

Modelo de Endofenótipo do Transtorno Bipolar: Análise qualitativa, fatores etiológicos e âmbitos de investigação abordados

MODEL ENDOPHENOTYPE FOR BIPOLAR DISORDER: QUALITATIVE ANALYSE, ETIOLOGICAL FACTORS AND RESEARCH AREAS

MODELO ENDOFENOTIPO DE TRASTORNO BIPOLAR: ANÁLISIS CUALITATIVO, FACTORES ETIOLÓGICOS Y LAS ÁREAS PARA LAS CUALES LA INVESTIGACIÓN

Naraiana de Oliveira Tavares¹, Fernando da Silva Neves², Leandro Fernandes Malloy-Diniz³

RESUMO

O objetivo do presente estudo é o de apresentar uma visão atualizada sobre a produção bibliográfica do modelo de endofenótipo para o transtorno bipolar, recorrendo às metodologias analíticas. Foi realizada para tal uma revisão da literatura e uma análise de redes por meio de descritores e palavras-chaves, que caracterizam a composição do modelo de endofenótipo como um modelo de saúde. O período de recolha das informações ocorreu entre os anos de 1992-2014, identificando nos principais artigos os âmbitos temáticos abordados. Discutem-se os resultados obtidos para a consolidação do modelo de endofenótipos, questionando a coesão e ressaltando a necessidade de reforçar e identificar os pontos de ligação entre os fatores etiológicos e as características que compõe o modelo de endofenótipos para o transtorno bipolar.

DESCRITORES

Endofenótipos
Transtorno bipolar
Modelos de saúde
Análise qualitativa

ABSTRACT

The aim of this study is to present an updated view of the writings on the endophenotype model for bipolar disorder using analytical methodologies. A review and analysis of networks was performed through descriptors and keywords that characterize the composition of the endophenotype model as a model of health. Information was collected from between 1992 and 2014, and the main thematic areas covered in the articles were identified. We discuss the results and question their cohesion, emphasizing the need to strengthen and identify the points of connection between etiological factors and characteristics that make up the model of endophenotypes for bipolar disorder.

DESCRIPTORS

Endophenotypes
Bipolar disorders
Health models
Analysis qualitative

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es presentar una visión actualizada de los escritos del modelo endofenotipo para el trastorno bipolar, el uso de las metodologías analíticas. Se realizó una revisión de este tipo de literatura y un análisis de las redes a través de descriptores y palabras clave que caracterizan la composición del modelo endofenotipo como modelo de salud. El momento de la recolección de la información se produjo entre los años 1992-2014, la identificación de las principales áreas temáticas incluidas en los artículos. Se discuten los resultados para la consolidación del modelo de endofenotipos, cuestionando la cohesión y haciendo hincapié en la necesidad de fortalecer e identificar los puntos de conexión entre los factores etiológicos y características que conforman el modelo de endofenotipos para el trastorno bipolar.

DESCRIPTORES

Endofenotipo
Transtorno bipolar mood
Modelo de salud
Análisis analíticas

¹ Professora da Universidade Federal de Goiás e Estudante de doutorado do Programa de Pós graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. ² Professor Doutor do departamento de Saúde Mental, psiquiatria da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. ³ Professor Doutor do departamento de Saúde Mental, psiquiatria da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar do humor é um das patologias psiquiátricas mais estudadas em toda a literatura de saúde mental. E sua natureza, agrega diversos conceitos de saúde, de áreas, modelos de prevenção, tratamento e reabilitação.

O modelo da organização mundial de saúde agrega os aspectos biológicos, psicológicos e sociais em âmbitos diversos de pesquisas. O modelo de endofenótipo como “novo” modelo da psiquiatria refere-se à busca por padrões biológicos, comportamentais e neurocientíficos para explicar a origem de patologias psiquiátricas.

O modelo de *Endofenótipo* é um modelo multicausal, proposto por⁽¹⁾ na década de 1973, que enfatiza os fatores genéticos ou a vulnerabilidade genética como determinantes de grandes alterações ambientais, e que ganha força e sentido na década de 90. Portanto, o objetivo do presente trabalho é o de apresentar uma visão atualizada de investigação sobre os endofenótipos do transtorno bipolar do humor, recorrendo a metodologias analíticas aplicadas à literatura científica. Buscou-se por meio da etiologia (causas), sinais e sintomas identificar como o meio acadêmico agrega os fatores (âmbitos de investigação abordados). Um dos modelos causais mais aceitos para explicar a etiologia do transtorno bipolar do humor⁽²⁾ se baseia na primeira alteração desencadeante da patologia ocorreria devido ao *stress*, que desorganizaria o ambiente e a circuitaria neuronal. A alteração seria sistematizada e atingiria três grandes vias (serotonérgica, noradrenérgica e dopaminérgica) e a seguir afetaria os ciclos de sono e vigília. Ao produzir alterações nos ciclos circadianos e no funcionamento dos neurotransmissores, teríamos o início do transtorno bipolar.

A vulnerabilidade Genética ou/e fatores de risco

O fator que melhor descreve a etiologia do transtorno de humor parece ser a genética. A primeira associação entre pacientes e familiares de primeiro grau evidenciando correlação das variáveis sintomatológica e genéticas foi observada há mais de um século⁽³⁾. Desta forma, assume-se que o risco de desenvolver o transtorno do espectro bipolar poderia chegar a 9%, da mesma forma que os familiares teriam um risco perto de 10 vezes maior de desenvolver a doença do que a população geral⁽⁴⁾.

Como em outros transtornos psiquiátricos, conhecidos por suas influências e bases genéticas, o padrão de herança do transtorno bipolar do humor provavelmente envolve uma complexa interação de vários genes. E pesquisadores têm proposto as possíveis diferenças cromossômicas em cromossomos 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 21 e 22 e no cromossomo X, em pessoas com transtorno bipolar. Por isso, são vários os genes candidatos ao desenvolvimento da patologia. Ressalte-se que o modelo é multifatorial, onde fatores ambientais e individuais contri-

buem para o aparecimento da doença; os efeitos de cada fator único são pequenos e acumulativos, e uma vez que haja efeitos combinados, os fatores passam a ter algum valor crítico, talvez provocado por sinalização ou outras cascatas, tornando o transtorno manifesto^(5,6).

Stress no transtorno bipolar

O *stress* é definido como evento que envolve alterações de qualquer natureza, seja bom ou mau, drástico ou repentino. O modelo de causas etiológicas considera que no espectro bipolar, o *stress* seria o ponto de partida para desenvolver a doença⁽⁷⁾. Ao examinar os aspectos psicossociais, como o impacto na qualidade de vida, o tempo em que o sujeito ficou exposto ao ambiente estressante, os sintomas e expressão da doença, um estudo revela a associação recente entre os eventos de vida traumáticos e os níveis mais altos de cortisol em condição basal⁽⁸⁾.

Evidências crescentes sugerem que o TBH é acompanhado por mudanças estruturais do cérebro que podem ser mediadas por interações entre hipercortisolemia e o glutamato causando a neurotoxicidade. Tal mecanismo é induzido pelo *stress*, e proporciona a redução de fatores neurotróficos e a redução na neurogênese⁽⁹⁾. Assume-se que os fatores ambientais desencadeadores de *stress* seriam o gatilho para a cascata do desenvolvimento do TBH.

Neurociências do transtorno bipolar do humor

Em pacientes com o transtorno bipolar do humor (TBH), análises feitas com imagens proporcionaram conclusões preliminares, distinguindo duas áreas alteradas no sistema paralímbico e no córtex pré-frontal, incluindo a amígdala. As áreas pré-frontais são significativas nas alterações das funções cognitivas, em especial as funções executivas - o que poderia justificar alterações comportamentais e neuropsicológicas⁽¹⁰⁾. Outra diferença específica encontrada em sujeitos afetados pelo TBH pode ser descrita por meio de ressonâncias, evidenciando perdas significativas de assimetria de direita/esquerda no núcleo caudado e na região frontal anterior direita. Investigam-se ainda modificações de estrutura no cerebelo, além da assimetria ventricular. A amígdala é uma das várias pequenas estruturas profundas dentro do cérebro que são chamadas de gânglios basais. Estas estruturas são implicadas em comportamentos e movimentos automáticos e são importantes na manutenção do ciclo sono-vigília⁽¹¹⁾.

Os Ritmos Circadianos

O sistema nervoso de pessoas com transtorno bipolar frequentemente sugerem transformações específicas de erros reguladores. Muitos deles envolvem o relógio interno do corpo, que controla os fenômenos conhecidos como ritmos circadianos. Essas são as mudanças rítmicas regulares do acordar e do dormir e diminuem os níveis de atividade, as sensações de fome ou sede e sua satisfação.

O relógio químico e biológico, que rege estes ritmos, situa-se em uma parte da glândula do hipotálamo chamada núcleo supraquiasmático. O mesmo se baseia no padrão de luz-escuridão, ajustando-se lentamente no ritmo com as estações do ano. Um dado relevante na literatura é que pessoas com transtorno bipolar parecem ter mais dificuldade na regulação deste sistema⁽¹²⁾.

A regulação da serotonina afeta o humor e o apetite. Em pessoas com transtorno bipolar, a serotonina e outros neurotransmissores podem ser emitidos em quantidades desproporcionais (hipótese serotoninérgica). As hipóteses dopaminérgicas e noradrenérgicas utilizam os modelos de interação em árvores, de forma que a variação da serotonina ocasionaria a redução das atividades dopaminérgicas e noradrenérgicas. Todos esses mecanismos bioquímicos podem estar diretamente ligados ao TBH⁽¹³⁾.

Endofenótipo do transtorno bipolar do humor

A primeira descrição do conceito de *endofenótipo* na literatura psiquiátrica foi feita por⁽¹⁾, ressurgindo 20 anos à frente graças ao desenvolvimento de técnicas de laboratório. O próprio projeto Genoma fez com que o conceito de *endofenótipo* fosse revisto. E hoje, existe toda uma área da Biologia chamada de Genética Molecular e Medicina Molecular que estudam a expressão de *endofenótipos*⁽¹⁴⁾.

Outro motivo com uma importância maior na psiquiatria e no TBH é o fato de completar uma lacuna na cadeia causal entre genes e doenças distais⁽¹⁴⁾ e lançar dúvidas sobre a etiologia. Existem duas condições adicionais necessárias para satisfazer os critérios de um *endofenótipo*: (a) deve ser o *endofenótipo* de estado independente, deve ser demonstrável em pacientes sem sintomas; (b) os *endofenótipos* devem ser mais frequentes em parentes afetados do que em familiares de pacientes, em comparação com a população em geral⁽¹⁵⁾.

A principal diferença entre o conceito de fenótipo externo ou *exofenótipo* e o *endofenótipo* é que no primeiro a expressão gênica pode ser vista diretamente. E, no segundo, seriam “fenótipos internos”, que não podem ser vistas ao olho nu, dependem de inferências. O conceito de *endofenótipo* surgiu originalmente na biologia evolutiva, em artigo publicado em 1966, que propunha que as diferenças bioquímicas e microscópicas em insetos seriam “fenótipos internos”, que não podem ser vistos a olho nu, necessitando a utilização de alguns instrumentos para serem medidas.

Com o objetivo de se definir o número de genes envolvidos nas variações *endofenotípicas*, que determine todo o fenômeno do transtorno psiquiátrico, percebe-se a descrição de fenômenos mais elementares (contra os macros comportamentais encontrados no DSM-IV), que talvez não consiga delimitar o número total de genes envolvidos na produção da doença por completo⁽¹⁵⁾.

No modelo heurístico para o TBH disponibilizam-se diversas avaliações a fim de identificar os *endofenótipos*, incluindo desde possíveis medidas de alterações cognitivas, neurofisiológicas, neuroanômicas, de imagens de estruturas cerebrais até medidas bioquímicas. Inclui-se no modelo os dados ambientais da doença, como as possíveis causas do TBH, além dos fatores de risco e de proteção⁽¹⁵⁾. Outros estudos de neuroimagem com familiares e pacientes tem demonstrado anormalidades cerebrais, em pacientes bipolares, dentre elas a diminuição do tamanho do córtex pré-frontal^(17,18).

Alguns autores apontam para o papel desempenhado (por exemplo, o núcleo accumbens, amígdala) na regulação da motivação, no ciclo-sono vigília, e nos comportamentos sociais em pacientes bipolares. A anatomia do hipocampo parece estar diminuída nas pessoas acometidas pelo transtorno bipolar do humor, segundo⁽¹⁹⁾. Assim como existe a diminuição do volume do giro do cíngulo, ressonância magnética de imagem – IMR⁽²⁰⁾. Nessa apresentação, o conjunto de estruturas cerebrais (como lóbulo temporal medial, córtex temporal e córtex frontal) estaria envolvido diretamente no funcionamento patológico, e outras estruturas não menos importantes, mas com funções diferentes (hipocampo, amígdala, e cíngulo) também estariam modificadas. E embora a redução do volume do cíngulo anterior e as alterações na substância branca sejam os achados de neuroimagem mais consistentes e específicos no TBH, outros, como o aumento do volume do ventrículo lateral direito e mudanças no volume da amígdala e hipocampo podem igualmente ser quantificados como *endofenótipos* estruturais do transtorno bipolar⁽²¹⁾.

Em artigo de revisão⁽¹⁴⁾ discutem quais seriam as estratégias e as vantagens de recorrer ao modelo de *endofenótipo*, justificando que na psiquiatria clínica a vantagem seria imensa, uma vez que a abordagem traria possíveis fechamentos para questões abertas há muito tempo na história da psiquiatria moderna, e particularmente dos transtornos psiquiátricos, em especial o bipolar. Contudo, afirma que será necessária uma investigação mais aprofundada sobre todos os modelos e variáveis envolvidas na pesquisa do TBH. Entre eles, os *deficits* neuropsicológicos, a instabilidade dos ritmos circadianos, a modulação da motivação, dos circuitos de recompensa, dos dimorfismos neuropatológicos e das respostas aos sintomas. Dada a escassez relativa de estudos com gêmeos, com o objetivo de aperfeiçoar o modelo teórico de *endofenótipo*, alguns estudos prospectivos com famílias avaliando os genes candidatos para o transtorno bipolar do humor têm sido aos poucos desenvolvidos⁽²⁰⁾. Por essa razão, no caso de transtornos mentais, faz-se necessário um novo sistema de classificação, baseado na etiologia e fisiopatologia. A definição mais clara do *endofenótipo* do TBH provavelmente irá facilitar a compreensão sobre a estrutura causal subjacente.

Ao propor uma variância fenotípica, o modelo de *endofenótipo* que pode corresponder aos diferentes dados da amostra clínica identifica e leva em consideração os aspectos de herdabilidade e hereditariedade. Os aspectos da personalidade podem estar associados ao TBH, e a variação na apresentação destes é observada em pacientes com desordem do humor sendo marcadores *endofenotípicos* úteis na genética^(22,23). Uma compreensão das relações genéticas entre fatores de personalidade e o transtorno bipolar deverá elucidar o modo pelo qual estes traços podem se desenvolver.

O modelo de personalidade que identifica as características biológicas dos sujeitos é o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger - TCI⁽²⁴⁾. Para este modelo a personalidade é uma interação dinâmica entre dois elementos complementares: o temperamento, estruturado como componente constitucional, hereditário e biológico e o caráter, constituído por experiências adquiridas por meio das aprendizagens e das vivências emocionais.

O temperamento é descrito como a valência emocional da personalidade e relaciona-se com a aprendizagem associativa, a memória perceptiva, processamento visuo-espacial e a formação de hábitos, envolvendo as projeções cortico-estriatais relação estrutura-função. O segundo elemento é designado como a essência da personalidade, está relacionado às memórias de longo-termo, além de envolver a formação de conceitos, e estaria envolvido pelas projeções cortico-limbico-diencefálica^(24,26).

Essas dimensões de temperamento e caráter interagem e formam o indivíduo e a sua personalidade, e podem indicar o transtorno bipolar de humor^(27,28).

Assim, indivíduos com transtornos do humor parecem possuir traços de personalidade que são significativamente diferentes da população geral. O TCI demonstrou em características psicométricas: boa confiabilidade, consistência interna e estabilidade ao longo tempo^(29,30).

Neuropsicologia do transtorno bipolar do humor

Neuropsicologia se caracteriza pela ciência que avalia e posiciona as relações entre a cognição e suas diferentes funções e processos com a estrutura cerebral⁽³¹⁾. Revisão sobre o assunto com vistas a diferenciar os processos cognitivos mais amplos e específicos indicam que as alterações das funções cognitivas no TBH como marcador de *endofenótipo*.

É crescente o interesse em investigar as funções cognitivas no TBH, especialmente na última década. Isso se deve à necessidade de explicar se os prejuízos cognitivos seriam traços da doença ou se ocorreriam em função de uma deterioração cognitiva, ou seja, como um processo neurodegenerativo⁽³¹⁾, e ainda se existiram entre os prejuízos variáveis comuns aos *endofenótipos*.

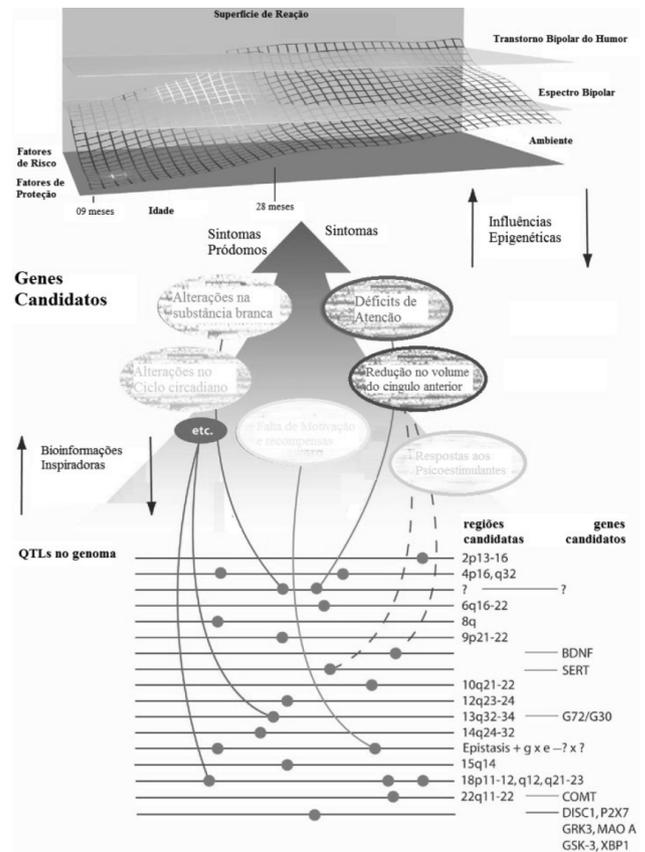


Figura 1 - Modelo Heurístico de *Endofenótipos* para o Transtorno Bipolar do Humor (adaptado de Gotsman, 2003 e modificado em Hasler, 2006).

Em três meta análises sobre o *endofenótipo* do transtorno afetivo bipolar, com pacientes, familiares de primeiro grau não afetados (pais, mães, irmãos, gêmeos e filhos) e controles, evidenciou-se que podem ser marcadores de *endofenótipo* as medidas neuropsicológicas^(10,33). Contudo, em meta análise⁽³⁴⁾ afirmam que esses achados devem ser interpretados com cautela, pois é muito provável que a confusão de fatores tais como medicação, cronicidade e sintomas afetivos abaixo do limite também estão contribuindo para os resultados observados.

As funções cognitivas afetadas e comprovadas como *endofenótipo* para o TBH são atenção sustentada, memória verbal e as funções executivas⁽³⁵⁾. Estudos sugerem que desde o primeiro episódio do TBH já é possível identificar algum declínio cognitivo, que passa a agravar-se de acordo com o número de episódios da doença⁽³⁵⁾.

Quando as crises do transtorno bipolar do humor são agudas, vários autores discutem que existiria além da perda cognitiva, implicações na qualidade do sono, funcionalidade e saúde geral⁽³⁶⁾. Portanto, o TBH é um processo degenerativo, e tem relação direta com a quantidade e a gravidade das crises e demonstra um declínio cognitivo no sujeito com transtorno bipolar do humor⁽³⁷⁾.

Resultados sobre o fator de inteligência geral de pacientes com TBH, pequenas alterações podem ser observadas dependendo do estado de humor⁽³¹⁾. Em fase maníaca, pesquisas relatam que indivíduos têm maior dificuldade no processamento de informação visuo-espacial e na fluência verbal⁽³³⁾. Há um potencial claro para prejuízos, devido ao nível de desorganização do comportamento e à aceleração da atividade mental, especialmente na presença de sintomas psicóticos⁽³⁷⁾. Assim, pacientes em mania também podem apresentar maiores dificuldades para sustentar a atenção, reconhecer faces e codificar informações⁽³²⁾.

Sabe-se que durante um episódio depressivo, pacientes demonstram *déficits* cognitivos em vários domínios. Tais *déficits* têm sido observados na memória, na aprendizagem verbal e não verbal, na atenção seletiva e na atenção sustentada, no tempo de reação e nas funções executivas⁽³²⁾.

Alguns autores afirmam que *déficits* nas funções executivas seriam um *endofenótipo* do TBH⁽³³⁾. Nesse sentido, apresentariam tanto como uma característica entre as manifestações clínicas, como uma característica do neurodesenvolvimento, significando que estariam presentes mesmo em momentos anteriores ao surgimento do TBH⁽³²⁾.

No período de eutímia também são constatados prejuízos cognitivos na atenção sustentada⁽³⁷⁾; na memória declarativa⁽³⁵⁾; na memória verbal⁽³¹⁾; no reconhecimento de expressões faciais⁽³²⁾ na capacidade para aprendizagem⁽³⁵⁾; em dificuldades na recuperação⁽³²⁾; e, na organização da informação⁽¹⁰⁾.

A literatura científica aponta diferenças significativas entre pacientes bipolares, controles e familiares não afetados de primeiro grau, em vários domínios cognitivos. Entre as funções cognitivas mais citadas, nas meta-análises destacam-se as seguintes funções: fluência verbal, resolução de problemas, atenção dividida e planejamento⁽³⁷⁾.

MÉTODO

a) Seleção de bases de dados e pesquisa de documentos.

Identificamos artigos originais publicados na base de dados Pub Med/Medline, e selecionamos por meio da seguinte associação de palavras: endophenotype (s) bipolar. O acesso e recuperação dos documentos da base formou um perfil de pesquisa sobre endofenótipos e o transtorno bipolar do humor. Dos resultados de 290 artigos com tais descritores específicos considerou-se apenas os com os que constavam de texto completo com o número de 275 artigos.

Os termos foram extraídos do thesaurus *Medical Subject Heading (MeSH)* da PMC (*Pub Med Central*), e consideramos os sinônimos e os derivados para recuperar eventuais variantes gramaticais bem como os termos da mesma família semântica que possuem a mesma raiz. A tabela 1 mostra a lista completa dos termos encontrados.

Tabela 1- Lista de termos que caracterizam o modelo de endofenótipos

Termos utilizados	Tabela 1 – Lista dos termos dos documentos sobre endofenótipo e transtorno bipolar do humor	
	Português	Inglês
Endofenótipo	Endofenótipo, fenótipo, marcadores biológicos; fenômeno genético; endofenótipos, polimorfismo genético	Endophenotype; phenotype; biological markers; genetic phenomena; endophenotypes; polymorphism genetic
Transtorno bipolar do humor (TBH)	Transtorno Bipolar; Psicose Maníaco-depressiva; Psicose Afetiva; Psicose (s) Bipolar (es) Afetiva (s); Mania; Estado Maníaco-depressivo; Estado (s) maníaco (s) bipolar; Depressão bipolar; Transtorno Bipolar do humor; Transtorno maníaco	Bipolar Disorder(s); Psychosis (es) Manic (-) Depressive; Psychosis Affective; Psychosis Bipolar; Bipolar Affective Psychosis; Psychoses, Bipolar Affective ; Psychosis, Bipolar Affective; Mania; Manias; Manic State (s) Bipolar; Bipolar Depression; Manic Disorder (s)

As pesquisas foram adaptadas aos padrões idiomáticas e às possibilidades de recuperação da informação das bases de dados. E usados apenas textos, com a seguinte tipologia documental: artigos originais de pesquisa, notas clínicas e as revisões de literatura, no período de 1992-2014. A seguir foi realizada a revisão manual dos documentos e examinados os títulos, descritores e/ou palavras-chaves e resumos. E separados apenas os artigos empíricos.

b) Seleção de documentos, normalização e redes de colaboração institucional.

Consideramos que as referências dos artigos selecionados não foram utilizadas como fonte, e como critério de inclusão discriminou-se apenas os artigos escritos em inglês, retiramos sete artigos em francês, descritos por elementos que caracterizam o modelo de endofenótipo. Igualmente, foi realizado um processo de normalização, por autores e ano, o critério pesquisado em fontes e base de dados bibliográficos e institucionais. No caso das instituições, foram pesquisados institutos, centro de pesquisas, centros de investigação ou centro hospitalares que funcionam de forma independente, com recursos próprios, ou de forma autônoma com suas políticas de divulgação científica, que dependiam organicamente de organizações, de Universidades, Ministérios ou órgãos públicos.

Para caracterizar as áreas temáticas, que tratavam o

transtorno bipolar como modelo de endofenótipo determinou-se a frequência do aparecimento dos descritores e palavras-chave identificadas nos documentos. Em seguida separamos os descritores pelos temas mais constantes, dentro de um grupo maior. Por exemplo: todos os artigos que apresentavam as palavras: genes, *loci*, herdabilidade e hereditariedade foram agrupados no assunto, polimorfismo genético e vulnerabilidade genética. E por aproximação do conteúdo e análise qualitativa escolhemos o termo polimorfismo dentre os outros. As redes de com as relações temáticas estabelecidas entre os termos, determinadas a partir da frequência de sua aparição conjunta nos documentos, representações que permitem determinar a maior ou menor densidade dos vários núcleos temáticos e a inter-relação entre os mesmos.

c) Diagramação da Rede

A análise da rede de palavras-chaves, resumos e textos completos mostraram relações entre os conteúdos, e foram feitas com o auxílio dos softwares Webendnote e UCINET 6.1. com o objetivo de processar a informação.

Para se formar a rede, utilizamos a teoria dos gráficos, em que cada artigo representa um grafo, e que um conjunto de artigos com a mesma temática representa um nodo (um agrupamento)⁽³⁸⁾. As relações foram divididas em dicotômicas (acontece ou não acontece), orientadas-não orientadas (\rightarrow) e forte-fracas (grossura das setas), quando cita-se, e exemplifica-se a relação entre os nodos denominamos fracas, quando ocorrem relação de causalidade, explicação e efeito apontamos como forte as relações entre as matrizes dos nodos e o conjunto de linhas ou espaço adjacência. A distância entre os nodos identifica as temáticas localizadas.

RESULTADOS

Ao final foram selecionados 37 artigos que identificaram o modelo de endofenótipos em pacientes com transtorno bipolar do humor (TBH), com texto completo em que houve pesquisa empírica. E formamos um conjunto, em que os nodos e as linhas por pares ordenados, compuseram a matriz.

Ao posicionar os artigos e as redes de colaboração institucionais, na pesquisa por temas identificamos as relações dentro do modelo de endofenótipo. Ou seja, ao pesquisar cada artigo que caracteriza o transtorno bipolar do humor dentro do modelo de endofenótipos por temas verificamos a rede descrita pelo gráfico 1.

A rede analítica associa no âmbito da investigação que os temas, construtos e etiologia do transtorno bipolar do humor parecem estar mais associados aos aspectos psicológicos (cognição e personalidade), do que aos aspectos ligados ao ambiente, como o *stress*, e ainda que os mecanismos biológicos (neurociências, e genética) complementam a rede.

Caracterizando o modelo vigente de saúde biopsicossocial em que nenhum fator sozinho explica a patologia psiquiátrica. Na rede cada quadrado azul é um nodo, cada dígrafo foi associado por meio de uma matriz adjacência aos componentes presentes na discussão do artigo recolhido para a análise sistemática. E as abordagens temáticas abordadas por autores diferentes propiciaram a análise qualitativa e a formação da rede.

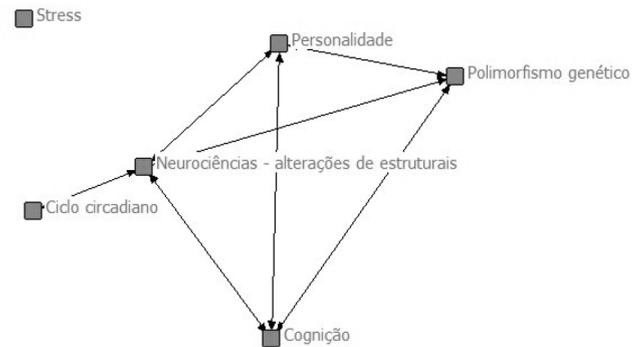


Gráfico 1 - Principais relações entre o conteúdo dos artigos que discutem de forma empírica o modelo de endofenótipo

DISCUSSÃO

Ao realizarmos o estudo, caracterizamos o estado da arte sobre o desenvolvimento das investigações sobre o modelo de endofenótipos, como um modelo de saúde. Conseguiu-se identificar os grupos de investigação, e os principais temas pesquisados, dentro de um modelo proposto desde 1973^(4,5) e que pode ser verificado de forma empírica, nos anos atuais⁽¹⁵⁾. As palavras-chaves ou descritores existentes justificariam os âmbitos de investigação do objeto do estudo abordado.

Os seguintes pontos apresentam as limitações do estudo: a) A busca por um perfil de pesquisa empírica, que aplicasse a prática sobre um modelo teórico, pode ser o motivo do não aparecimento de artigos relevantes; b) Embora a pesquisa sobre as bases de dados tenham sido exaustivas, a aglomeração dos temas e dos modelos acaba por reter de forma relevante revistas nas áreas de Medicina, da Biologia, e Psicologia. Desvelando que as contribuições das ciências sociais e humanas e suas bases epistemológicas sobre o transtorno psiquiátrico pouco contribuem para a discussão no âmbito empírico; c) os artigos que compuseram a rede de análise social sobre a temática foram os trabalhos divulgados em revistas científicas, excluindo outras tipologias documentais, como livros e capítulos de livro, comunicações orais, relatórios, dissertações de mestrado ou teses de doutorado; e d) o uso de artigos somente na língua anglófona foi realizado por pesquisa em relação aos dados relativos ao fator de impacto, deve ter-se presente que a escolha foi realizada devido a não indexação ou o baixo fator de impacto das revistas em francês, japonês e escandinavo⁽¹⁶⁾. Contudo, pode-se pon-

tuar que a metodologia aplicada é a mais apropriada em relação a propósito do estudo, dado que permite recuperar os trabalhos de uma área de conhecimento caracterizada por uma grande dispersão entre diversas revistas e disciplinas⁽¹¹⁾, eliminando a posteriori os documentos não pertinentes, visando minimizar a não recuperação de documentos relevantes. Portanto, verifica-se que os artigos científicos é a tipologia documental mais frequente, com maior e melhor repercussão por isso, utilizamos para a pesquisa somente publicações periódicas, que conforme⁽³⁸⁾ confere a validade á aproximação realizada. E ainda, verifica o carácter de pesquisa qualitativa em saúde⁽³²⁾.

Em relação com isso á análise das tipologias institucionais confirma que a intervenção aos modelos de assistência á saúde priorizam a intervenção continua como forma de pesquisa, ou seja, a análise dos temas encontrados que tratam a investigação através das revistas nacionais e internacionais são produzidas por organismos de carácter administrativo e clínico relevantes. Na sua maioria a pesquisa gerada aponta os dispositivos dos serviços políticos (Consórcios, ou redes de colaboração para o mapeamento genético, observatórios e parcerias em pesquisas) e sanitários (hospitais, centros de saúde, ambulatorios ligados aos Hospitais Públicos, Privados ou ainda Serviços Psiquiátricos vinculados ás Universidades e Centros de Pesquisa), o que totaliza 70 por cento das instituições.

Embora exista inter-relação entre os sinais e sintomas da patologia do transtorno bipolar do humor (TBH), e por conseguinte entre as temáticas encontradas, quando as pesquisas aproximam-se das disciplinas destacam-se neste trabalho a Biologia, a Psiquiatria, a Genética, a Psicologia, a Saúde Pública e a Epidemiologia, embora revistas de especialidades médicas sobre o tema (como *Jornal das Desordens Afetivas - Journal Affective Disorders* e *Transtorno Bipolar – Bipolar Disorders*) recolhessem a maior parte dos trabalhos sobre o transtorno bipolar do humor, o que tende a confirmar o carácter multidisciplinar da área, a abordagem sobre os modelos de endofenótipos com dados empíricos é pequena quando comparada aos outros modelos de investigação qualitativa ou quantitativa, aqui descritos como administrativo de carácter médico-psicológico. Por outro lado, as publicações internacionais incluem em maior medida de carácter de pesquisa básico nas quais intervêm grandes grupos de trabalho, com um maior peso da investigação colaborativa entre diferentes áreas de conhecimento, sendo liberados os estudos de forma hegemônica pelas universidades e centros de investigação.

Em observação as diversas temáticas encontradas, torna-se desejável fomentar-se a inter-relação, a causalidade entre todos os tipos de investigação mencionados, favorecendo a comunicação entre os diferentes níveis⁽¹²⁾. Com o objetivo de diminuir as fronteiras estanques ou aumentar o nível de relação entre as temáticas, dado que todos os tipos de investigação resultam em fundamentais para o avanço do conhecimento e o exercício da prática

profissional. Por isso, o uso da metodologia de análise de redes sociais para evidenciar o que está sendo pesquisado quanto á uma patologia psiquiátrica mostra a importância dessas inter-relações, e deduz-se que igualmente são trabalhos de interesse e de utilidade para a comunidade científica.

CONCLUSÃO

O transtorno bipolar do humor (TBH) tem sido objeto de estudo de diversos pesquisadores, em diferentes épocas e áreas do conhecimento. A busca por um trabalho que evidenciasse características comuns em pessoas não portadoras da patologia nos fez entrar em contato com o conceito de *endofenótipo*.

A pesquisa sobre *endofenótipos* do TBH surge a partir de um conjunto de características etiológicas da doença. Ao iniciar a revisão teórica da literatura, percebe-se a dominância das características nosográficas, as quais são relevantes. Entretanto, por se tratar de um processo tão complexo, as possíveis causas (etiologia) poderiam estar encobertas (vulnerabilidade genética, fatores de *stress*, alterações no ciclo circadiano, alterações nos neurotransmissores, déficits cognitivos), pois não existe um fenótipo intermediário único.

Neste contexto, é importante considerar o indivíduo, o ambiente e seus familiares de primeiro grau. Como implicação do estudo pode-se questionar: quais seriam os riscos de uma pessoa saudável, em um ambiente que ocasionasse o *stress* ou mesmo situações de traumas, desenvolver uma patologia? Existiria uma carga ou marcadores que poderiam desencadear a doença?

Os fatores de risco para o desenvolvimento de Transtornos Psiquiátricos ainda são uma grande incógnita. O reconhecimento da influência do *endofenótipo* é uma realidade, assim como os estudos que buscam possíveis marcadores biológicos. A identificação de tais marcadores poderia lançar luz sobre a discussão acerca da linha tênue entre desenvolver ou não o transtorno. Além de compilar dados para os manuais diagnósticos, ter ou ser fator de risco auxilia-nos a prever e compreender o TBH além de trazer o conceito de pródomos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço á Universidade Federal de Goiás (UFG) e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), aos orientadores Leandro Fernandes Malloy-Diniz e Fernando da Silva Neves. E DFBR (Deleted for Blind Review).

REFERÊNCIAS

1. Gottesman II, Shields J. Genetic Theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*.1973; (122):15-30.
2. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression* [monograph online]. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1990.
3. Barondes SH. **Mood Genes: Hunting for Origins of Mania and Depression** [monograph online]. 1 st ed. Oxford: Oxford University Press, 2002.
4. Smoller JW, Finn CT. **Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder**. *American Journal of Medical Genetics*. [Internet]. 2003[citado 2014 jan. 18]; 123C (1), 48–58 I Part C (*Semin. Med. Genet*) Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.20013/abstract;jsessionid=1859C0E189D138C75CE0084F8B3F8C53.f04t04?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>.
5. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 1967; (58):199 –205.
6. McGue M, Gottesman II, Rao DC. The transmission of bipolar disorders under a multifactorial threshold model. *Am J Hum Genet* [Internet] . 1983 [citado em 2014 feb.4]; 35(6):1161–1178. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685995/>
7. Manji HK, Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: Implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull*. [Internet]. 2001 [citado 2014 mar 15]; 35(2):45–49. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12397885>
8. Mandelli L, Serretti A, Marino E. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. [Internet]. 2007 [citado 2014 mar 15]; 10(4): 437–447. Disponível em:<http://journals-cambridge-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=1051056>
9. Nestler EJ, Barrot M, Di Leone RJ, Eisch AJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* [Internet]. 2002 [citado 2014 apr. 2014]; 34(1), 13–25. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931738>
10. Frangou S, Haldane M, Roddy M, Kumari V. Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. [Internet]. 2005 [citado 2014 feb.28]; 58(10), 838–839. Disponível em: <http://www.sciencedirectom.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0006322305006165>
11. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Internet].1998 [citado 2014 mar. 10]; 95(22), 13290–13295. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/95/22/13290.full>.
12. Benedetti F, Serretti A., Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, Smeraldi E. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett*. [Internet] 2004. [citado 2014 mar.13]; 368(2), 123–126. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351432>
13. Jones SJ, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. [Internet] 2005. [citado 2014 mar.13]; 7(2), 176–186. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762859>
14. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji KH. Toward Constructing an Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders. *Biological Psychiatry*. [Internet] 2006. [citado 2014 mar.20]; 60(2), 93–105. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406007>
15. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatr*. [Internet] 2003.[citado 2014 mar.13]; 160 (4), 636–645. Disponível em: <http://journals.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=176146>
16. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorder*. [Internet] 2009.[citado 2014 mar.13]; 113(1), 1–20. Disponível em: <http://www.sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0165032708002462>
17. Glahn DG, Bearden DE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. [Internet] 2004.[citado 2014 mar.13]; 6 (3), 171–182. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117396>
18. Hall H, Schulze K, Rijdsdijk F, Kalidindi S, McDonald C, Bramon E, Murray RM, Sham P Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley bipolar twin and family study. *Psychol Med*. [Internet] 2009.[citado 2014 mar.13]; 39 (8), 1–11. “In press”

19. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. [Internet] 2005. [citado 2014 mar.13]; 8 (6), 828–834. Disponível em: <http://www.nature.com/neuro/journal/v8/n6/abs/nn1463.html>
20. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. [Internet]. 1999.[citado 2014 mar.13];156 (7), 1091–1093. Disponível em: <http://journals.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=173577>
21. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Archives of general psychiatry*. [Internet] 2004.[citado 2014 mar.13]; 61(10), 974-84. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=482068>
22. Lara DR, Akiskal HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2006.[citado 2014 mar.13];94(1-3), 89-103. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032706001303>
23. Savitz JB, Ramesar, RS. Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? *Bipolar Disord*. [Internet] 2006.[citado 2014 mar.13]; 8(4), 322-37. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00309.x/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>
24. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. [Internet]. 1993 .[citado 2014 mar.13];50(12),975-990. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=496431>
25. Savitz J, Van der Merwe L, Ramesar R. Hypomanic, cyclothymic and hostile personality traits in bipolar spectrum illness: a family-based study. *Psychiatr Res*. [Internet] 2008.[citado 2014 mar.13];42(11),920-929. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0022395607001823>
26. Greenwood TA, Badnerb JA, Byerley W, Kecke PE, McElroy SL, Remick RA, Sadovnick D, Kelsoe JR. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2013.[citado 2014 mar.13];151(2), 748-755. Disponível em: <http://dx.doi.org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.jad.2013.06.015>
27. Harley JA, Wells JE, Frampton CM, Joyce PR. Bipolar disorder and the TCI: higher self-transcendence in bipolar disorder compared to major depression. *Depression Research and Treatment*. [Internet] 2011.[citado 2014 mar.13]; (yr:2011 vol:2011), 529-638. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/drt/2011/529638/>
28. Loftus ST, Garno JL, Jaeger J, Malhotra AK. Temperament and character dimensions in bipolar I disorder: a comparison to healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*. [Internet] 2008.[citado 2014 mar.13];42(13),1131–1136. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395607001926>
29. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its Development and Use, Center for Psychobiology of Personality. Center of Psychobiology of personality, Washington University: St. Louis, MO, 1993.
30. Keller MC, Coventry WL, Heath AC, Martin NG. Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design. *Behavior Genetics*. [Internet] 2005.[citado 2014 mar.13];35(6), 707–721. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10519-005-6041-7#page-1>
31. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2004.
32. Kapczinski F, Quevedo J (editors). *Transtorno Bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2009.
33. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van OSJ. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first degree relatives. *Psychol Med*. [Internet].2008.[citado 2014 mar.13];38 (6), 771-785. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922938>
34. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2009.[citado 2014 mar.20];113(1), 1-20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684514>
35. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M, Cognitive Dysfunctions. *Bipolar Disorder: Evidence Of Neuropsychological Disturbances*. *Psychother Psychosom*. [Internet] 2010 .[citado 2014 mar.13];69 (1), 2-18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601830>
36. Kapczinski, F.; Andreatza, A. C.; Salvador, M. Mediadores do déficit cognitivo e comorbidades clínicas no transtorno bipolar: análise de marcadores periféricos de estresse oxidativo, dano ao DNA e apoptose. Porto Alegre: UFRGS, 2008. Disponível em: <http://200.18.45.28/sites/ppgp/images/documentos/texto%208.pdf>
37. Zalla T. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Researc*. [Internet] 2004.[citado 2014 mar.13]; 21(3), 207-217. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675740>
38. Pirkola T, Tuulio-Henriksson, Glahn AD, Kieseppä T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J, Cannon TD. Spatial Working Memory Function in Twins with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*. [Internet] 2005.[citado 2014 mar.13];58(12),930-936. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112657>