sobre medo e pânico e suas origens da preservação da vida dos animais e como eles se recuperam das ameaças e defendem o ambiente em que vivem. Animais foram descritos como portadores de emoções primárias e igualmente aos seres humanos, são sencientes podendo manifestar raiva, alegria, tristeza, nojo e empatia (BRANDÃO; GRAEFF, 2014; DARWIN, 1872).

O medo ocorre quando um animal é confrontado com uma ameaça ao seu bem-estar ou à sua própria sobrevivência, a partir dele ocorrem respostas comportamentais diversas. Nessa situação o perigo é real e definido, o animal percebe que existe um risco a sua integridade física. Ansiedade é o medo infundado, não real e desproporcional. A ocorrência repetida do medo pode provocar uma reatividade neuroendócrina ou autonômica intensa e duradoura. (BRANDÃO, 2004; MELO, 2010; EVERLY; LATING, 2013).

Evidências clínicas sugerem que a amígdala é responsável pelo processamento do medo e da ansiedade. Lesões experimentais em macacos resultaram em ausência de sinais de medo quando confrontados com serpentes, resultando em prejuízo na interação com semelhantes. Embora o Sistema de Inibição Comportamental (SIC) também participe das explicações de aspectos cognitivos da ansiedade, sendo ativados quando o animal é exposto a situações desagradáveis, a amígdala é a responsável pelo alerta afetivo. O condicionamento do medo é mediado por uma via rápida, que liga diretamente o tálamo à amígdala (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Medo e ansiedade são sinais clínicos de uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos. Eles estão associados a mudanças estruturais e de atividade em todo o circuito neural que inclui os córtices pré-frontal ventral e medial, a amígdala e o hipocampo. O diagnóstico dos transtornos de ansiedade em seres humanos é inteiramente baseado nos relatos do próprio paciente, o que seria impossível na zoologia, mas pode-se contar com os responsáveis por esses animais para relatar comportamentos. As crises de ansiedade são crises espontâneas de mal-estar, sensação de perigo eminente associadas a sinais de hiperatividade autonômica. A ansiedade também provoca um aumento dos níveis sanguíneos de ACTH, que promove aumento do cortisol plasmático. Também o hormônio de crescimento e a prolactina são liberados pela hipófise em situações de demanda adaptativa (ABREU, 2006).

Com relação à neuroanatomia, Agustín-Pavón et al. (2012), em pesquisa com saguis, confirmaram que uma região concreta do lóbulo frontal, o córtex órbito-frontal, se encarrega de manifestar respostas emocionais. Esses pesquisadores acharam que os saguis com uma lesão nessa área cerebral apresentam falta de coordenação entre o comportamento e as respostas cardiovasculares. Essas lesões intensificavam o medo desses primatas num tipo de condicionamento. Além disso, saguis com a área ventrolateral afetada

reagiam de forma mais ameaçadora diante de um intruso em comparação com os animais do grupo de controle, sem alteração neurológica.

Seres humanos e outros primatas também podem apresentar sinais de ansiedade sobre a ameaça que a provocam (por exemplo, proximidade de um macho alfa ou de um médico veterinário). Além das expressões de luta e fuga, animais ameaçados demonstram seu estado emocional através de movimentos, posturas e vocalizações. O comportamento de defesa é acompanhado de intensas alterações fisiológicas tais como dilatação de pupilas, inibição de processos digestivos, aumento da frequência cardíaca, dilatação de brônquios, aumento da pressão arterial, quebra das reservas de glicose, aumento do catabolismo proteico e ativação de sistema neuroendócrino (BRANDÃO; GRAEFF, 2014). Há também sinais crônicos tais como ranger de dentes, assumir uma postura vigilante, bater no chão ou quebra sem propósito de galhos ou arrancamento de grama (SAPOLSKY, 2016).

## 4. TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

O Transtorno obsessivo compulsivo (TOC) é um transtorno psiquiátrico crônico causado por obsessões ou compulsões capazes de causar sofrimento ao paciente e no caso de seres humanos, estendido a alguns membros da família. Segundo o Código Internacional de Doenças em sua 10º edição (CID 10; WORLD HEALTH ORGANIZATION) para se concluir um diagnóstico de TOC o paciente precisa apresentar sinais excessivos pelo menos por duas vezes na semana: medo de contaminação, medo de se ferir ou ferir outra pessoa, necessidade de organização, simetria, rituais de limpeza. Os pacientes com TOC apresentam comportamentos repetitivos e sem sentido que causam desconforto (OLIVEIRA; ROSÁRIO; MIGUEL, 2007).

Com relação á neuroanatomia, existem fortes evidências de que alterações em circuitos centrais, mais especificamente em gânglios de base, lobos frontais e tálamo desempenham papel importante no seu surgimento. Com a teoria da inibição comportamental mediada pelos núcleos da base, foram demonstradas três regiões do cérebro que têm sua ativação alterada no TOC: o córtex orbito-frontal, o córtex cingulado anterior e a cabeça do núcleo caudado. No TOC ocorre maior atividade hipocampal para compensar o déficit de aprendizado dependente do estriado (BRANDÃO; GRAEFF, 2014; OLIVEIRA; ROSÁRIO; MIGUEL, 2007).

Os sinais obsessivos compulsivos podem ser explicados à luz da biologia evolutiva e compreendidos quando comparados aos comportamentos dos animais. Segundo Oliveira, Rosário e Miguel (2007), estes são divididos em:

a) rituais de limpeza "grooming" que servem para realizar a limpeza, manutenção do pelo e no controle da temperatura corpórea e de infecções. Animais em confinamento podem apresentar um excesso desse ritual e podem inclusive ferir a pele, como o comportamento de catação excessiva nos primatas;

b) sinais de verificação – "checking" – a verificação e guarda de limites é o sintoma mais frequente. São sinais de zelo com o próprio corpo. A vantagem seria diminuir as invasões de predadores;

c) rituais de colecionismo- representa o acúmulo de objetos, sendo a vantagem o fato de estar sempre preparado para uma adversidade.

Del-Claro, Prezoto e Sabino (2007) relataram que estereotipias são caracterizadas pela repetição de movimentos que, aparentemente, não têm qualquer função ou valor adaptativo. Os padrões rígidos e repetitivos de andar de um lado para o outro em zoológicos, cavalos que mordem as baias,

macacos com excesso de catação, aves que arrancam as penas, automutilações em geral são rituais compulsivos desempenhados para aliviar a ansiedade em certas circunstâncias (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

O modelo animal de TOC mais estudado é a dermatite acral por lambedura em cães (considerada estereotipia). Pesquisas induzindo o TOC com medicamentos em ratos, demonstram que a administração de agonistas dopaminérgicos em ratos pode produzir sinais clínicos envolvendo rituais e o tratamento com clomipramina foi eficaz. Estudos mais recentes apontam modelos de TOC em roedores e macacos com estimulação do córtex orbital (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

As estereotipias foram descritas pela primeira vez em seres humanos com distúrbios neurológicos e em indivíduos que permanecem isolados em prisões durante muito tempo.

Movimentos repetitivos aparecem em situações em que o indivíduo não tem controle sobre seu ambiente, especialmente naquelas que são obviamente frustrantes, ameaçadoras ou severamente carentes de estímulo. Sua generalizada ocorrência em animais confinados é de grande importância em relação à avaliação do bem-estar (BROOM, 1991).

Rodrigues et al. (2010) estudaram macacos-prego e observaram que o comportamento de andar em torno do recinto foi o mais frequente e indica estresse no cativeiro. Sua elevada frequência demonstra uma alteração comportamental em resposta a um ambiente que não atende todas as necessidades etológicas dos animais.

O comportamento estereotipado foi o mais representativo no trabalho de Santos e Reis (2009) com macacos em cativeiro, que relatou que esses comportamentos eram mais comuns durante os períodos da manhã, no entanto, suas porcentagens tiveram reduções não significativas até o fim do dia.

Primatas em geral, também apresentam comportamentos estereotipados e automutilação em virtude de um ambiente pouco

atrativo. O aumento do auto direcionamento (catação, toque e coçar) em primatas não humanos, serve como indicador de estresse e ansiedade (BROOM; MOLENTO, 2004). O comportamento de catação é o mais comum entre os primatas e segundo O'Brien (1993), representa não apenas uma questão de higiene, mas sim de alívio a situações tensas. Este mesmo autor observou que o comportamento de catação realizado por fêmeas dominantes nas fêmeas subordinadas, era realizado quando estas recebiam grandes quantidades de agressões. Nos grupos de macacos, os filhotes recebem mais comportamento social (catação mais comum) que os adultos (PINHA, 2007). Esses comportamentos, podem tornar-se excessivos, ao ponto de lesionarem a pele. A observação desses acontecimentos deve alertar sobre as condições desses recintos (GASPAR, 1993).

## 5. TRANSTORNO DE ANSIEDADE PÓS TRAUMÁTICA

Transtorno de Ansiedade Pós-Traumática (TAPT) é um transtorno de ansiedade precipitado por um trauma. O acesso ocorre com um acontecimento muito traumático (abuso, maus tratos, violência, acidente, calamidades) acompanhada de hipervigilância e esquiva. Talvez por secreção cronicamente reduzida de CRH, ocorre hipoativação patológica e feedback negativo ampliado do eixo HPA (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Há uma urgência em se a reconhecer a importância do diagnóstico do transtorno de ansiedade pós-traumática (TAPT) em zoologia. Embora os animais tenham uma alta prevalência de exposição a eventos traumáticos, tais como acidentes, abuso, tráfico e violência física, há poucos estudos teóricos e empíricos sobre o TEPT. O quadro clínico em seres humanos é caracterizado

pela revivescência do trauma, esquiva, entorpecimento e Hiperestimulação Emocional Autonômica (FIGUEIRA; MENDLOWICZ, 2003).

No estresse pós trauma há alterações cognitivas principalmente relacionadas à memória. Os momentos vividos podem aparecer durante o sono ou pensamentos. Verificou-se em pesquisas com animais que as memórias emocionais fixam mais fortemente que as neutras. Além disso, verificou-se que o valor adaptativo é uma resposta revivendo o trauma. Por exemplo, quando acuado, um animal se recordaria de outras vezes em que foi ameaçado e das estratégias de defesa que utilizou com sucesso (GRAEFF, 2003).

Diferente dos casos de depressão, em que 60% apresenta aumento do cortisol plasmático, os pacientes com TEPT possuem níveis baixos de cortisol. A insistência das sensações de perigo leva à persistência na ativação simpática, já que o baixo nível de cortisol plasmático é incapaz de "desligá-la". O excesso de catecolaminas por ocasião do trauma, não refreado pelos corticoides, fixa as memórias traumáticas. Há evidências sugestivas de que peptídeos, como a vasopressina e a ocitocina, além de opioides, possam participar dos processos de memória ligados ao TEPT. A β-endorfina provém do mesmo precursor peptídico que contém o ACTH, sendo igualmente liberada pela hipófise anterior em situações de estresse (GRAEFF, 2003; RUIZ et al., 2007). O baixo nível de cortisol está, provavelmente, relacionado a traumas significativos que levam ao desenvolvimento de TEPT, que permanece sintomático. O organismo reage com uma hiperativação do eixo HPA (DUMAN, 2012).

Estudos pré-clínicos com modelos animais com privação maternal provocaram no passado o estresse pós-trauma em primatas não

humanos, mas não se fala sobre isso. Os estudos clínicos de Tunnard et al. (2014) mostram que o estresse precoce está relacionado ao desenvolvimento de psicopatologia durante a vida adulta. Experimentos em etologia no passado realizados por Harlow & Zimmerman, 1959 com rhesus (Macaca mulata causaram lesões cerebrais como as que são observadas em crianças vítimas de abandono dos pais.

Os primeiros relatos de animais utilizando a nomenclatura de TEPT são de cães que atuam em guerra (YAMAMOTO, 2003). Há uma necessidade de maior número de estudos para se conhecer os mecanismos que envolvem essa psicopatologia e suas consequências em animais. Kleist et al. (2018) publicaram um trabalho que relatou que o som antropogênico é capaz de produzir sinais clínicos compatíveis com estresse pós trauma nos animais comprovada com a aferição do cortisol plasmático baixo.

## 6. TRANSTORNO DE HUMOR

Os transtornos de humor são caracterizados por manifestações afetivas consideradas inadequadas em termos de intensidade, frequência e duração. Os transtornos são divididos em transtornos depressivos, transtornos bipolares e outros transtornos com doenças de base ou induzido por substâncias. Entre os transtornos de humor o mais comum é a depressão que envolve na maioria das vezes alterações no sono, alimentação, libido e atividade psicomotora. Os transtornos depressivos, são divididos em depressão maior, distimia (depressão persistente) e transtorno depressivo inespecífico (ASSOCIATION, 2014; BRANDÃO; GRAEFF, 2014; CRUVINEL; BORUCHOVITCH, 2014).

Na depressão os sinais podem ser divididos em: cognitivos, afetivos, comportamentais e físicos. As mudanças cognitivas são especialmente relacionadas a dificuldades de concentração, aprendizagem e pessimismo. As alterações comportamentais incluem especialmente o isolamento, apatia e falta de interesse pelas atividades habituais. Os sinais afetivos são tristeza, agressividade, irritabilidade e ansiedade. Já os físicos estão relacionados a alterações de sono, apetite e fadiga (ASSOCIATION, 2014; BRANDÃO; GRAEFF, 2014; CRUVINEL; BORUCHOVITCH, 2014).

Existem vários modelos teóricos a respeito da depressão, tais modelos são classificados em: biológicos, comportamentais, cognitivos e psicanalíticos. A maioria dos modelos biológicos refere-se aos fatores bioquímicos e alterações de neurotransmissores. A abordagem comportamental aborda a aprendizagem e as relações com o ambiente. Na depressão ocorre um

aumento nos comportamentos de luta e fuga a estímulos vistos como aversivos. O modelo psicanalítico aborda a questão do inconsciente. O modelo cognitivo, no geral, propõe que as pessoas têm visão deturpada de si e apresentam dificuldades de concentração (CRUVINEL; BORUCHOVITCH, 2014).

O transtorno depressivo maior é uma doença debilitante para humanos, caracterizada por alterações de humor, interesse diminuído pelas atividades, comprometimento da função cognitiva e sinais neurovegetativos tais como alterações do sono e do apetite. O transtorno depressivo maior em seres humanos se caracteriza por mais de um episódio de depressão, com pelo menos duas semanas de duração e apresentando no mínimo cinco sintomas:

a) alteração de humor;
b) falta de prazer e interesse pelas atividades;
c) mudança de apetite;
d) alterações de sono;
e) apatia;
f) baixa energia;
g) culpa;
h) dificuldade de concentração;
i) deação suicida.

Neto; Gauer e Furtado (2003) demonstraram que anormalidades neuroendócrinas estão relacionadas com transtornos depressivos: desregulação dos níveis de cortisol, ACTH, TSH, hormônio de crescimento e prolactina. A hipersecreção de cortisol mais ausência de supressão pela dexametasona são eventos consideravelmente documentados e estudados em pacientes deprimidos.

Acredita-se que tais alterações possam ser secundárias a modificações no eixo HPA que estariam ligadas a uma atividade anômala de neurotransmissores nas doenças afetivas. Além disso, não ocorre supressão dos níveis de cortisol quando a dexametasona é administrada.

O eixo HPA é o modelo neurobiológico que procura explicar as consequências duradouras do trauma precoce. Muitos estudos com animais demonstraram que o estresse aumenta a atividade de liberação de corticotropina nos circuitos neurais contendo hormônio CRH. Esta descoberta é apoiada por estudos clínicos que mostram que os indivíduos que foram abusados na infância, quando adultos, produzem uma atividade marcadamente aumentada do eixo HPA quando exposto a problemas psicossociais. Na verdade, o receptor de glicocorticoides tem sua função reduzida nesses indivíduos (a chamada resistência aos glicocorticoides). Essa descoberta também é suportada pelo fato desses indivíduos também apresentarem aumento na ativação do sistema inflamatório, que está sobre o

controle inibitório fisiológico pelo cortisol. De fato, resistência aos glicocorticoides, hiperatividade do eixo HPA e inflamação aumentada são evidentes no transtono depressivo maior (OTTE et al., 2016).

Durante os episódios depressivos, as alterações do eixo HPA podem ser devido à hiperatividade do eixo ou mesmo um defeito primário, ou ainda, devido a alterações nos receptores. Essas alterações são mais comuns na depressão grave, psicótica e crônica. Pacientes portadores de depressão secretam mais cortisol e permanecem com taxas elevadas mesmo durante a noite (repouso), quando normalmente a secreção é mínima. Essas concentrações podem estar aumentadas no plasma, líquido cefalorraquidiano (LCR) e urina. A administração de dexametasona inibe a secreção do ACTH e diminui a concentração de cortisol em 24 horas. Nos pacientes deprimidos esse feed back negativo é ineficiente (BRANDÃO; GRAEFF, 2014; LICINIO; WONG, 2007).

O sistema imunológico tambem é um componente importante de detecção do estresse e interage de perto com os principais sistemas integrativos do corpo (o eixo HPA, sistema nervoso autônomo e sistema nervoso central). Modelos animais de depressão maior também fornecem informações intrigantes sobre como as citocinas podem, direta e indiretamente, afetar o cérebro, comportamento e humor. Citocinas periféricas podem ser transportadas através da barreira hematoencefálica para agir diretamente em células residentes no SNC, incluindo astrócitos, micróglia e neurônios. Um estudo baseado na população mostrou que infecções graves e doenças autoimunes aumentam risco de desenvolver depressão posteriormente. Estudos recentes usando imagem, bem como análises post mortem de tecido cerebral indicou neuroinflamação e ativação microglial no SNC de pacientes com depressão (OTTE et al., 2016).

Existem evidências consistentes de que agentes estressores podem elevar a atividade da micróglia no hipocampo e em outras regiões do cérebro. Os efeitos são maiores se os traumas ocorrerem em uma fase de formação cerebral, em especial na fase da adolescência. Os efeitos podem permanecer até a idade adulta. Essas informações são importantes para entender a etiopatogenia dos transtornos mentais e desenvolvimento de novos tratamentos (CALCIA et al., 2016).

A hipótese monoaminérgica da depressão sugere que as monoaminas cerebrais possuem envolvimento com a depressão. O debate que questiona se a promoção da adrenalina ou serotonina seria mais importante para conferir eficácia antidepressiva tem oscilado nos últimos anos. Em seres humanos obtiveram correlação positiva entre suicídio e baixa concentração de serotonina no líquor (LICINIO; WONG, 2007).

A alfa-metilparatirosina (AMPT), que provoca o esgotamento rápido das catecolaminas cerebrais, tem sido utilizada como uma sonda noradrenérgica para testar a hipótese de que alterações na neurotransmissão através do sistema de catecolaminas podem estar subjacentes à resposta terapêutica aos inibidores da recaptação de norepinefrina. A serotonina cerebral é dependente dos níveis plasmáticos do aminoácido essencial do triptofano. A depleção rápida de triptofano, sob forma de uma bebida de aminoácido isenta de triptofano, foi utilizada como uma sonda serotoninérgica para identificar subconjuntos terapeuticamente responsivos de pacientes. Os resultados de uma série de investigações confirmam a importância das monoaminas na mediação do humor deprimido, mas também sugerem que outros sistemas neuronais do cérebro podem ter um papel primordial do que se pensava anteriormente na fisiopatologia da depressão. As sondas noradrenérgicas e serotonérgicas podem ser usadas a tempo de identificar subconjuntos de pacientes deprimidos para determinar quais pacientes podem responder diferencialmente aos novos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina ou SSRIs (CHARNEY, 1998).

A cetamina é uma das principais descobertas para o tratamento do transtorno da depressão maior, principalmente nos casos refratários e na emergência psiquiátrica. É um anestésico dissociativo, muito utilizado para anestesia na Medicina Veterinária, mas nunca utilizado isoladamente. Produz efeitos hipnóticos e analgésicos e, na maioria das vezes, utiliza-se um alfa agonista (xilazina) ou um benzodiazepínico (diazepam). A cetamina não produz

uma anestesia verdadeira, causa uma perda sensorial e analgesia. Foi descoberta em 1962 para combater a dor em feridos da guerra. É uma das principais descobertas para o tratamento da depressão maior dos últimos anos, com ênfase na emergência psiquiátrica (LI et al., 2010).

A depressão causa desequilíbrios neuroquímicos em regiões do cérebro que são conhecidas pelo controle do humor, ansiedade e cognição. Essas regiões incluem o hipocampo, o córtex pré-frontal, o córtex cingulado, núcleo accubens e amígdala. Os estudos de imagem identificaram reduções nos dendritos, neurônios e glia. O hipocampo é o mais estudado e apresenta o volume reduzido de 10 a 20% nos pacientes com depressão.

Essa diminuição também ocorre no transtorno do estresse pós-traumático e esquizofrenia. No córtex pré-frontal também ocorre essa atrofia e em contraste com a maioria dos distúrbios neurológicos em que alterações estruturais e perda de neurônios são permanentes, a atrofia na depressão é reversível (DUMAN, 2012).

Os modelos de depressão em animais são muito utilizados para o desenvolvimento de medicamentos e para extrapolar os conhecimentos da neurobiologia para humanos. A separação de filhotes de primatas de suas mães foi o primeiro estudo sobre o desenvolvimento da depressão. A separação materna envolve alterações neuroquímicas, neuroendócrinas e comportamentais e que podem ser observadas até a idade adulta e essas alterações são tratáveis com antidepressivos. Outros testes como o "desamparo aprendido", nado forçado, suspensão pela cauda também podem simular quadros depressivos, porém os modelos animais não oferecem todas as respostas (BRANDÃO; GRAEFF, 2014; KING, 2014). O nível de estresse foi medido em macacas enlutadas e os níveis altos de cortisol perduraram por quatro semanas. Com relação ao comportamento social, perceberam que essas fêmeas aumentaram o contato social e atividade de catação em membros do grupo (KING, 2014).

Muitos estudos no contexto do comportamento relaram que os animais podem sofrer com o luto (KING, 2014; MASSON; MCCARTHY, 2001; SAPOLSKY, 2016). Com a morte de membros do grupo os animais frequentemente apresentam comportamentos do tipo depressivo (apatia, anorexia e estereotipias (SAPOLSKY, 2007). Sapolsky (2016) relata que entre os babuínos Chacma, por exemplo, a predação de uma fêmea adulta produz um aumento de um mês nos níveis de glicocorticóides entre seus parentes próximos (mas não entre os indivíduos não relacionados). Além disso, tais parentes buscam apoio social,

iniciando a higienização com maior frequência e com maior número de parceiros de preparação.

O estudo moderno da tanatologia comparativa aborda questões que incluem empatia, compaixão e compreensão conceitual da morte entre as espécies. Vários aspectos de como os grandes primatas reagem à doença, ferimentos e morte de outros do grupo lembram muito o comportamento humano em situações comparáveis (DE WAAL, 2010; YANG; ANDERSON; LI, 2016). Yang; Anderson e Li (2016) descrevem comportamentos mostrados manifestados frente a morte de uma macaca em um grupo de macacos selvagens de Sichuan (Rhinopithecus roxellana) e argumentam que a empatia e a compaixão em torno da morte se estendem além dos humanos e seus parentes evolucionários mais próximos.

Campbell et al. (2016) descreveram em seu trabalho as respostas comportamentais de macacos Barbary, um primata social, não-humano, para as mortes de quatro membros do grupo. As respostas pareciam variar com base na natureza da morte (prolongada ou instantânea) e na classe de idade do falecido. As respostas incluíram vários comportamentos com potenciais explicações ou consequências adaptativas. Estes incluíram exploração, cuidado (guarda, transporte e catação), e proximidade a indivíduos feridos ou cadáveres, e comportamentos de angústia imediatos e mais duradouros de outros membros do grupo após a morte, todos os quais foram relatados em outras espécies de primatas não humanos.

Sapolsky (2016) afirma que animais também podem apresentar o luto patológico em resposta à perda de membros do grupo. Relata o trabalho de Jane Goodal no caso de Flint, um chimpanzé de oito anos estudado desde o nascimento. Flint era o filho de Flo, uma matriarca no grupo. Após a morte de Flo em velhice em 1972, Flint foi incapaz de funcionar de forma independente, retirou-se de todas as atividades sociais, permaneceu perto de seu corpo continuamente e morreu dentro de um mês.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mecanismos fisiológicos e comportamentais regulam as necessidades de um organismo. Quando impedimos os animais de executarem seus comportamentos naturais eles poderão desenvolver transtornos mentais. O reconhecimento de que os animais são considerados sencientes implica numa maior discussão sobre bioética e bem-estar animal. Precisa-se rever as condições de alojamento desses animais em locais empobrecidos, sem a possiblidade de manifestação dos comportamentos naturais.

REFERÊNCIAS

ABREU, C. T. Memória emocional em macacos-prego (Cebus spp.): desenvolvimento de um novo teste e efeitos dos hormônios Estradiol e Progesterona, 2006. 78 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, Universidade de Brasília, Brasília, 2006. Disponível em: < http://repositorio.unb.br/handle/10482/3621>.

AGUSTÍN-PAVÓN, C.; BRAESICKE, K.; SHIBA, Y.; et al. Lesions of Ventrolateral Prefrontal or Anterior Orbitofrontal Cortex in Primates Heighten Negative Emotion. Biological Psychiatry, v. 72, n. 4, p. 266–272, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322312002259>.

ASSOCIATION, A. P. DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5o ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
BOWLBY, J. Cuidados Maternos e saúde mental. São Paulo: Wmf Martins Fontes, 2006.

BRANDÃO, M. L. As bases biológicas do comportamento: introdução à neurociência. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, 2004.

BRANDÃO, M. L. Psicofisiologia – as bases fisiológicas do comportamento. São Paulo: Atheneu, 2001.

BRANDÃO, M. L.; GRAEFF, F. G. Neurobiologia dos transtornos mentais. São Paulo: Editora Ateneu, 2014.

BROOM, D. M. Animal welfare: concepts and measurement. Journal of Animal Science, v. 69, n. 10, p. 4167–4175, 1991. Disponível em: <https://academic.oup.com/jas/article/69/10/4167-4175/4705004>.

BROOM, D. M.; MOLENTO, C. F. M. Bem-estar animal: conceito e questões relacionadas: revisão. Archives of Veterinary Science, v. 9, n. 2, p. 1–11, 2004. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/4057>.

CALCIA, M. A.; BONSALL, D. R.; BLOOMFIELD, P. S.; et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. Psychopharmacology, v. 233, n. 9, p. 1637–1650, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-016-4218-9>.

CAMPBELL, L. A. D.; TKACZYNSKI, P. J.; MOUNA, M.; et al. Behavioral responses to injury and death in wild Barbary macaques (Macaca sylvanus). Primates, v. 57, n. 3, p. 309–315, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10329-016-0540-4>.

CHARNEY, D. S. Monamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 59, n. Suppl 14, p. 11–14, 1998. US: Physicians Postgraduate Press.

CRUVINEL, M.; BORUCHOVITCH, E. Compreendendo a depressão infantil. 1st ed. Petrópolis: Editora Vozes, 2014.

DARWIN, C. A expressão das emoções no homem e nos animais. Tradução de: LEON DE SOUZA LOBO GARCIA. São Paulo: Companhia das Letras, 2000.

DE WAAL, F. B. M. The Age of Empathy: Nature's Lessons for a Kinder Society. 1st ed. New York: Broadway Books, 2010.

DEL-CLARO, K.; PREZOTO, F.; SABINO, J. (ORGS.). As distintas faces do comportamento animal. 2nd ed. Campo Grande: UNIDERP, 2007.

DUMAN, R. S.; LI, N.; LIU, R.-J.; DURIC, V.; AGHAJANIAN, G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. Neuropharmacology, v. 62, n. 1, p. 35–41, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390811003777>.

EVERLY, G. S.; LATING, J. M. The Anatomy and Physiology of the Human Stress Response. A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. p.17–51, 2013. New York, NY: Springer New York. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-5538-7_2>.

FIGUEIRA, I.; MENDLOWICZ, M. Diagnóstico do transtorno de estresse pós-traumático. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 25, n. suppl 1, p. 12–16, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000500004&lng=pt&tlng=pt>.

GASPAR, A. D. Manipulação de objectos nos chimpanzés do zoo de Lisboa: Contributo para a discussão do bem-estar psicológico dos animais em cativeiro. Análise Psicológica, v. 9, n. 4, p. 557–569, 1993. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.12/3238>.

GRAEFF, F. G. Bases biológicas do transtorno de estresse pós-traumático. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 25, n. suppl 1, p. 21–24, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000500006&lng=pt&tlng=pt>.

GRIFFIN, D. R.; SPECK, G. B. New evidence of animal consciousness. Animal Cognition, v. 7, n. 1, p. 5–18, 2004. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10071-003-0203-x>.

KING, B. J. O que sentem os animais? 1st ed. Rio de Janeiro: Odisseia Editorial, 2014.

KLEIST, N. J.; GURALNICK, R. P.; CRUZ, A.; LOWRY, C. A.; FRANCIS, C. D. Chronic anthropogenic noise disrupts glucocorticoid signaling and has multiple effects on fitness in an avian community. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 115, n. 4, p. E648–E657, 2018. Disponível em: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1709200115>.

LESCH, K.-P. When the Serotonin Transporter Gene Meets Adversity: The Contribution of Animal Models to Understanding Epigenetic Mechanisms in Affective Disorders and Resilience. . p.251–280, 2011. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/7854_2010_109>.

LI, N.; LEE, B.; LIU, R.-J.; et al. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. Science, v. 329, n. 5994, p. 959–964, 2010. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1190287>.

LICINIO, J.; WONG, M. (ORGS.). Biologia da depressão. Porto Alegre: Artmed, 2007.

MASSON, J. M.; MCCARTHY, S. Quando os elefantes choram: A vida emocional dos animais. São Paulo: Geração Editorial, 2001.

MELO, S. R. Neuroanatomia - Pintar para Aprender. São Paulo: Roca, 2010.
MURRAY, J. Effects of parental imprisonment on child antisocial behaviour and mental health: a systematic review. 2009.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. Research Domain Criteria Matrix. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/rdoc-matrix.shtml>.

NETO, A.C.; GAUER, C.G; FURTADO, N.R. Psiquiatria para alunos de Medicina. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003.

O'BRIEN, T. G. Allogrooming behaviour among adult female wedge-capped capuchin monkeys. Animal Behaviour, v. 46, n. 3, p. 499–510, 1993. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003347283712182>.

OLIVEIRA, I. R. DE; ROSÁRIO, M. C.; MIGUEL, E. C. (ORGS.). Princípios e prática em transtornos do espectro obsessivo-compulsivo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

OTTE, C.; GOLD, S. M.; PENNINX, B. W.; et al. Major depressive disorder. Nature Reviews Disease Primers, v. 2, n. 1, p. 16065, 2016. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrdp201665>.

PINHA, P. S. Interações sociais em grupos de macacos-prego (Cebus libidinosus) no Parque Nacional de Brasília. 2007. Disssertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Departamento de Ecologia, Universidade de Brasília, Brasília, 2007. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/3930>.

RODRIGUES, L. S. F.; ALMEIDA, S. A. C. DE; RODRIGUES, A. F. S. F.; PREZOTO, F. Comportamento e distribuição de um grupo de macaco-prego (Cebus apella Linnaeus, 1758) mantido em cativeiro. CES Revista, v. 24, p. 45–58, 2010.

RUIZ, J. E.; BARBOSA NETO, J.; SCHOEDL, A. F.; MELLO, M. F. Psiconeuroendocrinologia do transtorno de estresse pós-traumático. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 29, n. suppl 1, p. s7–s12, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000500003&lng=pt&tlng=pt>.

SANTOS, L. B.; REIS, N. R. DOS. Estudo comportamental de Cebus nigritus (Goldfuss, 1809) (Primates, Cebidae) em cativeiro. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 30, n. 2, p. 175, 2009. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/4346>.

SAPOLSKY, R. M. Por que as zebras não têm úlceras? São Paulo: Francis, 2007.

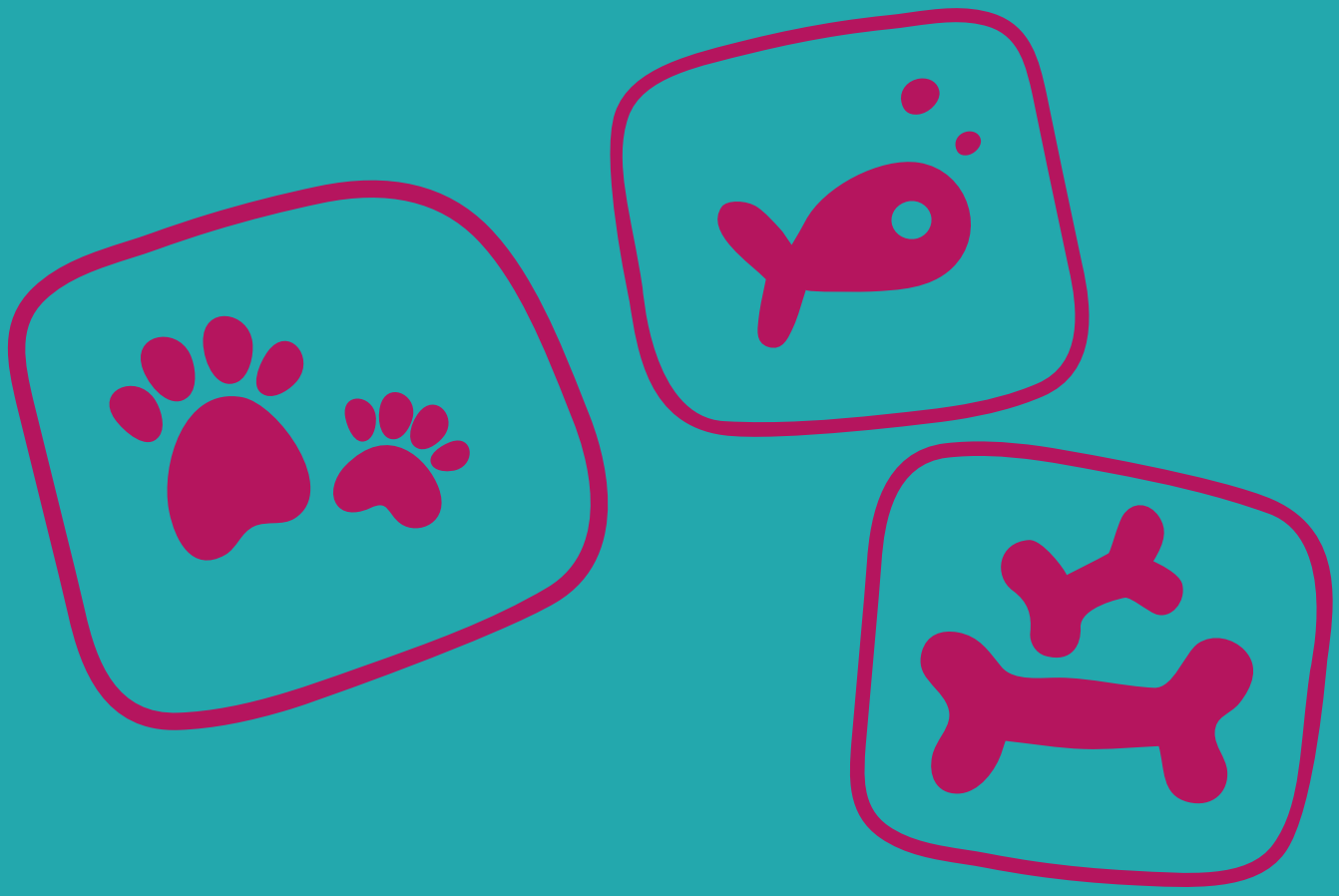
SAPOLSKY, R. M. Psychiatric distress in animals versus animal models of psychiatric distress. Nature Neuroscience, v. 19, p. 1387, 2016. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.4397>.

TUNNARD, C.; RANE, L. J.; WOODERSON, S. C.; et al. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. Journal of Affective Disorders, v. 152–154, p. 122–130, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271300517X>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Disponível em <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.

YAMAMOTO, T. An Unusual Behavior and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD)-like Syndrome in Dogs After the Vigorous Earthquake with Seismic Scale of 5 + Degree. Journal of Veterinary Medicine, v. 984, p. 535–541, 2003.

YANG, B.; ANDERSON, J. R.; LI, B.-G. Tending a dying adult in a wild multi-level primate society. Current Biology, v. 26, n. 10, p. R403–R404, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982216303074>.



# TRANSTORNO *Mentais* DE ANIMAIS

Dra. Erika Zanoni Fagundes Cunha