

Naraiana de Oliveira Tavares

**CARACTERIZAÇÃO DO MODELO DE ENDOFENÓTIPO DO TRANSTORNO
BIPOLAR DO HUMOR**

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-graduação em Neurociências– PPG

Linha de Pesquisa – Neuropsiquiatria Clínica e Molecular

Belo Horizonte

2015

Naraiana de Oliveira Tavares

**CARACTERIZAÇÃO DO MODELO DE ENDOFENÓTIPO DO TRANSTORNO
BIPOLAR DO HUMOR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para a obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Área de Concentração: Neurociências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Fernando da Silva Neves

Belo Horizonte

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Bibliotecária
Instituto de Ciências Biológicas

- 043 Tavares, Naraiana de Oliveira.
Caracterização do modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor [manuscrito] / Naraiana de Oliveira Tavares. – 2015.
- 220 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientador: Fernando da Silva Neves.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.
1. Transtorno bipolar do humor - Teses. 2. Cognição – Teses. 3. Endofenótipos – Teses. 4. Personalidade – Teses. 5. Redes de relações sociais – Avaliação – 6. Neurociências – Teses. I. Neves, Fernando da Silva. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

Caracterização do modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor

NARAIANA DE OLIVEIRA TAVARES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 19 de março de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Fernando Silva Neves - Orientador
UFMG

Prof(a). Débora Marques de Miranda
UFMG

Prof(a). Rodrigo Nicolato
UFMG

Prof(a). Frederico Garcia
UFMG

Prof(a). Izabela Guimarães Barbosa
IPSEMG

Belo Horizonte, 19 de março de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-reitora

Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-graduação

Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor Adjunto de Pós-graduação

Humberto Stumpf

Pró-reitora de Pesquisa

Adelina Martha dos Reis

Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa

Mônica Maria Diniz Leão

INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Diretora

Prof^a Andrea Mara Macedo

Vice-Diretor

Prof. Carlos Augusto Rosa

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Coordenadora

Prof^a Carmen Elvira Flores Mendonza-Prado

Sub-Coordenador

Prof. Arthur Melo e Kummer

Colegiado

Prof^a Ângela Maria Ribeiro

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Prof. Miriam Chaves Schultz

Prof^a Elizabeth Ribeiro da Silva

Prof^a Fabíola Mara Ribeiro

Prof. Helton José Reis

Prof. Vitor Geraldi Haase

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que auxiliaram de forma direta e indireta na produção da tese, em especial aos meus pais, com amor, admiração e gratidão pela compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao professor doutor Fernando da Silva Neves, pelos ensinamentos teóricos e práticos. E pela postura ética, ajuda e encorajamento. E por me assumir no momento crucial da pesquisa proposta nesta tese;

Ao professor doutor Leandro Fernandes Malloy-Diniz pelo acolhimento na UFMG e LINC;

À professora doutora Débora Marques de Miranda pelo apoio na análise genética, por me auxiliar com toda a estrutura da pesquisa no laboratório, de forma profissional e objetiva;

Aos colegas de desafios que, com extrema competência, auxiliaram-me em uma área que representou uma incógnita para mim, Dra. Daniela Valadão Freitas Rosa, Dra. Patrícia de Araújo Pereira e Dr. Raimundo Júnior;

Aos colegas de trabalho, Dra. Fabricia Loschiavo Quintão, Cristina Yumi Sedyama, Renata Caetano Vieira, Ayla Bianca Silva Chaves e Isabella Batista pela parceria e amizade. Aos demais colegas do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (LINC/INCT);

Aos incentivadores e sempre bem dispostos a uma palavra de cordialidade e apoio mais que técnico Paulo Henrique Moraes, Bárbara Romaneli, Rafaela Teixeira de Ávila, Laiss Bertola, Isabela Maria Magalhães Lima e Christiam Lester de Campos amigo, pessoas com quem muito aprendi;

Aos que se tornaram mais do que amigos, durante o doutorado. À vizinha Eugênia Célia da Silva e aos seus incentivos e seus exemplos; À querida Silvia Vilela e sua família sempre cordial, acolhedora e que me proporcionaram momentos únicos em Belo Horizonte. A Neusa Alves da Silva minha cuidadora, pela dedicação, sempre pronta a uma palavra de encorajamento;

Aos meus companheiros e amigos do coração, de toda uma vida: Heine Henrique Bittes Borges Layunta Primo, Mário Henrique Borges Layunta Sobrinho, Flamarion Henrique Borges Layunta e Guido Magalhães Cavalcante. As minhas amigas de infância e que sempre me incentivaram Carmen Eleonora Botochenco Rivera e Isabela Faria Peixoto;

Aos neuropsicólogos, amigos e críticos de uma intensa área de conhecimento e discussão Nayara David Mendes Alcafor Agapito Roduit, Rodrigo Rezende de Almeida Dueti e Clarissa Melo;

Às minhas amigas, professoras da Universidade Federal de Goiás: Estelamaris Monego e suas filhas; Flávia Maria Soares P. da Silva, Maria das Graças Nunes Brasil, Maria do Rosário Silva Resende, Susie Amâncio de Roure; Celana Cardoso de Andrade e Daniela de Melo e Silva pela inspiração como pessoas, profissionais e pesquisadoras;

Aos meus pais Gilberto Antônio Tavares e Maria Gizelda de Oliveira Tavares pelo amor incondicional e dedicação, e aos meus irmãos Diego de Oliveira Tavares e Tales de Oliveira Tavares, por compreenderem e entenderem o meu distanciamento durante o período de realização desta tese, e por estarem sempre perto do coração;

A toda a família “Tavares” por compreenderem esses anos de ausência e participação em especial à dona Luzia Tavares de Freitas (avó), que sempre manteve posição forte e verdadeira com relação estudos e firmeza na vida;

Aos meus familiares Anapolino Macedo de Oliveira (tio), Tatiana Oliveira (tia), Júlia Tavares de Oliveira (prima) e Eduardo Borges (primo), pelo acolhimento, amizade e companherismo nesses anos e por terem feito de Belo Horizonte a minha casa;

Ao Serviço de Psiquiatria/HC/UFMG, pelo apoio durante esses anos, em especial, às secretárias Liliane Ribeiro Alves da Rocha e Brenda Lembrança Fonseca Silva. E aos pacientes acometidos de Transtorno Bipolar e a seus familiares de primeiro grau que participaram da pesquisa proposta nesta tese. E ainda aos sujeitos controles.

À Universidade Federal de Goiás, pelo apoio financeiro.

RESUMO

Introdução: endofenótipos são conjuntos de fenótipos que podem ser alcançados por medidas bioquímicas, genéticas, endocrinológicas, neurofisiológicas, anatômicas, cognitivas e de personalidade, isto é o que denomina se caracterização do modelo de endofenótipo. O objetivo do modelo visa relacionar medidas de expressão de fenômenos neuropsiquiátricos com o risco de desenvolver a doença (fatores de risco). **Objetivos:** delimitar as redes de produção, colaboração científica e temas estudados no modelo para o transtorno bipolar do humor. Verificar as características: sociodemográficas, clínicas, cognitivas, de personalidade, impulsividade, de habilidades sociais e sono em pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar do humor, seus familiares de primeiro grau e o grupo controle. **Método:** estudo de natureza qualitativa e quantitativa, coorte transversal que ocorre por avaliação multidimensional cujo desfecho é a identificação de possíveis endofenótipos. A amostra foi composta por três grupos com igual distribuição de pacientes, familiares e controles. Os dados foram tratados por meio do modelo análise de variância, de regressão univariada e multivariada marginal para verificar a correlação entre as variáveis clínicas, sóciodemográficas, de personalidade e neuropsicológicas. E, por fim, foi feita uma genotipagem com o uso de dois marcadores rs4680 e rs4818 entre os grupos. **Resultados:** a análise de rede social identificou o número de autores que colaboravam, os locais das pesquisas sobre endofenótipos e as temáticas recorrentes caracterizando o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor. Quanto à comparação entre os grupos, identificamos um pior desempenho cognitivo nas funções (atenção, memória e função executiva) e quanto à personalidade: os grupos de pacientes obtêm piores desempenhos nas variáveis de personalidade, que constituem os fatores: busca por novidades (BN), ($p < 0,001$) e esquivar aos danos (ED), ($p < 0,001$). Verificou-se pelo desempenho dos grupos, com resultados padronizados (R), a seguinte distribuição: $R \text{ (GTBH)} < R \text{ (GTBH-F)} < R \text{ (GC)}$. As análises de equilíbrio de Hardy-Weinberg para os marcadores no grupo controle, no tag SNP rs4818 houve desequilíbrio ($\chi^2 = 5,737$; $p = 0,0166$). Na análise alélica, o SNP rs4680 mostrou associação quanto à presença do alelo G ($p = 0,055$) entre o grupo de pacientes acometidos pelo transtorno bipolar do humor e o grupo controle com significância estatística ($p < 0,05$). **Conclusões:** pode-se qualificar o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor. Existem diferenças médias significativas entre os grupos para a cognição, personalidade e habilidades sociais. E possíveis marcadores de riscos genéticos quanto à presença ou ausência do alelo G podem ser identificados. **Palavra-chaves:** transtorno bipolar do humor, cognição, endofenótipos, personalidade, análise de redes sociais.

ABSTRACT

Introduction: endophenotypes are sets of phenotypes which can be reached by biochemical, genetic, endocrine, inflammatory, neurophysiologic, anatomic, cognitive and personality measures, and that's what its nominated endophenotype model characterization. The model's objective is to relate psychiatric disorders with the risk to develop the disease (risk factors).

Objectives: bound the production networks social, scientific collaboration and researched themes which describe the bipolar disorder's model. Verify the characteristics: sociodemographic, clinical, cognitive, personality, impulsiveness, and social skills in bipolar disorder patients, their first degree relatives, and a control group as possible indicators of the model. **Method:** qualitative study, with the use of social nets analysis' methodology, and transversal study using a multidimensional evaluation which outcome is the identification of possible endophenotypes. The sample consisted of three groups with equal distribution of patients, families and controls. The data were treated with the descriptive and inferential statistics, identifying medial differences inter and intra groups. Was realized the univariate and marginal multivariate regression model to verify the correlation between the clinical, sociodemographic, personality and neuropsychological variables as mediation measures between the groups and it was generated a correlation coefficient between the groups. Finally, it was made a genotyping with the use of two markers tag rs4680 e rs4818 between the groups

Results: the social net analysis identified the authors' number who collaborated between themselves, the locations where the researches on endophenotypes are developed and the most recurrent thematic featuring the bipolar disorder's endophenotype model. As for the comparison between the patients, non-affected relatives and control groups, identified a worst cognitive performance at the functions (attention, memory and executive function) and as for the personality: the group of bipolar disorder patients, their first degree relatives and the control group presented significant differences at the personality variables, which are the factors: novelties seeking (BN), ($p < 0,001$) and damage avoidance (ED), ($p < 0,001$). It was verified trough the groups' performance, with patronized results (R), the following distribution: $R_{(GTBH)} < R_{(GTBH-F)} < R_{(GC)}$. Only COMT SNP rs4818 for control group were in Hardy-Weinberg disequilibrium ($\chi^2 = 5,737$; $p = 0,0166$). In analysis, SNP rs4680 was associated to the presence of the G allele ($p = 0.055$) between the group of patients affected by bipolar disorder and the control group with estatística significance ($p < 0.05$). **Conclusion:** the results suggest that there are significant medial differences between the groups, as for the cognitive, personality, impulsiveness, social skills and genotype traces evaluations in some dimensions which characterize the bipolar disorder's (BD) endophenotype model.

Key words: bipolar disorder, cognition, endophenotypes, genotypes, personality, social net analysis

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
LISTA DE FIGURAS POR CAPÍTULOS	15
LISTA DE GRÁFICOS POR CAPÍTULOS	16
LISTA DE TABELAS POR CAPÍTULOS.....	Erro! Indicador não definido.
INTRODUÇÃO	24
OBJETIVOS	29
Geral.....	29
Específicos	29
1. Produção, colaboração científica e temas abordados	30
2. O modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor	95
2.1. Neurociências do transtorno bipolar do humor	98
2.2. Dimensões psicológicas e neuropsicológicas	100
3. Polimorfismos genéticos	168
MATERIAIS E MÉTODOS	195
RESULTADOS.....	196
CONSIDERAÇÕES FINAIS	206
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS FINAIS	210
ANEXOS.....	215

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

ANOVA – Análise de Variância

AD – Auto direcionamento (traço de carácter) – Idem a SD - *self-directedness*

ARS – Análise de Rede Social – Idem *Social Network Analyses*

AT – Auto transcendência (traço de carácter) – Idem – ST – *self-transcendence*

BN – Busca por novidades (temperamento) – Idem - NS – *novelty seeking*

C – Cooperatividade (traço de carácter) – Idem – C – *cooperativeness*

CCEB – Critério de Classificação Sócio-econômica do Brasil do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)

COEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CPT – II – Idem *Continuos Performance Test* (2 ed.)

CID-10 – Manual de Classificação Internacional de Doenças – versão 10

DP – Desvio Padrão. É uma das principais medidas de dispersão dos dados. Pode ser definida como a raiz quadrada da variância. Sua medida representa o quanto os dados se afastam da média

DR – Dependência de Reforço ou Gratificação (temperamento) – Idem – RD – *reward dependence*

DSM – 5 – Manual Estatístico de Diagnóstico de Transtorno Mental (5°ed.)

DSM's – I, II, II, IV – Manual Estatístico de Diagnóstico de Transtorno Mental (edições)

E.P. - Erro Padrão: O erro padrão é uma medida da precisão da média amostral. O erro padrão é obtido dividindo o desvio padrão pela raiz quadrada do tamanho da amostra.

E.P.(β): Erro padrão do Beta.

ED – Esquiva aos danos (temperamento) – Idem – HA – *harm avoidance*

GC – Grupo controle de sujeitos, não afetados, e pareados por idade, sexo e escolaridade com pacientes portadores Transtorno Bipolar do Humor

GTBH – Grupo de pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar do Humor

GTBH-F – Grupo de familiares de primeiro grau, não afetados pelo Transtorno Bipolar do Humor

IGT – Idem *Iowa Gambling Task*

IHS – Inventário de Habilidades Sociais

LI (β): Limite Inferior do Intervalo de 95% de confiança para Beta.

LS (β): Limite Superior do Intervalo de 95% de confiança para Beta.

NTA – Núcleo de Transtorno Afetivo Bipolar: núcleo de ensino, pesquisa e extensão da Universidade Federal de Minas Gerais, que funciona no Hospital das Clínicas da UFMG. Coordenado pelo professor doutor Fernando Silva Neves.

P – Persistência (traço de carácter) – Idem – *persistence*

PSQI – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg – Idem *Pittsburg Sleep Quality Index*

PubMed ou Medline – Banco de dados NCBI (em português: Centro Nacional para a Informação Biotecnológica)

RAVLT – Teste de Aprendizagem Auditivo verbal de Rey – Idem *Rey Auditory Verbal Learning Test*

REY – Teste da Figura Complexa de Rey – Idem *Rey Osterrieth Complex Figure Test*

TBH – Transtorno Bipolar do Humor

TCI – Inventário de Temperamento e Carácter de Cloninger

Tipo I ou Tipo II ou I ou II – Referem-se à classificação do transtorno no DSM-IV

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UCINET 6.1 – *Software* de Análise de Redes Sociais, composto pelo Netdraw, que desenha as redes por meio de matrizes matemática

Valor P: constitui estatística utilizada para sintetizar o resultado de um teste de hipóteses. Formalmente, o Valor P é definido como a probabilidade de se obter estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra, assumindo como verdadeira a hipótese nula. Como geralmente define-se o nível de significância em 5%, um valor p menor que 0,05, gera evidências para rejeição da hipótese nula do teste

WCST – Teste de Cartas de Winconsin – Idem a *Wisconsin Card Sorting Test*

β : letra grega utilizada para se referenciar aos coeficientes de uma regressão

χ^2 : teste estatístico não paramétrico, utilizado entre variáveis categóricas

1º Q – 1º Quartil: o primeiro quartil constitui medida de posição que representa que pelo menos 25% das respostas são menores que ele.

2º Q – 2º Quartil: o segundo quartil, também conhecido como mediana, consiste em uma medida de posição que representa que pelo menos 50% das respostas são menores que ele.

3º Q – 3º Quartil: o terceiro quartil é uma medida de posição que representa que pelo menos 75% das respostas são menores que ele.

- ➔ Todas as palavras em itálico na tese são de etimologia inglesa ou de origem do latim e, por isso, são representadas dessa forma. Salvo exceções as palavras *nós*, e *autores* que identificam um vocabulário técnico da Análise de Redes Sociais.
- ➔ As instituições de pesquisas e Universidades que apresentaram siglas também foram identificadas frente ao nome destas na língua de origem.

LISTA DE FIGURAS POR CAPÍTULOS

Capítulo 02

- Figura 01. Modelo Heurístico de Endofenótipos para o Transtorno Bipolar do Humor
(adaptado de Gotsman e Gould, 2003 e modificado em Hasler, 2006) 96
- Figura 02. Fluxograma do delineamento por grupo do estudo..... 108

Capítulo 03

- Figura 01. Modelo de transmissão do teste (TDT)..... 174
- Figura 02. Codificação do Gene da COMT, para a variante valina e metionina..... 176
- Figura 03. Exemplo de Gráfico do Real Time PCR – discriminação alélica 180

LISTA DE GRÁFICOS POR CAPÍTULOS

Capítulo 01

Gráfico 01. Evolução diacrônica da recolha de artigos para o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	37
Gráfico 02. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com outro autor sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	41
Gráfico 03. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais dois autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	42
Gráfico 04. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais três autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	43
Gráfico 05. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais quatro autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	44
Gráfico 06. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais cinco autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	45
Gráfico 07. Autores que publicaram pelo menos um artigo com mais de seis autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	46
Gráfico 08. Principais relações de colaboração dos autores com alta produção que publicam sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	47
Gráfico 09. Principais relações das universidades com alta produção e suas possíveis colaborações sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor.....	50
Gráfico 10. Principais relações dos Centros de pesquisas com alta produção e colaboração sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	52
Gráfico 11. Principais relações de colaboração dos Hospitais com alta produção e colaboração sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	54
Gráfico 12. Principais relações dos Institutos de Pesquisas com produção e colaboração sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	55
Gráfico 13. Rede de colaboração internacional sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor.....	57
Gráfico 14. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	60
Gráfico 15. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	61

Gráfico 16. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	61
Gráfico 17. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	62
Gráfico 18. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	62

Capítulo 02

Gráfico 01. Distribuição das médias por grupo, nas escalas de Beck e YOUNG	120
Gráfico 02. Distribuição das médias por grupo, no Inventário de Temperamento e Caráter – TCI.....	123
Gráfico 03. Distribuição das médias por grupo, na Escala de Impulsividade de “Barrat” – BIS 11	127
Gráfico 04. Distribuição das médias por grupo, no Inventário de Habilidades Sociais - IHS	131
Gráfico 05. Distribuição das médias por grupo, no índice de qualidade de sono de Pittsburgh - PSQI	136
Gráfico 06. Distribuição das médias por grupo, Teste de Inteligência de Raven.....	139
Gráfico 07. Distribuição das médias por grupo, para o IGT – Total.....	140
Gráfico 08. Distribuição das médias por grupo, na dimensão comissão no CPT – II.....	142
Gráfico 09. Distribuição das médias por grupo, em termos de WCST (respostas corretas) ..	143
Gráfico 10. Distribuição das médias por grupo, para Figura complexa de Rey (cópia A)	144
Gráfico 11. Distribuição das médias por grupo, para Figura complexa de Rey (evocação imediata)	146
Gráfico 12. Distribuição das médias por grupo, para RAVLT Curva de aprendizagem.....	147

LISTA DE TABELAS POR CAPÍTULOS

Capítulo 01

Tabela 01. Lista de descritores PubMed para modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	33
Tabela 02. Indicadores de produtividade e colaboração científica nos trabalhos sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	36
Tabela 03. Principais revistas com trabalhos sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor.....	38
Tabela 04. Relação na amostra entre artigos e autores.....	39
Tabela 05. Autores com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	39
Tabela 06. Organizações presentes nos artigos científicos que compõe a rede de análise social para o modelo de transtorno bipolar do humor.....	48
Tabela 07. Universidades com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	49
Tabela 08. Centros de Pesquisas com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	50
Tabela 09. Hospitais com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	53
Tabela 10. Institutos com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	55
Tabela 11. Frequência dos países com maior número de produção sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	56
Tabela 12. Frequência das palavras-chave dos artigos sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor	58

Capítulo 02

Tabela 01. Características sócio-demográficas dos grupos	Erro! Indicador não definido.
Tabela 02. Mediana, média e desvio-padrão das escalas de sintomas de TBH dos grupos	Erro! Indicador não definido.
Tabela 03. Composição das médias, desvio-padrão e entre os grupos, pacientes (GTBH), Familiares (GTBH-F) e controles (GC) no TCI por fatores	122
Tabela 04. Composição das médias para o fator busca por novidades (BN) e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	123

Tabela 05. Composição das médias para o fator Esquiva aos danos (ED), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	124
Tabela 06. Composição das médias para o fator auto-direcionamento (AD), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	125
Tabela 07. Composição das médias para o fator cooperativismo (C), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos	126
Tabela 08. Mediana, média e desvio-padrão de linha de base da escala de Impulsividade de Barrat- BIS, por grupos.....	126
Tabela 09. Composição das médias para BIS (total) e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	128
Tabela 10. Mediana, média e desvio-padrão de linha de base do Inventário de Habilidade Social - IHS, por grupos	128
Tabela 11. Composição das médias para o Fator 2 ponderado e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	130
Tabela 12. Composição das médias para o Fator 5 ponderado e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	130
Tabela 13. Mediana, média e desvio-padrão de linha de base do índice de qualidade de sono de Pittsburgh, por grupos	132
Tabela 14. Tabela das médias para o item 7 do índice de qualidade de sono de Pittsburgh e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	134
Tabela 15. Comparação das médias para o item 9 do índice de qualidade de sono de Pittsburgh e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	135
Tabela 16. Dados exploratórios e descritivos do desempenho dos participantes por grupo ..	137
Tabela 17. Composição das médias para a Raven (total), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos	138
Tabela 18. Composição das médias para o IGT (total), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos	140
Tabela 19. Composição das médias para CPT – II (Comissão), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos	141
Tabela 20. Composição das médias para WCST (respostas corretas), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupo	142
Tabela 21. Composição das médias para Figura complexa de Rey (cópia), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	144

Tabela 22. Composição das médias para Figura complexa de Rey (evocação imediata), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos	144
Tabela 23. Composição das médias para RAVLT (curva de aprendizagem), e teste “t” como ANOVA – <i>One way</i> por grupos.....	147
Tabela 24. O modelo de regressão univariado para a Memória verbal (RAVLT)	149-149
Tabela 25. O modelo de regressão multivariado para a memória verbal (RAVLT)	150
Tabela 26. O modelo de regressão multivariado <i>stepwise</i> marginal para a Memória verbal (RAVLT)	151
Tabela 27. O modelo de regressão univariado para a variável Hit RT Erro-Padrão	151-152
Tabela 28. O modelo de regressão multivariado para a variável HitRT Erro-Padrão.....	152
Tabela 29. O modelo de regressão multivariado <i>stepwise</i> marginal para CPT-II (Hit RT) erro padrão.....	153
Tabela 30. O modelo de regressão marginais univariadas para a perseveração no CPT-II ...	154
Tabela 31. O modelo de regressão marginal múltipla para a variável perseveração no CPT-II	155
Tabela 32. O modelo de regressão multivariado <i>stepwise</i> marginal de perseveração no CPT-II	155

Capítulo 03

Tabela 01. Genes Candidatos nos cromossomos.....	169
Tabela 02. Descrição dos marcadores dos genes.....	179
Tabela 03. Descrição das variáveis sóciodemográficas.....	181
Tabela 04. Distribuição genotípica de tags SNP rs4680 e rs4818 por grupos.....	182
Tabela 05. Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> para tags SNP rs4680 por grupos	183
Tabela 06. Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> para tags SNP rs4818 por grupos	184
Tabela 07. Odds-ratio, distribuição genotípica rs4680 entre grupos.....	185
Tabela 08. Odds-ratio, distribuição genotípica rs4818 entre grupos.....	185

PREFÁCIO

Os estudos sobre transtorno bipolar do humor são de diversas naturezas desde artigos históricos em que se caracterizam a doença até meta-análises que avaliam a eficácia de pesquisas na prevenção, avaliação e tratamento do transtorno psiquiátrico. As áreas de conhecimento proporcionam em épocas diferentes análises distintas, medidas qualitativas e quantitativas sobre diversos tipos de dados. Na pesquisa bibliográfica, atualizamos o estado de desenvolvimento da investigação científica sobre o modelo de endofenótipo para o transtorno bipolar do humor.

Os dados recolhidos no momento de revisão da literatura para a confecção desta tese apontavam modelos de interface entre as áreas sociais, psicológicas e biológicas. Iniciamos o trabalho recorrendo às metodologias analíticas aplicadas à literatura científica com o objetivo de remontar um cenário que descreve por meio da metodologia empírica específica, as redes sociais em que se insere o modelo de endofenótipo. Ao descrever a produção para a análise de redes sociais, recorreremos aos artigos científicos de revisão da literatura, empíricos, experimentais e quasi-experimentais. Os arquivos de revisões da literatura contextualizavam o transtorno bipolar pelos seus aspectos históricos e de evolução da doença psiquiátrica. A escolha da metodologia social de análise de rede e bibliometria para a revisão da literatura se fez por atualizar um modelo, entender sua distribuição em termos de colaboração, equipes de pesquisa e a produção atual.

A partir do próprio modelo teórico sobre endofenótipo, percebeu-se a construção complexa de redes, o que proporcionaria o contato com a próxima etapa da investigação, com a prática e o trabalho de campo. Afinal, diversas pesquisas avaliavam os indivíduos em aspectos inter e intraindividuais. E, para melhor entender o funcionamento dos indivíduos com transtorno bipolar, buscou-se realizar estudo que evidenciasse características comuns em pessoas não portadoras da patologia e compreendeu-se o conceito de endofenótipo.

O termo “endofenótipo” foi descrito como um interno ou intermediário fenótipo (ou seja, não é evidente a olho nu), que preenche a lacuna na cadeia causal entre genes e doenças distais (Gottesman e Shields, 1973). A pesquisa sobre endofenótipos do transtorno bipolar surge a partir de um conjunto de características etiológicas da doença.

O avanço na revisão teórica da literatura fez-se perceber a dominância de 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), pois não existe um fenótipo intermediário único. Assim, avaliar indivíduos saudáveis por meio da vulnerabilidade genética e dos modelos cognitivos da patologia do transtorno bipolar do humor tornou-se meta. Nesse contexto, é importante considerar o indivíduo e o ambiente assim como seus familiares de primeiro grau.

O presente estudo com familiares de primeiro grau de pessoas portadoras de transtornos psiquiátricos ganhou força após as hipóteses de que manifestações fenotípicas podem ocorrer em pessoas com risco genético, mesmo sem manifestações completa do transtorno. E por isso, seria possível questionar: quais seriam os riscos de uma pessoa saudável, em ambiente que ocasionasse mudanças, ou mesmo situações de traumas, e desenvolvesse uma patologia? Haveria 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 sob 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 transtorno bipolar do humor, além de trazer o conceito de pródomos.

Estudar familiares de primeiro grau, pais, irmãos e filhos que apresentaram realidades próximas ao ambiente em que vive portador de transtorno bipolar do humor (TBH), aumentou o entendimento sobre o fenômeno e a abrangência das variáveis da pesquisa. Trata-se, portanto, de realizar um recorte transversal para um estudo genético, compreendendo que na expressão gênica coexiste a história do sujeito, dos seus familiares e do seu ambiente.

Na sequência dos aspectos intraindividuais, mais do que os interindividuais realizamos pesquisa que procurou identificar, no sangue de pessoas portadoras com o diagnóstico, seus familiares de primeiro grau e sujeitos sem história familiar de transtorno psiquiátrico, e sem diagnóstico uma possível associação entre se desenvolver tal patologia como risco genético.

Neste estudo, primeiramente, buscamos investigar a história do termo endofenótipo sobreposta por uma visão atual sobre o modelo que poderá ser o futuro da psiquiatria.

Em seguida as redes com dados de produtividade, colaboração científica, grupos de trabalhos e principais temáticas são abordadas. Em relação às temáticas, e na sua compilação por grupos, evidenciamos os dados de revisão da literatura. A segunda parte contempla os dados da pesquisa, com objetivos, hipóteses, os métodos, materiais e resultados da avaliação

multidimensional de pacientes, familiares e controles e potenciais comparações. Em seguida apresentamos os dados da avaliação de risco genético, com dois marcadores genéticos. Cada capítulo apresenta um desenho do estudo completo, e independentemente em termos de introdução, metodologia, resultados, discussão e referências bibliográficas. Por fim, as considerações finais com o objetivo de compilar os capítulos e evidenciar pontos positivos e limitações do estudo.

INTRODUÇÃO

Por mais de quatro décadas tem se discutido o modelo de endofenótipo nos distúrbios psiquiátricos Gottesman e Shields (1973). Esses estudiosos cunharam o termo “endofenótipo” com o objetivo de identificar traços não clinicamente observáveis em pacientes com distúrbios psiquiátricos. Por isso, assume-se que seja um modelo válido e em uso, pois compara características da expressão genotípica de um ou mais genes com uma possível categoria nosológica.

A atribuição de funções endofenotípicas em pesquisa psiquiátrica passou a ser mais comum, por termos uma compreensão mais precisa da complexidade genética molecular. Outro motivo de sua importância maior na psiquiatria refere-se ao fato de completar uma lacuna na cadeia causal entre genes e doenças distais (Gottesman e Gould, 2003) e lançar dúvidas sobre a etiologia. Existem várias condições adicionais necessárias para satisfazer os critérios de um endofenótipo: (a) a primeira refere-se á prevalência, ou seja, deve estar associado com a doença na população geral; (b) deve ser o endofenótipo de estado independente, demonstrável em pacientes sem sintomas ou em remissão; (c) deve ser hereditário; (d) os endofenótipos devem ser mais frequentes em parentes afetados do que em familiares de pacientes, em comparação com a população em geral (Bearden, 2006).

A principal diferença entre o conceito de fenótipo externo ou exofenótipo e o endofenótipo é que, em relação ao primeiro, a expressão gênica pode ser vista diretamente. E, em relação ao segundo, seriam “fenótipos internos”, que não podem ser vistos ao olho nu, dependentes de inferências, o que reforça o conceito de que o modelo de endofenótipo surgiu originalmente na biologia evolutiva, em artigo publicado em 1966, cuja principal proposta era 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 (Jonh e Lewis, 1966).

Por não ser definido por um conjunto de dados, sinais e sintomas observados, buscou-se definir o número de genes envolvidos nas variações endofenotípicas, que determine todo o fenômeno do transtorno psiquiátrico. Houve, então, a descrição de fenômenos mais elementares (contra os macros comportamentais encontrados no DSM), que talvez não consiga delimitar o número total de genes envolvidos na produção da doença por completo (Gottesman e Gould, 2003).

Criando-se o modelo para as doenças psiquiátricas disponibilizam-se diversas avaliações a fim de identificar os endofenótipos, incluindo desde possíveis medidas de alterações cognitivas, neurofisiológicas, neuroanatomicas, de imagens de estruturas cerebrais até medidas bioquímicas. Inclui-se no modelo os dados ambientais da doença, como as possíveis causas, além dos fatores de risco e de proteção (Hasler, et al., 2006). Vários estudos têm identificado genes candidatos com a proposta de vislumbrar possível etiologia genética, contudo não existe um consenso sobre os genes aceitos (Smoller e Finn 2003; Burmeister et al., 2008).

Ao intitular o trabalho de caracterização do modelo de endofenótipo do transtorno bipolar, estamos referenciando Flint e Munafò (2007) que definiram os seis grupos de endofenótipos mais estudados em psiquiatria: anatômicos, desenvolvimental, eletrofisiológicos, metabólicos, sensoriais e psicológicos ou cognitivos.

Ao descrever o ‘modelo’ de endofenótipos a historiografia da Biologia aponta para adaptações feitas por Gottesman e Shields para o termo endofenótipo, o termo original descreve a ideia de distribuição geográfica de gafanhotos, o que poderia ser um fenótipo, algo microscópico e interno, um neologismo, não passível de observação casual (Jonh e Lewis, 1966; Gottesman e Shields, 1973).

Em um primeiro momento, quando o termo foi adaptado para o sistema de doenças, o que se procurava era parte de um processo interno, mas que pôde ser medido objetivamente, de uma forma robusta e fiável (Flint e Munafò, 2007). A transferência do conceito para a psiquiatria está ligada ao fator hereditário, e se cosegrega por não existir uma sólida classificação. Ou seja, há disputa por agregar à doença psiquiátrica características mais etiológicas ou nosográficas. Portanto, existiria nesta patologia um estado do meio. E, mesmo quando a doença não é explícita (isto é, independente do estado), poderia ser encontrada em familiares não afetados a uma maior taxa do que na população geral, ou não afetada (Gottesman e Gould, 2003).

A princípio, há mais de quarenta anos, todos os esforços se centraram em compreender o conceito de endofenótipo (Glahn et al., 2014). E tentar encontrar quais seriam os endofenótipos dos transtornos psiquiátricos. A investigação avançou assim como a discussão, no início dos estudos, no século passado o número de entradas no *PubMed*, eram de 150 artigos (Flint e Munafò). Atualmente o número de artigos com descritores ‘endofenótipos’ ultrapassa os 2500 artigos, em uma pesquisa simples na mesma base de dados.

A adesão do termo “endofenótipo” aos grupos de pesquisa trouxe à Psiquiatria duas diretrizes descritas por característica funcional em genética. A primeira é pontuada a partir da relação entre a variante identificada e ação gênica por meio de efeitos diretos sobre a expressão da proteína ou regulação indireta ou efeitos epigenéticos. Segue-se à caracterização genética funcional, um estudo *a priori* como o ensaio *in vitro*, a fim de descobrir quais seriam os mecanismos moleculares. Por vezes, a caracterização funcional genética requer o conhecimento sobre a cascata de alterações biológicas e bioquímicas do gene, ou da produção de sua proteína (proteonoma), que pode aumentar os fatores de risco para o desenvolvimento da doença mental (Burmeister, McInnis e Zöllner, 2008).

Para a Psiquiatria, assim como para o campo de pesquisa, os conceitos ampliados a partir da genética funcional exigem que as alterações genéticas estejam ligadas à modificação de comportamentos, representando um processo de difícil desenvolvimento na área da Psiquiatria Genética. Contudo, pesquisas translacionais com animais transgênicos podem desvendar tais lacunas causais. Nesse contexto, as qualidades dos genes ligados ou associados aos transtornos psiquiátricos (comportamento) podem fornecer importantes "tentativas de marcadores" com intuito de diminuir a distância entre o genótipo e fenótipo comportamental (Hranov, 2013).

O modelo vigente dos transtornos mentais, nos quais se fundamentam os estudos genéticos e psiquiátricos, são baseados em fenômenos definidos de patologia (ou seja, o manual diagnóstico em saúde mental, DSM-IV). Contudo, a organização e o padrão de pesquisa muito desenvolveram a Psiquiatria, porém não tratam das causas anatômicas ou neuroanatomicas, ou da fisiologia agregada à doença mental. Embora, apresente estatísticas baseadas na população geral e específica, não identifica genes como fatores de riscos para o desenvolvimento da doença mental, que possa se subsidiar do modelo de endofenótipo (Gottesman e Shields, de 1972; Gottesman e Gould, 2003; Blangero, 2004).

Ao proporcionar o modelo de endofenótipo para as doenças mentais, não se trata, nesta tese, de sua validade e métodos para Psiquiatria, pois, segundo Glahn et al.. (2012), ainda existe um desuso do modelo para identificar tais genes. Já em outras patologias, existem enfoques em diferentes resultados, a investigação de doenças complexas como câncer (Easton, 2008), doenças do coração (Kathiresan et al., 2009), obesidade (Comuzzie et al., 1997; Willer et al., 2009) e diabetes (Mitchell et al., 2000).

Uma importante razão para a popularização do modelo de endofenótipos constitui a possível chance de diagnosticar por meio da genética ou a nível molecular, a doença

psiquiátrica, ou mesmo a suscetibilidade de desenvolver a patologia (Freimer e Sabatti, 2003, 2004). Assim, as pesquisas na área de saúde mental se iniciaram com o estudo de endofenótipos para esquizofrenia, seguiram por depressão maior, transtorno bipolar do humor e dependência química.

Considerando-se o sucesso da abordagem sobre fenótipos, endofenótipos ou aliados para a identificação de genes de risco em outras áreas da medicina, parece imperativo explorar plenamente este caminho potencial para a descoberta da genética, a arquitetura de perturbações mentais. Infelizmente, a maioria dos estudos em grande escala destinados a identificar locos da genética da doença mental têm focado exclusivamente em diagnóstico, segundo Perugi e Akiskal (2002). Lembrando-se que tal classificação também se adapta a um novo conceito, o de “espectro”. As categorias diagnósticas de transtornos mentais empregadas atualmente são historicamente descritas no final do século XIX e início do século XX, por um resumido número de psiquiatras, que tentavam unir semelhanças nas síndromes comportamentais e resultados clínicos para formular categorias. No final do século XIX, apesar das contribuições de Falret, Baillarger e Kahlbaum, dentre outros citados por Goodwin e Jamison, a maioria dos clínicos continuava a considerar mania e melancolia como entidades distintas, crônicas, e com curso deteriorante (Goodwin e Jamison, 1990). Emil Kraepelin, em 1899 unificou todos os tipos de transtornos afetivos em “insanidade maniaco-depressiva”, e, apesar de alguma oposição, este conceito unitário foi adotado mundialmente (Del Porto e Del Porto, 2005).

Dado como em rótulos similares, outros transtornos psiquiátricos foram descritos da forma mais homogênea possível, com a “evolução” dos diagnósticos de saúde mental (DSM’s I, II, III, IV e V) para um grupo muito heterogêneo de disfunções cujo resultado final acompanhou a similaridade dos sintomas, curso da doença e outras características clínicas. Tal similaridade na presença de heterogeneidade etiológica pode ser um resultado muito difícil de ser alcançado. Então, tais rupturas, em diferentes mecanismos, levam aos resultados comuns ou para a impraticabilidade de fazer distinções mais precisas e pormenorizadas, devido à individualidade dos sujeitos. Além disso, fizeram com que vários dados fossem compilados e apresentados sob a forma de um Manual Diagnóstico. A discussão de síndromes comportamentais ligeiramente diferentes aparece no DSM-V, com o conceito de espectro bipolar (Manoach e Agam, 2013).

O espectro bipolar seria um *continuum*, em que se incluiriam pessoas de temperamento forte, exagerado ou impulsivo (temperamento hipertímico ou ciclotímico sem transtorno do

humor evidente) e que prefeririam novidades e aventuras à rotina, até os portadores de transtorno do humor bipolar do tipo I, ou transtorno bipolar com alucinação, antigamente denominada de psicose maníaco-depressiva.

Em relação a esse mesmo parâmetro, Gould e Gottesman (2006) representam, em uma ilustração esquemática, medidas endofenotípicas em ordem crescente de gravidade de sinais e sintomas, partindo da população geral (sem quaisquer características da doença), em seguida, os familiares não afetados pelos transtornos psiquiátricos e, posteriormente, as pessoas que teriam o espectro da doença, “*spectrum disorders*” (alguns sinais e sintomas) até os sujeitos afetados pelos transtornos psiquiátricos.

O discernimento e a compreensão dos transtornos psiquiátricos começam a permitir que neurocientistas clínicos e geneticistas comportamentais tenham uma hipótese mais clara sobre os transtornos mentais e descubram quais mecanismos podem estar ligados ou associados a um distúrbio disfuncional.

Nesse processo de investigação, parte-se de uma perspectiva teórica, em uma análise sociológica, que procura atualizar cenário, ou contextos de desenvolvimento das pesquisas sobre modelos de endofenótipos. E busca-se identificar os temas mais recorrentes nas análises de redes sociais, até que as qualidades em sujeitos portadores do transtorno psiquiátrico sejam relatadas nas linhas de pesquisa Neuropsicológicas e Genéticas como aspectos mais relevantes abordados.

E a caracterização do modelo de endofenótipos apresenta críticas para entender a funcionalidade, e descobertas dos fatores de riscos para o desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos. E, se aplicados em estudos de grande escala, poderiam identificar novos genes, que possam oferecer riscos. A falta de inclusão da fisiopatologia e das bases moleculares e funcionais da genética torna a tarefa mais árdua. No entanto, existe a percepção do potencial dos modelos de endofenótipos para a caracterização e descoberta de genes, e também uma considerável resistência às abordagens de endofenótipos em Psiquiatria.

OBJETIVOS

Geral

- Caracterizar o modelo teórico de endofenótipos do transtorno bipolar do humor;

Específicos

- Identificar os possíveis endofenótipos do transtorno bipolar do humor por meio da análise de redes sociais (a produção científica sobre o modelo, colaboração entre os autores e características abordadas – palavras-chave do modelo de endofenótipo do transtorno afetivo do humor);
- Avaliar as características cognitivas ou neuropsicológicas e psicológicas em pacientes portadores do transtorno bipolar do humor, em seus familiares de primeiro grau e indivíduos sadios;
- Verificar a associação dos polimorfismos da COMT (rs4680 e rs4818) pesquisados entre os grupos de pacientes, familiares e controles ligados ao transtorno bipolar do humor.

1. Produção, colaboração científica e temas abordados

Introdução

O modelo de endofenótipo constitui um dos mais completos em caracterizar uma patologia, uma vez que reúne elementos desde ambientais até intraindividuais, e apresenta diferentes padrões de avaliação entre eles os cognitivos e os comportamentais.

Os padrões buscam evidenciar a produção científica dos autores que tratam o modelo nos dias atuais. E perceber como os pesquisadores formam os seus grupos de trabalho, dentro do modelo quais são as temáticas abordadas. As investigações sobre as redes sociais são interdisciplinares e formadas por vários campos de conhecimento, na tentativa de compreender fenômenos complexos e sintetizar os achados em termos qualitativos.

A análise de redes sociais (ARS) foi idealizada para promover estudos sobre fatos reais, como o comportamento de grupos de pessoas e comunidades, descrever a maneira como diferentes populações se relacionam (Molina, 2005). Dentro da perspectiva de produção científica, praticamente todas as bases de dados lançam anualmente, avaliações sobre revistas, e seus *índices* de publicações, seguido por colaboração científica.

Dentre os atributos pesquisados na ARS, a colaboração científica lança luz sobre as relações entre o anexo de pesquisadores que são os vértices da pesquisa e como, e onde estão imersos, além de uma série de outras constatações quanto às relações de união no âmbito científico. Tal análise foi mencionada por Otte e Rousseau (2002).

Os grupos de trabalho são determinados por um conjunto de autores, que representam uma instituição na ARS. Podem ser descritos como ‘*ator, vértice ou nó*’, é considerado a menor unidade de medida, flexível e adequada a uma proposta descrita como rede. Esse conjunto de *nó* ou *nós*, determinado por um autor, dois, três, quatro, cinco seis e mais de seis autores pode formar um elemento único, no caso o artigo. Um *ator* pode ser uma pessoa ou um conjunto de pessoas, um subgrupo, uma organização e outras coletividades (Hayashi, Hayashi e Lima, 2008). Neste estudo em ordem crescente o *nó* ou o *ator* é um autor/pesquisador responsável pela produção científica analisada. E a seguir: uma instituição (Institutos, Centros de Pesquisa, Hospitais, Universidades e órgãos dos Governos) em penúltima análise tais *nós* devem representar os países, em que as pesquisas foram desenvolvidas.

Conclui-se a rede de *nós* por temáticas abordadas segundo Wasserman e Faust (1999), os quais referem que uma rede social consiste de elementos ou atores — que estabelecem uma

relação entre si. E para que as palavras-chave constituíssem os *nós*, buscamos a descrição precisa sobre cada uma delas. Na base de dados, *PubMed* em que os descritores apresentam suas variáveis, e variantes lexicais compondo signos e significantes únicos e consistentes para a língua portuguesa e inglesa (tabela 01).

Na ideia de compor a rede e suas estruturas buscou-se descrever as funções e posições dos atores. A representação dos atores na rede remonta à teoria dos grafos, qualificada por matrizes two-mode, com base matemática para determinação de padrões e visualização das relações entre os atores, com cálculos computacionais. Assim, Hayashi, Hayashi e Lima, calculam a que a análise da distância entre atores é o menor caminho entre dois pontos, embora não sejam únicos, medem a menor extensão entre os nós. O alcance da rede de análise social é medido pelo raio, e demonstra o quanto ela é compacta. Além de duas medidas de fórmulas, chamadas de centralidade e densidade descritas na metodologia (2008).

Os dados avaliados, por meio de matrizes, em que a ordem (qualidade) e o número de citações (quantidade) transformam o entendimento sobre o contexto, e de como as relações se formam em uma ARS, descrevem sobre quem, e o que tem sido publicado no modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor.

Portanto, transcorridos mais de quarenta anos desde a publicação sobre o primeiro modelo de endofenótipo (Gottesman e Shields, 1973) e mais de trinta anos para se estudar as familiares dos pacientes com transtorno bipolar (Gershon et al., 1982) e se questionar sobre a herdabilidade, hereditariedade e fatores de risco.

Diversos artigos e meta-análises sublinharam a necessidade de caracterizar a atividade científica sobre o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor. Mas, nenhum utilizou uma análise que identificasse a comunidade científica articulada envolta do modelo e tema. Portanto, coube à metodologia qualitativa de ARS qualificar a produtividade, discutir o grau de colaboração e os impactos das investigações científicas (1998–2014), identificando os principais grupos existentes na área e os âmbitos temáticos de investigação abordados.

Metodologia

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

Identificamos artigos originais publicados na base de dados *PubMed / 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. O objetivo foi selecionar os arquivos entre milhares de publicações periódicas, de várias disciplinas e especialidades biomédicas, e separar apenas os trabalhos publicados em revistas indexadas. E com a meta de não ter descritores diferenciados sobre o tema, ou seja, palavras iguais com diferentes significados preferiu-se usar apenas a base de dados, *PubMed*. Essa escolha considerou ser internacional, multidisciplinar e com maior número de artigos na área. E com seleção por maior número de citações, recorremos ao Journal Citation Reports (JCR), para a avaliação das publicações científicas. Dos resultados de 290 artigos com tais descritores específicos considerou-se somente 208 que continham texto completo, dos quais ainda foram retiradas duas cartas de editores, restando 206 artigos (tabela 02).

Os termos foram extraídos do thesaurus *Medical Subject Heading (MeSH)* da PMC (PubMed 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.

As pesquisas foram adaptadas aos padrões idiomáticos e às possibilidades de recuperação da informação das bases de dados. E usados apenas textos, com a seguinte tipologia documental: artigos originais de pesquisa (empíricos, experimentais, quase experimentais e meta-análises), notas clínicas e as revisões de literatura, no período de 1998-2014. A coleta dos artigos terminou em maio de 2014. E na revisão manual dos documentos, examinados os títulos, palavras-chaves e resumos.

b) Seleção de documentos, normalização e redes de colaboração institucionais:

Consideramos que as referências dos artigos selecionados não se tornaram fonte, e sim o próprio artigo, sendo critério de inclusão artigos redigidos em vários idiomas, porém sendo o inglês o mais predominante. 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, e ainda organizações, como Universidades, Ministérios ou órgãos públicos.

Tabela 01. Lista de descritores PubMed para modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Termos utilizados	Lista dos termos na pesquisa sobre endofenótipo e transtorno bipolar do humor	
	Português	Inglês
Endofenótipo	Endofenótipo; Fenótipo Intermediário; Marcadores Biológicos; Fenômeno Genético; Endofenótipos, Polimorfismo Genético	Endophenotype; Intermediate Phenotype; Biological Markers; Genetic Phenomena; Endophenotypes; Polymorphism Genetic
Transtorno bipolar do humor (TBH)	Transtornos Afetivos	Affective (s) Disorder (s);
	Bipolar;	Bipolar;
	Psicose (s) Afetiva Bipolar;	Bipolar Affective Psychosis (es);
	Depressão Bipolar;	Bipolar Depression;
	Transtorno Afetivo Bipolar;	Bipolar Disorder (s) Affective;
	Transtorno (s) Bipolar do Humor;	Bipolar Disorder (s);
	Transtorno Bipolar tipo I;	Bipolar Disorder I;
	Transtorno Bipolar tipo II;	Bipolar Disorder II;
	Bipolar tipo II;	Bipolar II;
	Doença Bipolar;	Bipolar Illness;
	Paciente bipolar;	Bipolar Patients;
	Mania (s);	Mania; Manias;
	Desordem (ns) Maníaca;	Manic Disorder (s);
Estado (s) Maníaco-Bipolar;	Manic State (s) Bipolar;	
Transtorno do Humor;	Mood Disorder (s);	
Psicose Maníaco Depressiva;	Psychosis (es) Manic (-) Depressive;	
Psicose Afetiva;	Psychosis Affective;	
Psicose (s) Bipolar;	Psychosis (es) Bipolar;	

Para caracterizar as áreas temáticas, que tratavam o transtorno bipolar como modelo de endofenótipo determinou-se se a frequência do aparecimento de palavras-chave identificadas nas bases de dados, no caso a *PubMed*. As redes de 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 estes.

c) Diagramação da rede

Os dados da informação bibliográfica dos registros recuperados foram transferidos para web endnote, e separados por pastas. A seguir as informações compiladas no Microsoft Excel

para facilitar o tratamento da informação obtida. A revisão manual e bibliográfica de todos os documentos fez-se com o propósito de descartar o “ruído documental”, artigos que efetivamente não tratavam a temática, ou essa não representava o eixo da investigação.

A análise da rede de autores, palavras-chaves e instituições dos textos foram retiradas dos textos completos. As matrizes foram cruzadas e preenchidas com o auxílio do programa UCINET 6.1 para processar a informação. E para criar os grafos, o programa Netdraw foi ativado.

Para se formar a rede, utilizamos a teoria dos grafos, em que cada autor/palavra-chave/instituição representa um *nó*, e que um conjunto de autores/ uma mesma palavra-chave ou instituição – repetidas vezes, com o mesmo tema representa um *nodo* (um agrupamento). As relações foram divididas em dicotômicas (acontece ou não acontece), orientadas e não orientadas (\rightarrow) e forte-fracas, quando não exemplifica a relação entre os nodos denominamos fracas e não aparecem nos gráficos.

Quando ocorre relação de causalidade, explicação e efeitos apontaram como forte as relações entre as matrizes dos nodos e o conjunto de linhas ou espaço adjacência. O mesmo procedimento foi feito para os países.

d) Cálculo de indicadores de produtividade, grupos de pesquisas e temáticas abordadas:

Chamamos de produtividade, o número absoluto de trabalhos publicados por revistas, autores e instituições coletados. Para a análise dos grupos de trabalho, determinamos o índice de assinaturas por trabalho, ou seja, o número de autores por artigo publicado. O índice de assinaturas por trabalho estabelece a média de agentes científicos que intervêm nas investigações, determinando assim o maior ou menor grau de colaboração. Para identificarmos os grupos de pesquisa, separamos os autores e coautores, das diferentes áreas científicas, em sua instituição de origem, pelo fato de terem assinado juntos mais de um artigo científico ao longo do período analisado. O mesmo critério foi utilizado para construir a rede de colaborações entre países.

Por fim as áreas temáticas abordadas foram determinadas pela frequência do aparecimento de palavras-chave atribuídas aos documentos publicados. Em um primeiro momento, separamos as palavras-chave lado a lado, em uma análise de conteúdo formando categorias de respostas. Contudo o número de categorias na análise foi muito parecido com o total das palavras-chave iniciais. Assim, optamos por usar não as categorias de respostas, mas sim os

descritores. Igualmente formamos as redes entre as diversas palavras-chaves de cada artigo e as relações temáticas construídas entre a frequência dos descritores nos documentos, representações que permitem determinar a maior ou menor densidade dos vários núcleos temáticos de investigação e as inter-relações entre estes.

No cálculo da densidade divide-se o número de relações existentes (RE) pelo número total de relações possíveis (RP – multiplica-se o número total de *nós* pelo número total de nós, menos um) multiplica-se por cem [$D = RE / RP \times 100$]. Pode-se referir à rede ou ao ator.

Pode-se definir centralidade como o número de atores ao qual o outro está ligado de forma direta por meio de relações (\rightarrow) varia quanto aos tipos e os cálculos da centralidade das redes e dos nós ou atores (Newman, 2010).

Resultados

A busca por artigos originais foi feita em várias bases de dados, mas para desenhar as redes de análise social verificamos apenas os publicados no banco de dados *PubMed*, selecionadas pelas seguintes associações: “transtorno bipolar e endofenótipos”, com os termos na língua inglesa aceitaram as variações de sinónimos presentes na tabela 01.

E ainda os termos booleanos “and” e “or”. Foram recuperados 317 documentos sobre o tema modelos de endofenótipo do transtorno bipolar. Ao selecionarmos pela leitura dos resumos, somente 290 obedeciam aos critérios de inclusão da pesquisa em que o tema central fosse endofenótipos e transtorno bipolar do humor, nos quais participaram diferentes instituições e dois consórcios mundiais sobre a temática específica.

Para a confecção das tabelas deste capítulo, as indicações de produtividade e colaboração científica foram 206 artigos com texto completo, e qualificado pelo Index SCI Expanded / Social Science Citation Index.

Apenas 20 artigos tinham um autor, com uma média de cinco autores por trabalho publicado. A quantidade de autores é muito variável, temos na pesquisa somente dois estudos realizados por consórcios, nestes existem até 86 autores diferentes para cada artigo. Contudo, a quantidade de instituições envolvidas nas pesquisas com endofenótipos é muito grande, o que demonstra o interesse dos diversos grupos de investigações sobre o tema, de acordo com a tabela 02.

Tabela 02. Indicadores de produtividade e colaboração científica nos trabalhos sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Indicadores	<i>Index SCI Expanded / Social Science Citation Index</i>
Nº de artigos	206
Nº de artigos em colaboração	186
Índice de assinaturas / trabalho	4,96
Nº de total de autores	717
Nº de instituições	387
Índice de assinaturas instituições / trabalho	1,87
Nº de países	43
Índice de países / trabalho	0,20
Nº de palavras-chave	453
Índice de palavras-chave / trabalho	3,40

Muitos pesquisadores são da mesma organização, mas de diversos departamentos ou faculdades, como no caso das Universidades, por isso o índice apresenta resultado baixo. Foram identificados 43 países diferentes, que realizam pesquisa sobre o tema. As palavras-chaves que aproximam as publicações dos temas abordados são muito diversas, embora a literatura científica identifique apenas seis grandes grupos (caracterização do modelo de endofenótipos).

O papel e o desenvolvimento dos estudos sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor são evidenciados por uma produção média de 12 artigos por ano, ilustrado no gráfico 01, abaixo.

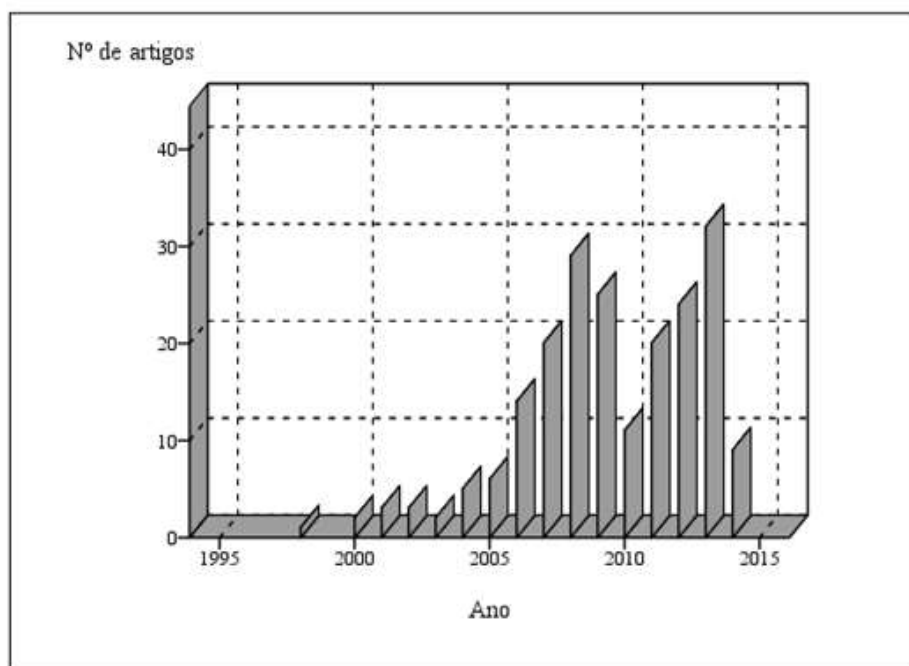


Gráfico 01. Evolução diacrônica da recolha de artigos para o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

O gráfico ilustra a produção de artigos, em uma amostra específica com um perfil determinado por critério de inclusão e exclusão. Assim, a produção total, no banco de dados *Pub Med/Medline (timeline)* evidencia um contexto ascendente, com exceção da produção nos anos de 2012 (220), 2013 (233) e 2014 (220). Porém, na nossa amostra retiramos artigos que citavam o modelo de endofenótipo, e não descreviam o transtorno bipolar do humor e vice-versa, identificando então que a maior produção ocorre no ano de 2008 (29 artigos) e 2013 (32 artigos), conforme o gráfico apresentado.

Na tabela 03, verificamos que 83 revistas da base de dados *PubMed*, integram a nossa amostra. As duas primeiras revistas são sobre o tema específico transtorno bipolar do humor, e por isso somam 44,57% do total (*Jornal Affective Disorders e Bipolar Disorder*). Algumas revistas são estudos sobre temas vinculados ao transtorno, como Esquizofrenia, Biologia e Medicina Molecular. E ainda revistas não temáticas, mas de áreas da ciência, como: Psiquiatria, Neurociências, Psicologia Médica, Neuropsiquiatria Genética e Comportamento Humano e Animal. Todas as revistas são indexadas e possuem fator de impacto relevante.

O que consolidam a literatura e a produção científica dos modelos teóricos é quanto os pesquisadores se empenham para compreender e fortalecer o objeto de estudo. Assim, quando nos deparamos um número de 717 autores nos trabalhos publicados (tabela 01) nas revistas

científicas, incluindo os que fazem parte de consórcios, percebemos o esforço para se validar e compreender o objeto de estudo, e o modelo que o rege.

Tabela 03. Principais revistas com trabalhos sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Revistas	Nº de artigos
Journal Affective Disorder	19
Bipolar Disorder	18
Biology Psychiatry	14
Psychology Medicine	12
American Journal of Psychiatry	10
Schizophrenia Bulletin	10
Encephale	07
Molecular Psychiatry	06
Psychiatry Research	07
American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatry Genetics	05
Genes Brain Behavior	05
Journal Psychiatry Research	04
Proceedings of the National Academy of Science of the USA	04
Journal of the American Academy Child Adolescent Psychiatry	03
Neuroscience & Biobehavioral Reviews	03
11 revistas com dois trabalhos	22
57 revistas com um trabalho	57
Total de artigos	206

A busca por revistas indexadas, e com o tema em questão confirma a relação entre pesquisadores e suas amostras, e onde publicam os seus trabalhos, portanto o leitor de determinada área ou interessados pelos temas terminam por entrar em contato com revistas mais especializadas e menos generalistas.

Os instrumentos que avaliam o “impacto” das investigações publicadas nas revistas citadas, infere-se que os 206 artigos escolhidos (tabela 01) avaliados todos receberam ao menos a citação, compondo um índice de 98,23% de representatividade e importância, de acordo com SCI-Expanded estimado para o *PubMed*. As informações citadas podem ser acessadas e calculadas na linha do tempo em publicações *time line*, na página da base de dados. Bem como, o fator de impacto do JRC para as revistas que mais apareceram na amostra e são eles: 3,705 (Journal Affective Disorders) e 4,888 (Bipolar Disorder).

Tabela 04. Relação na amostra entre artigos e autores

Relação de transitoriedade na amostra	Nº de artigos
Artigos com 01 autor	20
Artigos com 02 autores	23
Artigos com 03 autores	22
Artigos com 04 autores	13
Artigos com 05 autores	24
Artigos com 06 autores	13
Artigos com mais de 06 autores, denominação <i>et.al.</i>	91
Total de artigos	206

O número de autores que produziram sozinho um artigo sobre o tema é pequeno (20; 3,4% do total), de acordo com a tabela 02 e 04. A maior parte dos artigos com um autor são revisões teóricas e artigos curtos (*brief report*) sobre os diversos temas. Já entre os artigos: com dois, três, quatro, cinco e seis autores identificam-se revisões críticas, revisões sistemáticas e artigos empíricos. Dentre os resultados totais, observa-se que o maior número de artigos tem mais de seis autores, o que reflete a complexidade do modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor. Já a transitoriedade (autores que publicaram um único trabalho) é de 508 (80,89 %) dos autores, assim a produção deste é pequena. Mas a colaboração é grande, ver tabela 05.

Identificamos ainda 96, e 20 autores com apenas dois e três trabalhos publicados respectivamente. O restante dos autores, em número de 21 e representam 2,9 %, geram uma obra média (04-06 artigos) e grande (autores com 08 artigos).

Os autores mais produtivos, os índices de assinaturas e colaboração são apresentados na tabela 05, em que se observa o número de artigos publicados e a assinaturas por trabalhos e a colaboração por trabalho. Assim, a tabela está em ordem decrescente de produção, e de assinaturas por trabalhos. E dentre os intervalos, como entre os autores com oito, seis, cinco e quatro trabalhos publicados, identifica-se que os que obtiveram maior número de assinaturas por trabalho nem sempre são os que mais colaboram dentro do grupo. Por isso, os índices de assinaturas e de colaboração são diversos em suas medidas e agrupamentos, formando matrizes com um autor que publica, com dois outros autores.

Tabela 05. Autores com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Autor	Nº de artigos	Nº de assinaturas	Índice de ass./artigos	Nº de colaboradores	Índice de colab./ artigos
Hall M H	08	75	09,38	24	03,00
McDonald C	08	73	09,13	25	03,13
Schulze K	06	66	11,00	17	02,83
Glahn D C	06	52	08,67	26	04,33
Adida M	06	45	07,50	19	03,17
Azorin J M	06	35	05,83	13	02,17
Gould T D	06	24	04,00	15	02,50
Kieseppä T	05	50	10,00	17	03,40
Tuulio-Henriksson A	05	50	10,00	15	03,00
Brotman M A	05	38	07,60	21	04,20
Fakra E	05	38	07,60	11	02,20
Gunde E	05	35	07,00	15	03,00
Hajek T	05	28	05,60	14	02,80
Bramon E	04	108	27,00	16	04,00
Kalidindi S	04	37	09,25	10	02,50
Kaladjian A	04	29	07,25	13	03,25
Belzeaux R	04	29	07,25	09	02,25
Sweeney J A	04	28	07,00	15	03,75
Burdick K E	04	20	05,00	12	03,00
Savitz J	04	20	05,00	09	02,25
Akiskal H S	04	16	04,00	11	02,75
20 autores com três trabalhos	-	-	-	-	-
96 autores com dois trabalhos	-	-	-	-	-
580 autores com um trabalho	-	-	-	-	-

Legenda: não se coloca os anos nas referências dos primeiros autores, por ser um dado apenas quantitativo e estar identificado nas referências bibliográficas com*.

A explicação para tal fato é a existência de consórcios na amostra de artigos. Assim, vários atores assinam o artigo por fazerem parte de um grupo de pesquisa. Contudo, são considerados colaboradores apenas aqueles que contribuíram para a produção do documento. Outro elemento que vale a pena ser salientado refere-se ao fato de que o índice de colaboradores por análises bibliométricas inclui no mecanismo *et al.*, apenas os seis primeiros autores nas bases de dados. Contudo, no artigo aparecem todas as assinaturas.

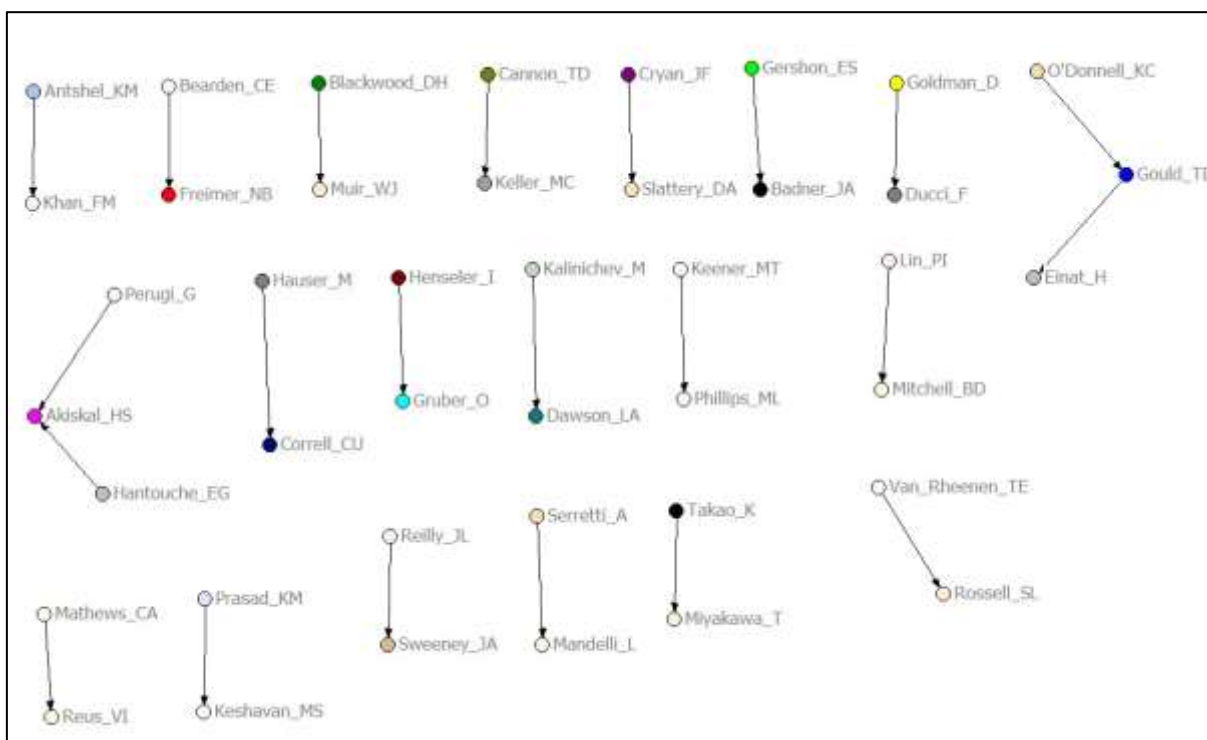


Gráfico 02. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com outro autor sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

A análise das relações de coautoria permitiu dividir e identificar 17 díades e duas tríades com 22 ligações entre os autores de cada díade. Nessa análise de redes sociais, não se encontram padrões de centralidade, tampouco núcleos, são apenas duplas. E a densidade seria de 50%, a distância entre os nós não é relevante por isso às setas são representadas de forma aleatória, conforme se observa no gráfico 02.

O direcionamento da seta está sempre do primeiro autor para o segundo, em uma distribuição, e os nomes dos autores são identificados conforme especificado na maior parte das produções, o último nome do sobrenome por extenso em primeiro, e a supressão do nome próprio. Por tratamento de dados, no programa UCINET e Netdraw, os espaços entre os sobrenomes e os nomes próprios e compostos / primeiro sobrenome dos autores foi separado por *underline*.

Newman (2010) adota um sistema cartesiano de vetores, com módulo, direção e sentido para analisar as redes de interação social. O sistema tem como referencial os eixos x e y para medir os graus, ou seja, os dados são aferidos com relação à horizontal, no sentido horário do relógio.

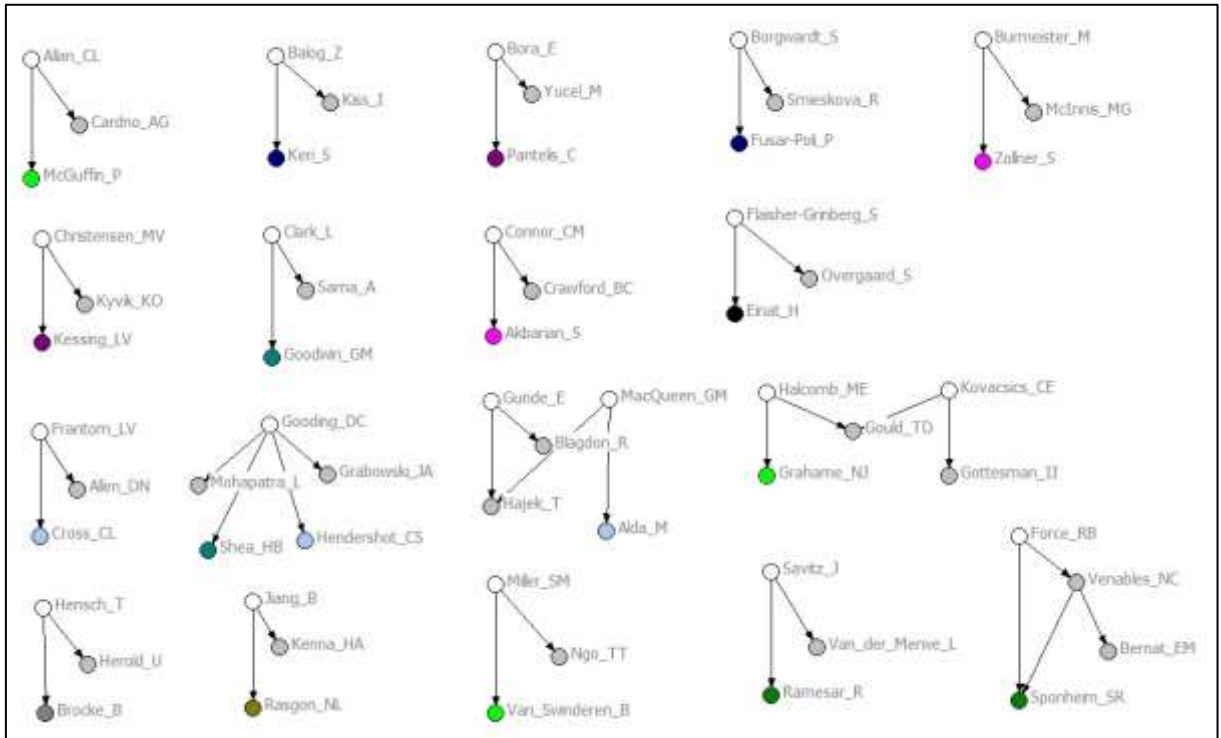


Gráfico 03. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais dois autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

O próximo conjunto de dados sobre coautoria aproxima os grupos de três autores, com 14 tríades e quatro grupos e 44 ligações. Nessa análise não existe ainda uma rede, mas se consegue identificar nos quatro grupos, os autores que unem os dois trios (Gooding, DC; Hajek, T; Gould TD e Venables, NC). Então, não se encontram padrões de centralidade, ou uma distribuição de densidade de 50% e não se podem descrever núcleos (mais de três nós), uma vez que são trios. O direcionamento da seta é sempre do primeiro autor para o segundo, e do primeiro autor para o terceiro, sem uma distribuição de densidade para rede, apenas para os nós. A ordenação é de primeiro autor do artigo para os demais, em local acima na tríade, em seguida de 45° graus á direita para o segundo autor. E o terceiro em mais ou menos 90° abaixo do primeiro autor, para um único artigo, ver gráfico 03.

Já no caso dos quatro grupos com mais de um artigo, o atributo centralidade na amostra total / artigo também não foi calculado, ainda não se formaram as redes. E não é o nosso foco a avaliação quantitativa dos tipos de centralidade, e não será representada. Manteve-se a direção, mas o sentido em graus dos vetores modificados em ângulos diferentes. O primeiro

autor de cada tríade representa o atributo cor: branca, para se diferenciar nos grupos, com exceção de (Venables, NC) que é primeiro autor no conjunto de dados (Venables, NC e Sponheim, SR) e segundo autor no grupo (Force RB, Venables NC e Sponheim, SR). O segundo autor simula o atributo cor: cinza claro, e o terceiro qualquer uma das demais cores. O tamanho das setas é representativo, antes menor entre primeiro e segundo autor e maiores entre segundo e terceiros autores sucessivamente, o gráfico 04.

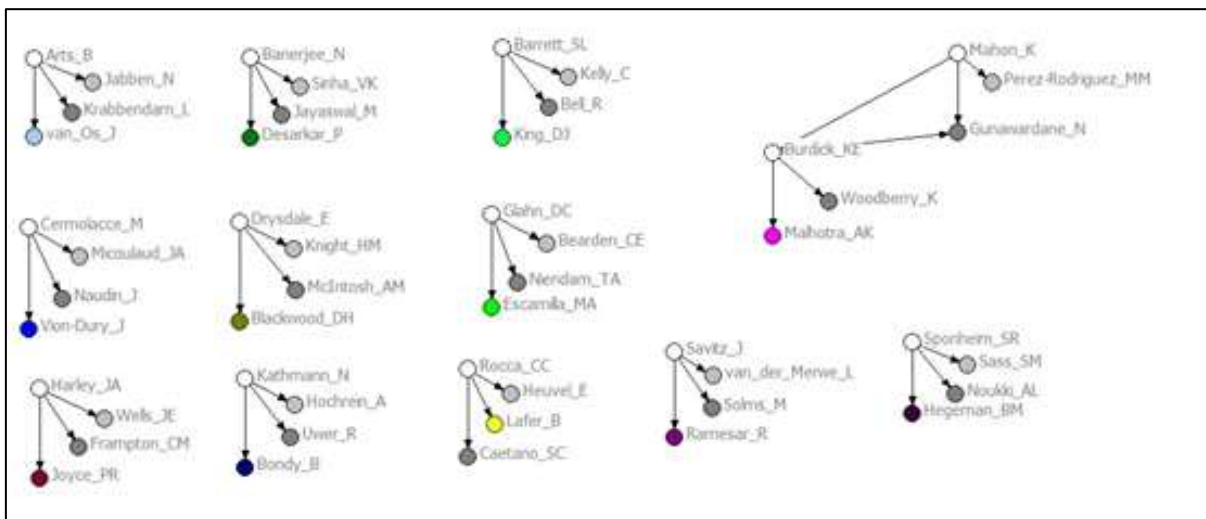


Gráfico 04. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais três autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

O grafo das conexões entre os quatro autores identifica um número menor de grupos (18), mas um maior expoente de ligações. Pelo desenho, apenas um grupo de seis autores apresenta em comum, dois autores (Gunawardane, N e Burdick, KE), formando um núcleo. A seta se direciona a partir do primeiro autor para o segundo, terceiro e quarto, em uma distribuição com densidade de 25% para os nós, em sua maioria de tríades. As características dos vetores de direção e sentido por artigo são: 15°, 45° e 90° graus da direita para baixo, para o segundo, terceiro e quarto autor, respectivamente. Já no grupo com dois subgrupos identificado dois artigos, o atributo centralidade na amostra total / artigo pode ser calculado, mas não será o foco de trabalho do artigo. E o padrão da distância medido por setas representativas em que se manteve a direção, e o sentido para os primeiros autores (Mahon, K e Burdick, KE) por não se diferenciarem em colaboração no grupo. O sentido em graus dos vetores permanece o mesmo, para os demais grupos. O primeiro autor de cada conjunto apresenta o atributo cor: branca, para se diferenciar nos grupos, com exceção de (Burdick, KE) que é primeiro e terceiro autor. O segundo autor apresenta o atributo cor: cinza claro. O terceiro autor está representado na

cor cinza escuro, com exceção de (Lafer, B, que está de amarelo). Por fim, o quarto autor não se diferencia e possui as demais cores, ilustrado no gráfico 04.

O próximo gráfico faz referência aos grupos de cinco autores, e que ainda não constituem uma rede, apenas núcleos.

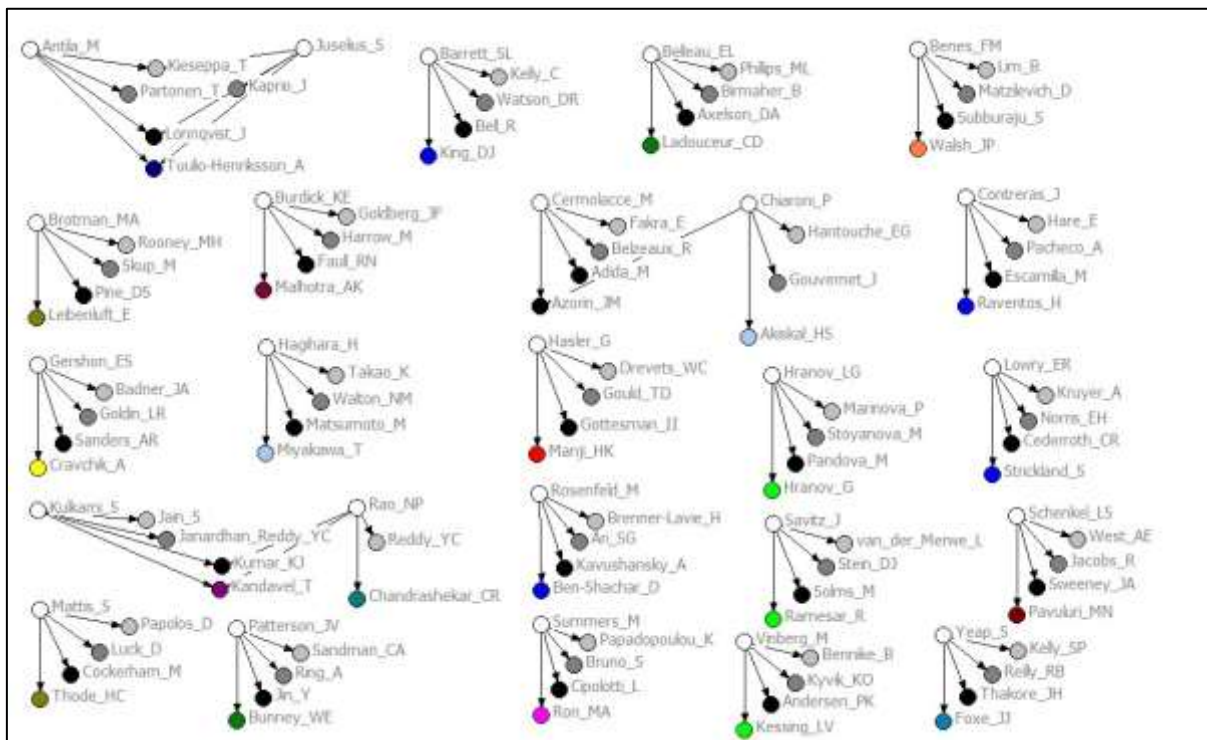


Gráfico 05. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais quatro autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

A análise das relações de coautoria permite identificar 22 núcleos de cinco autores nas revistas pesquisadas, predominando o não compartilhamento entre os núcleos pesquisados. A restrição são três grupos formados por (7, 8 e 9) autores diferentes diagramados representando 96 relações de coautoria (gráfico 05).

O grafo das conexões, ainda não se observa uma rede, mas três grupos se destacam por unir dois subgrupos. A seta ainda se direciona a partir do primeiro autor para o segundo, terceiro, quarto e quinto formando núcleos *one-mode*, como em todos os grafos, mas unidirecional. Os atributos dos vetores em termos de direção e sentido aumentam em cada autor na medida de 22,5° da direita para baixo, ou seja, do primeiro para: o segundo, o terceiro, o quarto e o quinto autor, respectivamente. Os três maiores grupos, formados por dois subgrupos, que dividem mesmos autores não houve diferença de centralidade, por isso os autores em comum a cada subgrupo configuram-se a mesma distância dos demais. A maioria dos núcleos tem densidades de 33%.

O primeiro autor de cada núcleo representa o atributo cor: branca, para se destacar no grupo, o segundo está com a cor: cinza claro, e o terceiro cinza escuro. O quarto autor colorido de preto, com exceção do subgrupo (Cermolace, M; Fakra, E; Belzeaux, R; Adida, M e Azorin, JM), em que Azorin, JM é o quinto autor deste núcleo. Contudo, é o quarto no subgrupo (Chiaroni, P; Hantouche, EG; Gouvernet, J; Azorin, JM e Akiskal, HS). O quinto autor foi colorido de cores diversas, observar gráfico 06.

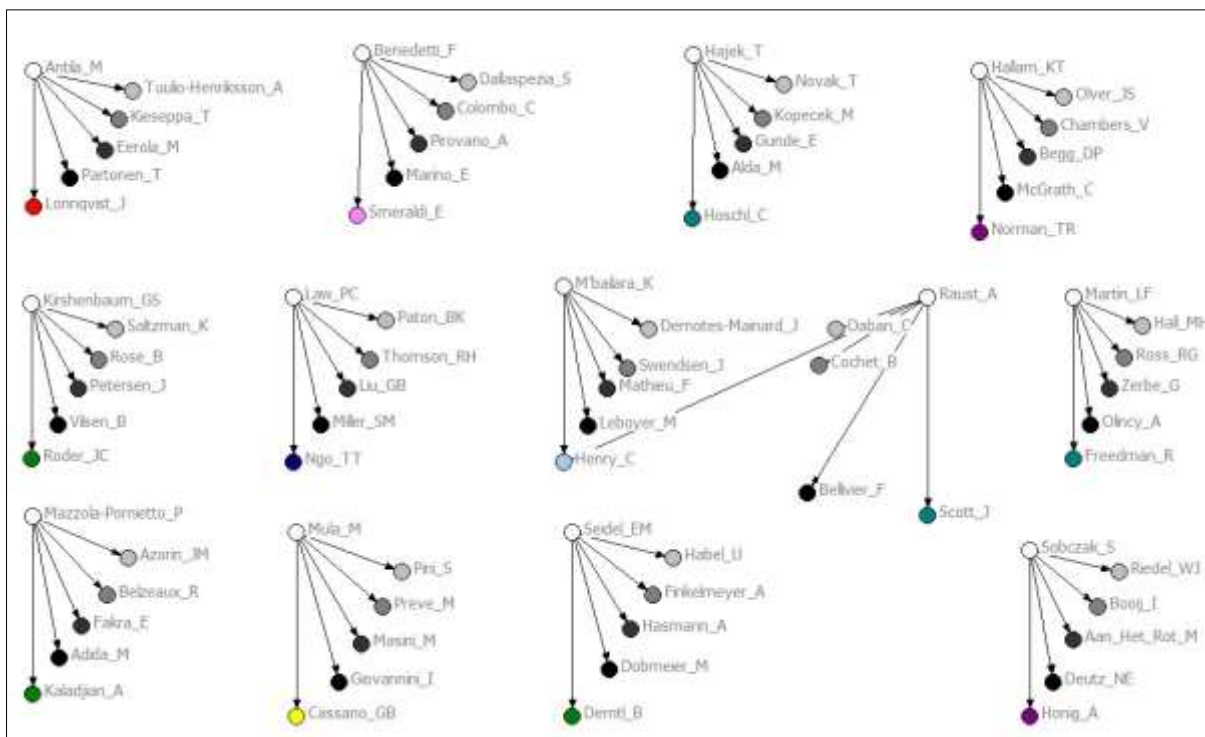


Gráfico 06. Autores que publicaram pelo menos um artigo, com mais cinco autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

A implicação de autores diferentes formando os núcleos coliga em 12 grupos de colaboradores. Apenas um dos grupos, é formado por duas equipes de investigação e tem apenas um autor em comum, (Henry, C). Toda a configuração do gráfico 06 é formada por meio de 60 junções distintas e 71 pesquisadores diferentes.

Sobre as relações, ainda não se observa a rede, mas em conjunto formam a distribuição por artigos, mais estável. Quanto à direção e sentido da ordenação dos nós (primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto) autores mantêm-se do primeiro para o restante em posição crescente. Os vetores, ainda unidirecionais, revelam aumento de 18° na direção, o sentido continua da direita para baixo. O maior grupo contém o autor Henry, C em comum que é representado respectivamente como quarto e sexto autor nos subgrupos.

A atribuição das cores aos nodos sustenta à versão anterior de cores branca, cinza claro, cinza escuro, cinza mais escura, preta e as demais cores, na ordem de autoria. Ainda que o

Henry, C com a qualidade de azul claro, representado posições diferentes, quarto e sexto autor, de acordo com o gráfico 06.

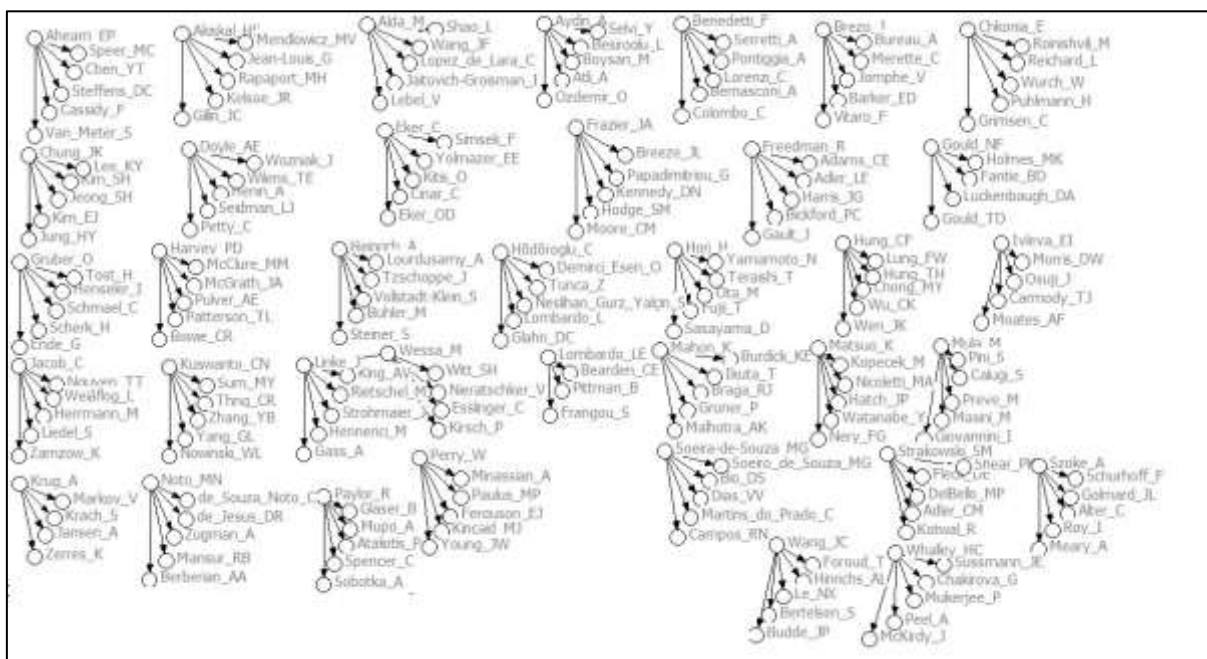


Gráfico 07. Autores que publicaram pelo menos um artigo com mais de seis autores sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Nesta gravura, mostramos a análise de rede social feita pelo grupo formado por mais de seis autores. Esses autores fazem parte da classificação et al., e não são coloridos para diferenciar do gráfico 06 e são autores que tem suas equipes de pesquisa formadas, porém com poucas relações entre as equipes, de forma predominante trabalham em cada produção (artigo), com equipe única, por isso, alta colaboração intragrupo e baixa colaboração entre grupos. Mas, para efeito de análise de rede social formam 36 núcleos. Apenas um dos grupos é formado por duas equipes de investigação e são distintas em todos os autores. Apenas a ordem dentro de cada grupo justifica a classificação.

Quanto à direção e sentido da ordenação dos *nós*, inicia-se no primeiro autor e termina no segundo autor, a segunda seta representativa inicia-se no primeiro autor e finaliza-se no terceiro autor, assim sucessivamente. Os vetores, ainda unidirecionais, revelam aumento de 18° em relação à horizontal no sentido horário, da direita para baixo.

A densidade para a cada *nó* pode ser calculada de acordo com o autor Ahearm, EP para exemplificarmos, temos cinco relações existentes (número de setas) de 20 (5x4) possíveis (considera-se tanto de entrada como de saída da seta), pelo que $5 / 20 \times 100 = 25\%$, que demonstra o tamanho da conectividade, que pode ser considerada mediana.

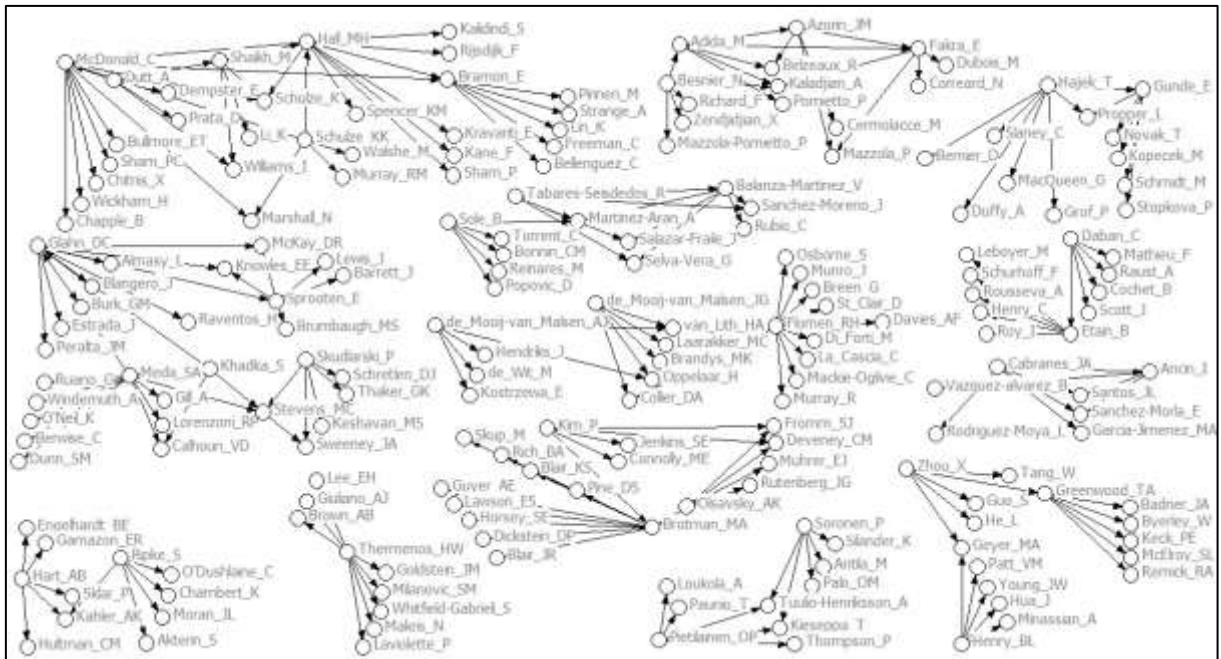


Gráfico 08. Principais relações de colaboração dos autores com alta produção que publicam sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

A análise das relações de coautoria permitiu identificar 13 núcleos ou grupos de autores nas revistas da base de dados *PubMed*, mostrando como se comporta a rede de análise social para o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar.

Todos os autores representados possuem colaboração expressiva, com a menor colaboração representada por Thermenos, HW, oito autores colaborando em suas pesquisas. Até o mais representativo, Glahn, DC e seus vinte e seis colaboradores. E o maior grupo é formado pelos autores, Hall MH e Mc Donald, que em conjunto formam a maior rede de colaboração.

Por estarem nessa rede, todos os autores centrais de cada grupo possuem mais de um artigo publicado, conforme a tabela 05, e apresentam produtividade e conectividade. O sentido não mais identifica a ordem de publicação (primeiro, segundo, terceiro e demais autores), e sim a posição no grafo (quanto mais alto/menor a ordem). Não se mantém a ordenação, pois vários autores ocupam posições distintas na rede, e pode ser em um artigo primeiro autor, no outro não mais. Conclui-se que os principais grupos de pesquisa sobre o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor colaboram entre si.

Bovo (2004) descreve e contextualiza as possibilidades de aplicação da Teoria dos Grafos na análise de redes de colaboração. E o resultado mais relevante do autor citado é a combinação da área de redes sociais com as pesquisas em redes científicas, resultando na análise para o entendimento das questões do objeto de estudo e/ou a visualização das redes de

relacionamentos formadas pela colaboração científica (e.g. *Link Analysis*, Teoria dos Grafos, ciência da informação e redes sociais). Muitos esforços são realizados por meio de consórcios para se obter informações sobre a genética do transtorno bipolar do humor. Um empenho de instituições díspares, a fim de garantir em populações com origens iguais e/ou diferentes no sentido de genes ancestrais e recentes, se mantem ou não alterações. E essas modificações apontadas como causas ou consequências da patologia, no caso do modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor.

Tabela 06. Organizações presentes nos artigos científicos que compõe a rede de análise social para o modelo de transtorno bipolar do humor

Organizações	Frequência
Universidades	181
Centros de Pesquisas	77
Hospitais	70
Institutos de Pesquisas	59
Total de organizações	387

Em um total de 387 organizações diferentes, temos dois consórcios, sete programas de pesquisas que estudam o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor.

Mas, todos os autores acima citados fazem parte de organizações, entre elas a maioria é de 181 (46,77%) são departamentos, institutos, faculdades e secções de pesquisas dentro das Universidades. Os centros de investigação ou pesquisas formam uma rede de 77 tipos diferentes, destes 30 são específicos de transtorno bipolar do humor, e identificam (19,90%) da amostra. A seguir, temos o número de 70 diferentes hospitais, que colaboram com o serviço de investigação e extensão, ou atendimento à comunidade portadora do transtorno mental, segmentando (18,10%) das organizações. Por fim, temos 59 institutos de pesquisas (15,24%) ligados a instituições públicas e governamentais, como os institutos de saúde públicos e privados associados a organizações que têm interesses nos resultados das pesquisas, e que formam a rede de análise social (tabela 06).

Na tabela 07, verificamos quais Universidades, dentro da amostra recolhida de artigos, obtêm maior produção e colaboração. O número de artigos em colaboração institucional são os artigos publicados pela referida universidade em parceria com pelo menos mais uma organização. O número de colaboradores são todas as diferentes instituições que participaram do artigo, um exemplo são dois autores da mesma instituição. Ela conta como colaboradora apenas uma vez, contudo na assinatura institucional pode contar duas vezes.

Tabela 07. Universidades com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Universidades	Nº de artigos (Nº de artigos em cols.)	Nº de cols.	Nº de assinaturas	Assinaturas / trabalho
<i>University of California at San Diego</i>	11 (11)	73	84	07,64
<i>University of Maryland</i>	10 (07)	24	35	03,50
<i>University of California at Los Angeles</i>	09 (06)	144	153	17,00
<i>University of Texas</i>	09 (09)	31	38	04,22
<i>University of Minnesota</i>	09 (07)	11	13	1,44
<i>Mc Gill University</i>	08 (08)	51	59	07,38
<i>Dalhousie University</i>	07 (07)	21	34	04,86
<i>University of Chicago</i>	06 (05)	110	116	19,33
<i>University of Helsinki</i>	06 (06)	59	65	10,83
<i>University of Toronto</i>	05 (05)	30	36	07,20
<i>University of Hong Kong</i>	05 (05)	16	18	03,60
<i>Yale University School of Medicine</i>	05 (05)	16	21	04,20
<i>University College London</i>	04 (04)	148	135	33,75
<i>University of São Paulo</i>	04 (03)	07	12	03,00
<i>University of Pisa</i>	04 (03)	05	06	01,50
46 universidades com três artigos	-	-	-	-
20 universidades com dois artigos	-	-	-	-
100 universidades com um artigo	-	-	-	-

Legenda: cols.= colaboração; as assinaturas são por instituições.

A produção institucional pode não estar ligada diretamente ao número de colaboradores nessa amostra. No topo do *ranking* em termos de produção institucional temos a *University of California at San Diego*, com todos os trabalhos em parceria (11 trabalhos), por conseguinte nos deparamos com a Escola de Medicina da *University of Maryland* (10 trabalhos), dos quais sete artigos foram feitos com outras universidades, centros de pesquisas, institutos e hospitais. Ainda com um grande número de artigos verificamos as seguintes Universidades (*University of California at Los Angeles*, *University of Texas* e *University of Minnesota*), cada uma com nove artigos publicados.

Ao se observar o número de colaboradores percebe-se que (*University College London*, *University of California at Los Angeles* e *University of Chicago*) são as que mais têm colaboradores, especificamente porque participam dos consórcios sobre o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar, de acordo com a tabela 07.

Na tabela 07 na primeira coluna, são apresentados os números de artigos em colaboração institucional e, na segunda, temos o número de colaboradores, número de instituições com qual colabora, entre as diversas categorias, hospitais, centros de pesquisas, outras universidades.

Um primeiro consórcio apresenta 50 assinaturas e 46 colaboradores institucionais diferentes e o segundo com 100 assinaturas, e 86 colaboradores institucionais, igualmente retiradas às repetidas instituições e as filiações percebe-se a contribuição das parcerias para a produção científica e colaboração. Por fim, temos que o maior número de assinaturas somadas de vários artigos para a instituição é de 153 parceiros de pesquisa. E a soma do menor número de instituições em colaboração é de 06 diferentes instituições, gerando respectivamente as maiores e menores assinaturas em média por trabalho publicado, conforme a tabela 07.

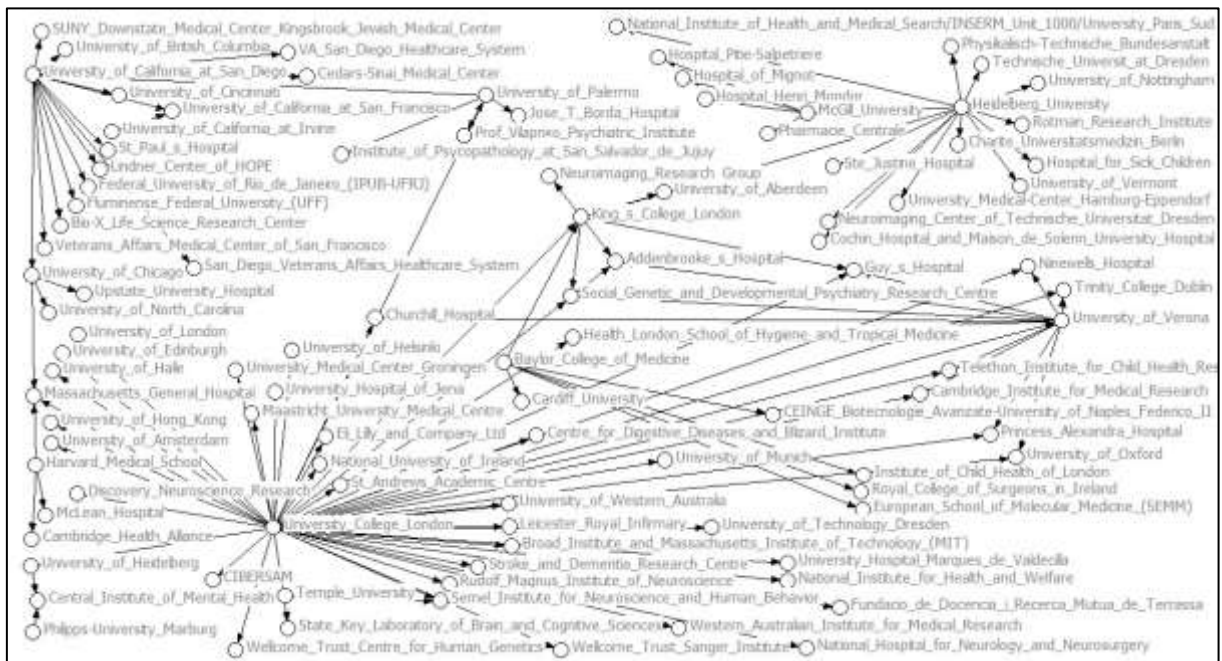


Gráfico 09. Principais relações das universidades com alta produção e suas possíveis colaborações sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

No centro da rede, percebe-se então *University College London*, com maior número de colaboradores. E ligadas entre si, a *University of California at San Diego*, e a maior quantidade de artigo e *University of Chicago*, com um grande número de colaboradores. As díades, tríades e os grupos de quatro, cinco e seis instituições diferentes representam as demais relações que formam colaboração e, suas conectividades com a rede (gráfico 09).

Ao visualizarmos o gráfico 09, identificamos algumas das universidades citadas na tabela 07, ao montar a rede salientamos as relações de colaboração. Por isso, as Universidades com maior número de colaboradores são centrais. As matrizes de coadjacência foram escolhidas para representar o grupo de universidades que colabora com outras universidades e por consequência com as demais organizações.

Tabela 08. Centros de Pesquisas com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Centros de Pesquisas	Nº de artigos (Nº de artigos em cols.)	Nº de cols.	Nº assinaturas	Assinaturas / trabalho
<i>Maryland Psychiatric Research Center</i>	07 (05)	17	19	02,71
<i>Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre</i>	05 (05)	22	27	05,40
<i>Prague Psychiatric Centre</i>	05 (05)	12	17	03,40
<i>Beth Israel Deaconess Medical Center</i>	05 (05)	32	37	07,40
<i>Monash Alfred Psychiatry Research Centre</i>	04 (04)	09	13	03,25
18 Centros de Pesquisa com três artigos em colaborações	-	-	-	-
01 Centro de Pesquisa com dois artigos em colaborações	-	-	-	-
53 Centros de Pesquisa com um artigo em colaboração	-	-	-	-

Legenda: cols.= colaboração; as assinaturas são por instituições.

Nessa tabela apresentamos os centros de pesquisas com maior produção, colaboração e assinaturas institucionais na rede de análise dos modelos de endofenótipos do transtorno bipolar do humor. O centro de pesquisa, *Maryland Psychiatric Research Center*, tem sete artigos publicados, dos quais dois não têm colaboração institucional. O *Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre*, em parceria com a Universidade do Reino Unido, *King's College London*, possui o maior número de colaboradores (22), e o *Beth Israel Deaconess Medical Center* possui o maior número de assinaturas institucionais dentre os centros de pesquisas com maior produtividade (tabela 08).

Na rede de análise social abaixo, verificamos cinco díades em que os centros de pesquisas são primeiros nodos nos artigos pesquisados. E temos uma tríade, em que, (*Brain and Psychological Science Research Centre of Swinburne, University of Technology*), ligados a mais duas instituições. Dois grupos: um com quatro e cinco *nós*, também apresentam centros de pesquisas como nodos centrais no *ranking* (*Veterans Affairs Medical Center* e *Weil Cornell Medical Center*). Nessa rede representamos as relações entre as instituições *Beth Israel Deaconess Medical Center*, que, de acordo com a tabela 08, possui o maior número de assinaturas institucionais (37). No desenho aparece apenas a matriz com maior frequência, ou seja, com quem a instituição faz de forma repetida maiores ligações. Em seguida o Centro de Pesquisa, com maior rede de colaboração, *Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre*, com a matriz adjacência, ou seja, com as instituições que mais contribuem com seus artigos e pesquisas (gráfico 10).

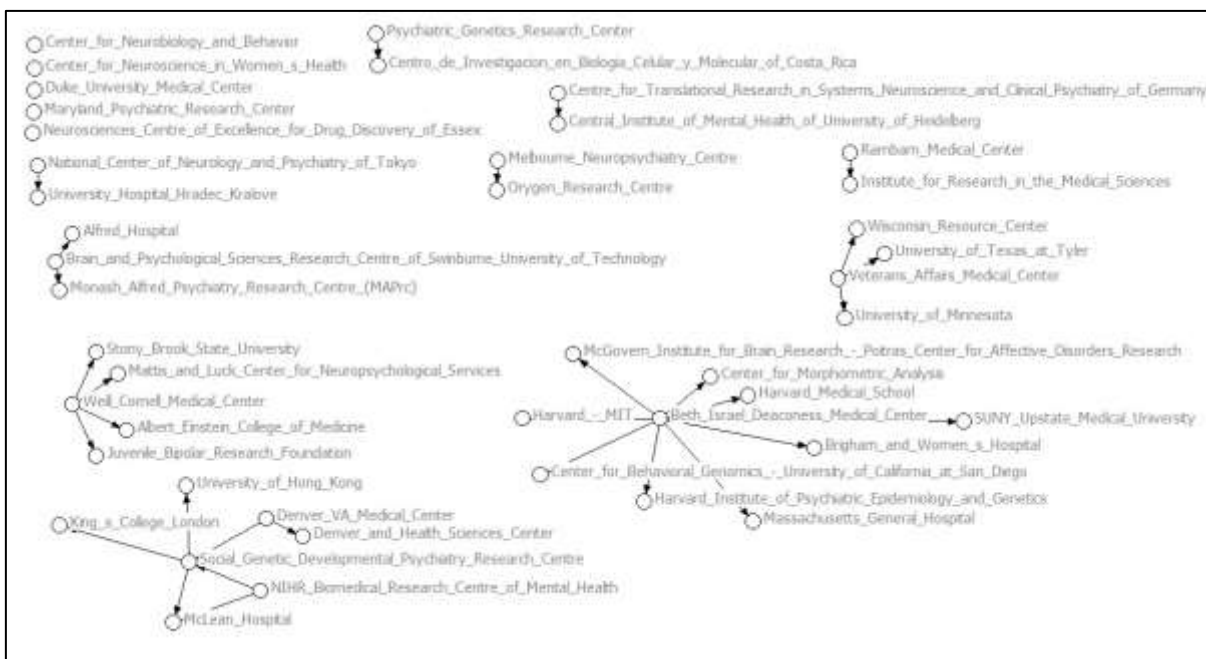


Gráfico 10. Principais relações dos Centros de pesquisas com alta produção e colaboração sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Os centros de pesquisas sozinhos, na gravura do gráfico 10 são produtivos contribuem com outras instituições como Universidades, Hospitais e Institutos. E não com outros centros de pesquisas, por isso isolados.

Observa-se na tabela abaixo, em ordem decrescente os hospitais mais produtivos e colaboradores com a produção de artigos da amostra. O que tem o maior número de artigos publicados é o *Mc Lean Hospital*, com 11 trabalhos, e todos em colaboração institucional. O *Sainté Marguerite Hospital* é o único que possui um artigo sozinho, no grupo. O hospital que possui o maior número de colaboradores e assinaturas institucionais é o *MA General Hospital*, sua sigla o identifica com *Massachusetts General Hospital* e é vinculado á *Harvard University*. Em conjunto com o *Addenbrooke's Hospital* participa dos dois consórcios para estudo de endofenótipo para o transtorno bipolar do humor. Por isso, o alto índice de assinaturas por artigo. Dentre os artigos pesquisados, aparecem dois grupos, como grupos hospitalares, que foram contabilizados, mas não constam na amostra por serem um número não identificado de hospitais e, por não sabermos, exatamente, quais e quantos participaram da pesquisa, são eles: *Group Hospitals Lariboisiere Widal*, e *Henri Mondor-Albert Chenevier Hospitals*. Quando as instituições eram identificadas de forma separada, contamos como única na pesquisa.

Tabela 09. Hospitais com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Hospitais	Nº de artigos (Nº de artigos em cols.)	Nº de cols.	Nº de assinaturas	Assinaturas / trabalho
McLean Hospital	11 (11)	32	41	03,73
Sainté Marguerite Hospital	08 (07)	12	21	02,63
MA General Hospital	07 (07)	151	158	22,57
Hartford Hospital	06 (06)	40	45	07,50
Hospital Pitié Salpêtrieré	05 (05)	100	105	21,00
Hospital Albert Chenevier	05 (05)	25	28	05,60
Zucker Hillside Hospital	05 (05)	13	22	04,40
Addenbrooke's Hospital	04 (04)	133	137	34,25
Helsinki University Central Hospital	04 (04)	10	14	03,50
07 hospitais com três artigos em colaborações	-	-	-	-
09 hospitais com dois artigos em colaborações	-	-	-	-
43 hospitais com um artigo em colaboração	-	-	-	-

Legenda: cols.= colaboração; as assinaturas são por instituições.

A gravura 11, abaixo apresenta a rede de hospitais que colaboram com as diferentes instituições. A princípio três hospitais não colaboram com nenhum dos hospitais ou universidades da rede. E estes se encontram à esquerda do gráfico, temos ainda duas díades, formada por hospitais ligados às Universidades. E quatro grupos, que orbitam na rede, mas não têm conectividade com esta.

Conforme identificamos na rede de colaboração institucional, o *Massachusetts General Hospital* é o que está mais centralizado e com maiores parcerias, conforme a tabela 09, e o gráfico 11. Podemos visualizar na rede, o efeito da colaboração por meio dos consórcios, afinal, o hospital com maior número de ligações ou o *nó* com maior centralidade na rede participou dos dois consórcios que tinham como objetivo agregar dados para melhor reconhecer o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor. Os parceiros do *McLean Hospital* também aparecem no gráfico 11, e representa sua alta produção mais baixa colaboração, uma vez que não está ligado ao maior número de parceiros. Pode-se observar ainda, os pontos de ligações entre os grupos de pesquisas formados por grandes organizações como: o *Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre*, *CIBERSAM (Centro Investigación Biomédica en Red Salud Mental, Madrid)* e *Harvard Medical School*.

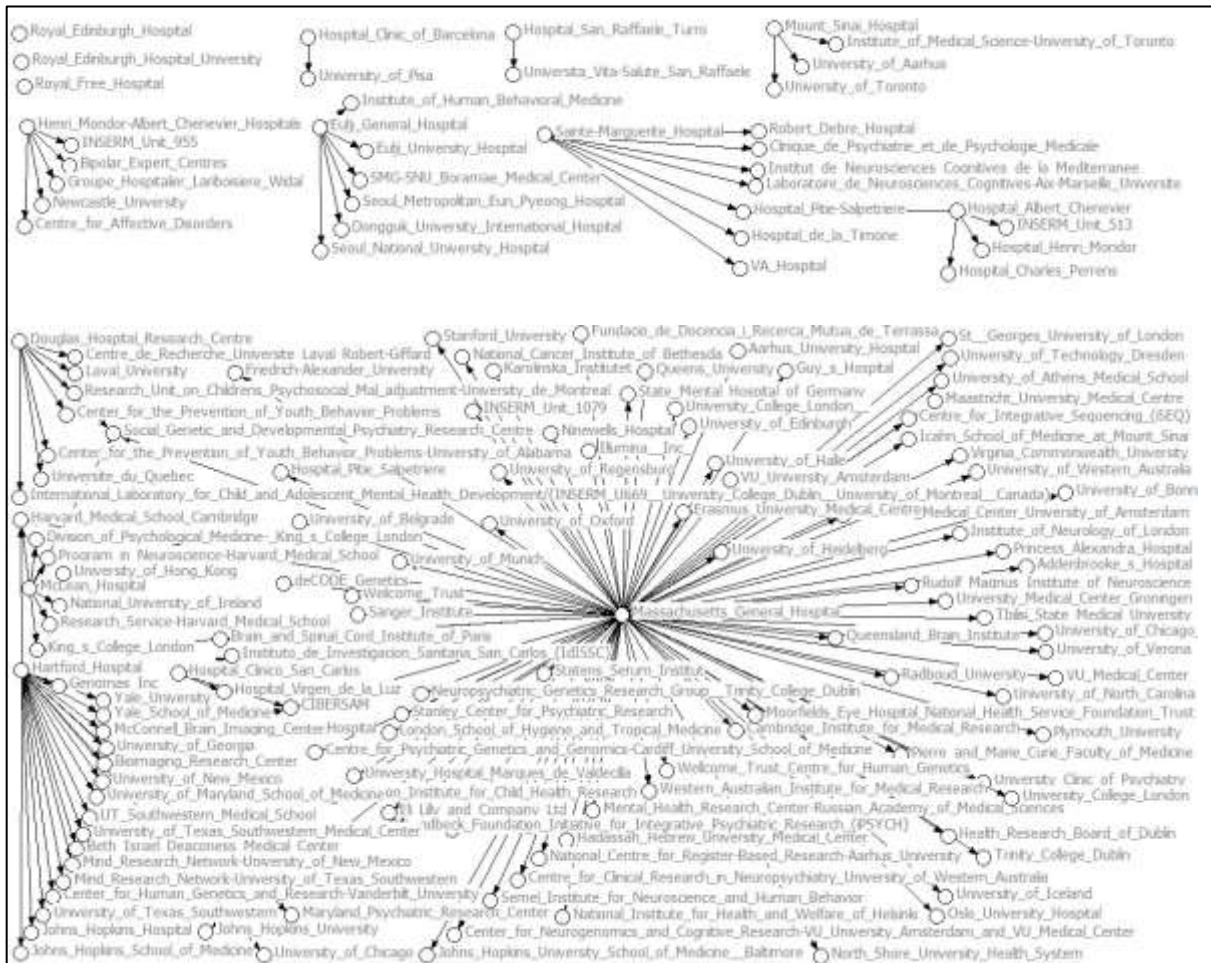


Gráfico 11. Principais relações de colaboração dos Hospitais com alta produção e colaboração sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

A tabela abaixo mostra que o instituto de pesquisa mais produtivo foi a *Clinical Science Institute* e todos os seus artigos foram feitos em equipes de trabalhos, em que outras organizações participaram. Referente aos colaboradores e os Institutos que participaram dos dois consórcios sobre o modelo de endofenótipo para o transtorno bipolar do humor, temos *Broad Institute* (Organização de pesquisa sem fins lucrativos, em constante colaboração com *Massachusetts Institute of Technology*, *Harvard University* e seus cinco hospitais) e *Rudolf Magnus Institute of Neuroscience* (um dos primeiros institutos de Neuropsiquiatria do mundo, especializado em Neurociência e Cognição). Os outros dois Institutos de Pesquisas que se apresentam na tabela com moderada e média produtividade e baixa e alta colaboração respectivamente, *National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS)* e *National Public Health Institute of Helsinki* são órgãos públicos ligados ao governo dos países de origem (Índia e Finlândia).

Tabela 10. Institutos com maior número de produção e padrões de colaboração sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Institutos	Nº de artigos (Nº de artigos em cols.)	Nº de cols.	Nº de assinaturas	de Assinaturas / trabalho
Clinical Science Institute of Ireland	08 (8)	107	114	14,25
National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS)	06 (4)	06	12	02,00
Broad Institute	04 (4)	141	143	35,75
National Public Health Institute of Helsinki	04 (4)	92	96	24,00
Rudolf Magnus Institute of Neuroscience	04 (4)	136	140	35,00
07 Institutos com três artigos em colaborações	-	-	-	-
05 Institutos com dois artigos em colaborações	-	-	-	-
42 Institutos com um artigo em colaboração	-	-	-	-

Legenda: cols.= colaboração; as assinaturas são por instituições.

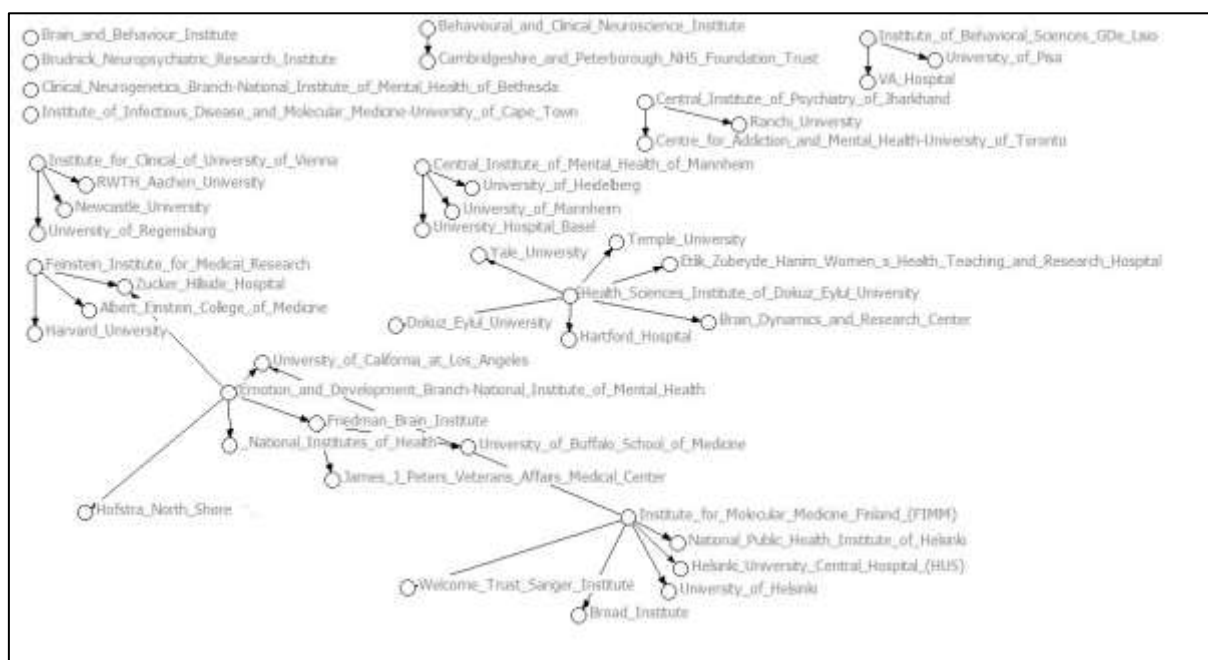


Gráfico 12. Principais relações dos Institutos de Pesquisas com produção e colaboração sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

O gráfico 12 representa as principais redes de colaboração entre os Institutos de Pesquisas presentes na amostra de artigos. Evidenciam-se quatro Institutos sem relação de colaboração com os demais, são eles: *Brain and Behaviour Institute*, *Brudnick Neuropsychiatric Research Institute*, *Clinical Neurogenetics Branch National Institute of Mental Health of Bethesda* e *Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine*. Uma díade formada por dois institutos. E grupos de pesquisas separados em: tríades e dois grupos com quatro nós, formados todos por Institutos de Pesquisas e Universidades. Dois grandes grupos configuram

as colaborações, um com o *Health Science Institute of Dokuz de Eylul University* com o maior nível de centralidade. E a maior rede com os Institutos mais produtivos, como *Broad Institute*, e *National Public Health Institute of Helsinki*. O *National Institute of Mental Health* está representado por uma de suas divisões: *Emotional and Developmental Branch*, no centro da rede.

Tabela 11. Frequência dos países com maior número de produção sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

País	F (n)	País	F (n)
Estados Unidos da América / United States of American	309	Escócia / Scotland	06
		Korea / Korea	06
Inglaterra / England	100	Nova Zelândia / New Zealand	05
França / France	56	Grécia / Greece	03
Canadá / Canada	52	Suíça / Switzerland	03
Alemanha / Germany	52	Israel / Israel	03
Austrália / Australia	33	Costa Rica / Costa Rica	02
Itália / Italy	30	Islândia / Iceland	02
Irlanda / Ireland	24	Hungria / Hungary	02
Holanda / Netherlands	22	Suécia / Sweden	02
Finlândia / Finland	22	Eslovenia / Slovenia	02
Espanha / Spain	20	Polônia / Poland	01
Turquia / Turkey	16	País de Gales / Wales	01
China / China	13	México / Mexico	01
Dinamarca / Denmark	12	Portugal / Portugal	01
Brasil / Brazil	09	Austria / Austria	01
Argentina / Argentina	09	Rússia / Russia	01
South Africa / Africa do Sul	09	Noruega / Norway	01
República Checa / Czech Republic	09	Macedônia / Macedonia	01
Japão / Japan	07	Bulgária / Bulgaria	01
Singapura / Singapore	07	Sérvia / Serbia	01
Índia / India	06	Total	829

A fim de posicionar, quais os países que mais pesquisam o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor, no mundo representado por uma amostra de 206 artigos, contamos com a distribuição de frequência da tabela 11. E, em primeiro lugar, encontra-se o país Estados Unidos da América com uma frequência de 309 participações (37,27%), destas identificamos os autores em todas as organizações (Universidades, Centros de Pesquisas, Hospitais e Institutos de Pesquisas). Em ordem decrescente, os países com menor participação entre os pesquisados foram Polônia, País de Gales, México, Portugal, Áustria, Rússia,

Noruega, Macedônia, Bulgária, e Sérvia, todas com apenas uma participação, representando (0,12%), cada.

Assim, representamos as relações de colaboração entre os países, no gráfico 13. Verifica-se por meio da frequência e de quem colabora com quem, que existe uma ligação entre oriente e ocidente. Dos quarenta e dois países relacionados, identifica-se que a maior parte compõe a Europa, enquanto a maior expressividade em colaboração encontra-se na América do Norte.

Embora possamos verificar a rede de relações internacionais dos artigos divulgados de forma científica, em 121 artigos (58,73%) os Estados Unidos da América é o país com quem toda a rede mantém relação. As exceções são a África do Sul, Singapura, Bulgária, Hungria, Polônia, Eslovênia, Nova Zelândia e Coreia. Devemos salientar que o Brasil tem uma única ligação com Portugal, e a única vez em que o país aparece na rede.

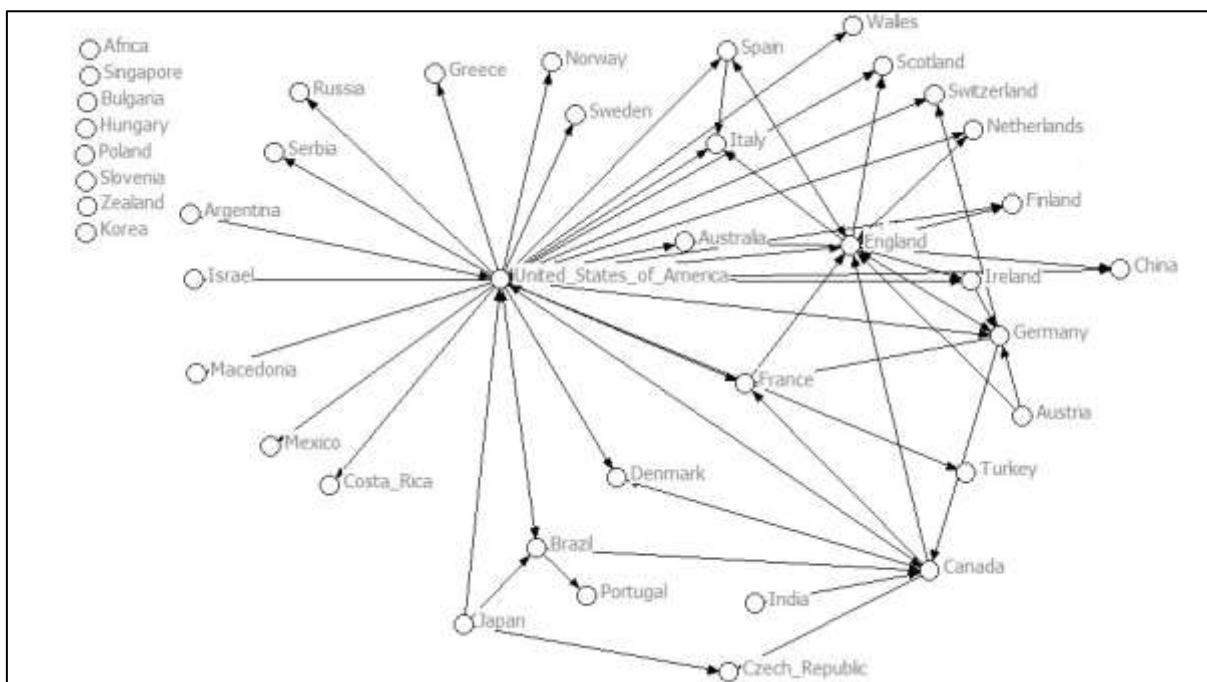


Gráfico 13. Rede de colaboração internacional sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Tabela 12. Frequência das palavras-chave dos artigos sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Palavra-chaves	F (n)	Palavra-chaves	F (n)
<i>Bipolar Disorder</i>	77	<i>Genetically Engineered Mice</i>	01
<i>Bipolar Disorders</i>	25	<i>Genetically Modified Mice</i>	01
<i>Mood Disorders</i>	07	<i>Genome-Wide Association</i>	01
<i>Bipolar</i>	06	<i>Genotype</i>	01
<i>Bipolar Affective Disorder</i>	05	<i>Genotypes Linkage Disequilibrium</i>	01
<i>Affective Disorders</i>	03	<i>Cognition</i>	11
<i>Bipolar Depression</i>	02	<i>Cognitive</i>	04
<i>Bipolar Disorder II</i>	02	<i>Cognitive Control</i>	01
<i>Bipolar Affective Disorders</i>	01	<i>Cognitive Flexibility</i>	01
<i>Bipolar Disorder I</i>	01	<i>Cognitive Function</i>	02
<i>Bipolar I Disorder</i>	01	<i>Depression</i>	11
<i>Bipolar II</i>	01	<i>Depressive Disorder</i>	01
<i>Bipolar II Disorder</i>	01	<i>Depressive Disorders</i>	01
<i>Bipolar Illness</i>	01	<i>FMRI</i>	11
<i>Bipolar Patients</i>	01	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	06
<i>Affective Disorder</i>	01	<i>MRI</i>	05
<i>Endophenotype</i>	66	<i>Relatives</i>	10
<i>Endophenotypes</i>	12	<i>Relative</i>	1
<i>Schizophrenia</i>	40	<i>Psychosis</i>	8
<i>Schizoaffective Disorder</i>	02	<i>Psychotic Disorders</i>	1
<i>Schizotypy</i>	02	<i>High-Risk</i>	7
<i>Genetics</i>	18	<i>Attention</i>	6
<i>Genes</i>	04	<i>Attention Deficit / Hyperactivity Disorder</i>	1
<i>Genetic</i>	04	<i>Mania</i>	6
<i>Genetic Linkage</i>	04	<i>Neuropsychology</i>	6
<i>Gene</i>	02	<i>Neurocognition</i>	3
<i>Gene expression profiling</i>	01	<i>Neurocognitive</i>	3
<i>Gene Polymorphism</i>	01	<i>Neurocognitive Function</i>	3
<i>Gene–environment interactions</i>	01	<i>Neuropsychological</i>	3
<i>Gene-gene interactions</i>	01	<i>Temperament</i>	6
<i>Genetic Association</i>	01	<i>Personality</i>	3
<i>Genetic Effect</i>	01	<i>Executive Function</i>	5
<i>Genetic Epidemiology</i>	01	<i>Impulsivity</i>	5
<i>Genetic Risk</i>	01	<i>Working Memory</i>	3
<i>Genetic Studies</i>	01	<i>Social Cognition</i>	3
<i>Genetic Susceptibility</i>	01	<i>Quantitative Trait Loci</i>	3
61 palavras com a frequência duplicada		362 palavras únicas	
Total de palavras-chaves			466

Para finalizar a pesquisa sobre o eixo temático dos artigos buscamos a quantidade de palavras-chaves nos trabalhos publicados, conforme a tabela 12 e o gráfico 14. Ao avaliar a rede de relações conceituais entre os artigos, iniciou-se uma busca por grupos que caracterizem o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor. Pode-se verificar que formamos eixos temáticos, com conjuntos de palavras, o critério de agrupar as palavras pelo mesmo significado, ou variantes lexicais próximas, ou que fazem parte de um subtipo ligado a uma classificação como no caso do transtorno bipolar, que pode ser determinado por meio de critérios clínicos, em bipolar tipo I, e tipo II.

No primeiro grupo de transtorno bipolar do humor, identificamos as palavras-chave (frequência): *bipolar disorder* (77), *bipolar disorders* (25), *mood disorders* (7), *bipolar* (6), *bipolar affective disorder* (5), *affective disorders* (3), *bipolar depression* (2), *bipolar disorder II* (2), *bipolar affective disorders* (1), *bipolar disorder I* (1), *bipolar I disorder* (1), *bipolar II* (1), *bipolar II disorder* (1), *bipolar illness* (1), *bipolar patients* (1) e *affective disorder* (1), totalizando (29,97%) das palavras-chave, e que na tabela 12, o termo mais comum é o que aparece em negrito.

O segundo grupo foi formado pelas palavras-chaves ligadas ao termo endofenótipo, que entrou como descritor na base de dados do *PubMed* e ocorreu em 66 artigos diferentes como tema central e com o seu substantivo plural: *Endophenotype*, e *endophenotypes* (12).

Contudo, ainda nos deparamos com os seguintes termos usados como sinônimos: *biological marker(s)*, *genetic phenomena*, *polymorphism genetic*, *intermediate phenotype* e *categorical phenotype*, todos com a frequência de um artigo, por isso não aparecem na tabela.

Assim, o vocábulo *schizophrenia*, com a quantidade de 40 em artigos diferentes está acompanhado das palavras: *schizoaffective disorder* (2) e *schizotypy* (1), contudo nesse contexto não são usadas como sinônimos, uma vez que estes caracterizam ligações do transtorno bipolar com a esquizofrenia e desordens próximas.

O grupo da Genética não poderia ser diferente, uma vez que caracteriza o modelo de endofenótipo, como uma forte tendência. O termo *genetics* é o mais comum, no grupo com uma frequência de uso do vocábulo por 18 vezes. Ainda, como partes da qualidade do modelo de endofenótipos existem as palavras: *cognition* (11) e *neuropsychology* (6) representando mais um tipo que identifica o modelo de endofenótipo. E com as seguintes especificações do grupo anterior: *attention* (6), *executive function* (5), *working memory* (3) e *social cognition* (3). E as palavras *temperament* (6), *impulsivity* (5) e *personality* (3) aproximando-se mais de uma Avaliação Psicológica.

As demais palavras-chave são muito diversificadas e com grande variação de tipos de transtornos psiquiátricos, com sinais e sintomas próximos ao transtorno bipolar do humor, embora se verifiquem diferentes genes, instrumentos e técnicas para avaliar as possíveis medidas de endofenótipos, em diferentes contextos de pesquisa desde básicas e com animais, estudos translacionais e com humanos. Além de termos ligados a fatores de risco e prevenção e tratamento, contudo a maior parte deles refere-se à avaliação do modelo de endofenótipo para o transtorno bipolar do humor.

As centralidades das palavras-chave com maior frequência que formam as redes sociais como temáticas dos artigos estudados estão apresentadas no gráfico 14.

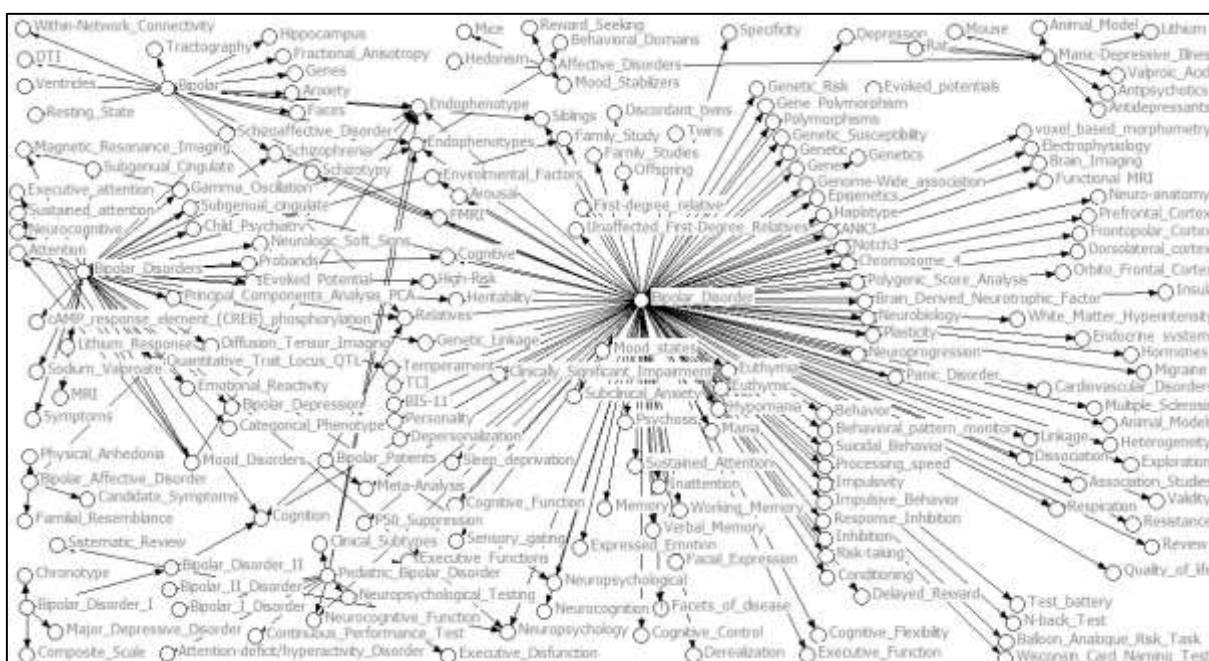


Gráfico 14. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

Observa-se a quantidade de palavras-chave com temáticas diferentes que possuem relação com o modelo de endofenótipo. Abaixo, a rede formada pela palavra, endofenótipo, suas variantes linguísticas e um conjunto de palavras, que em termos de conceitos podem expressar o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor.

Ainda, compõe a rede as ligações entre os *nós*, das principais palavra-chaves dos artigos científicos, no gráfico 15.

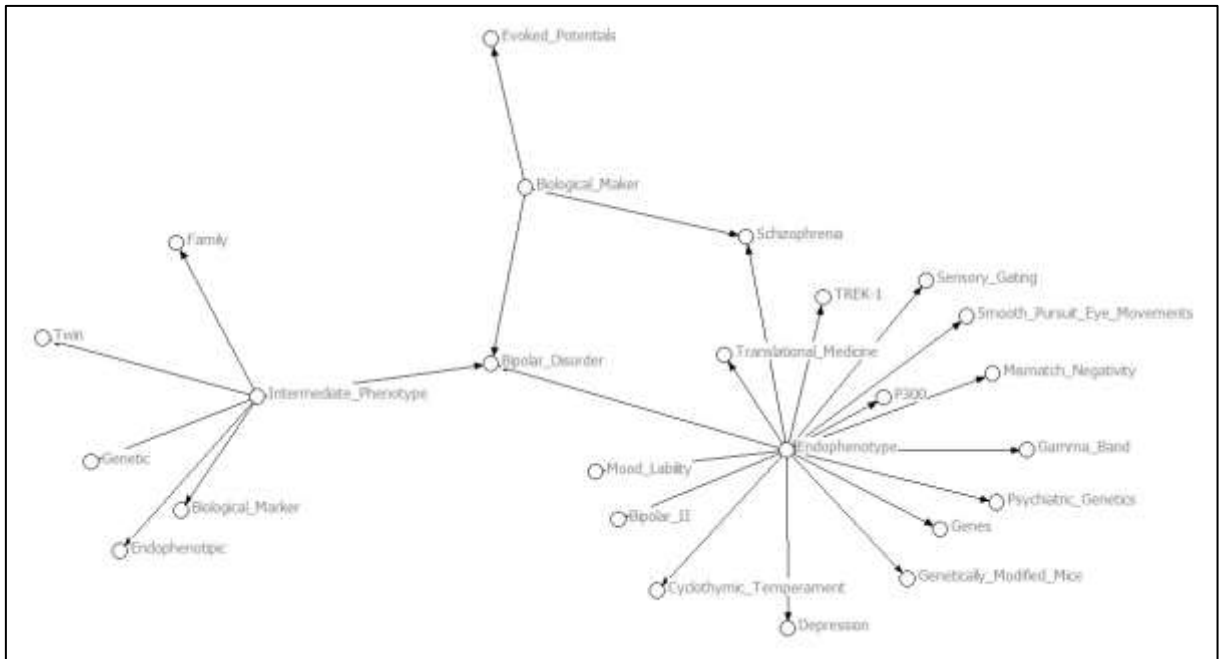


Gráfico 15. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

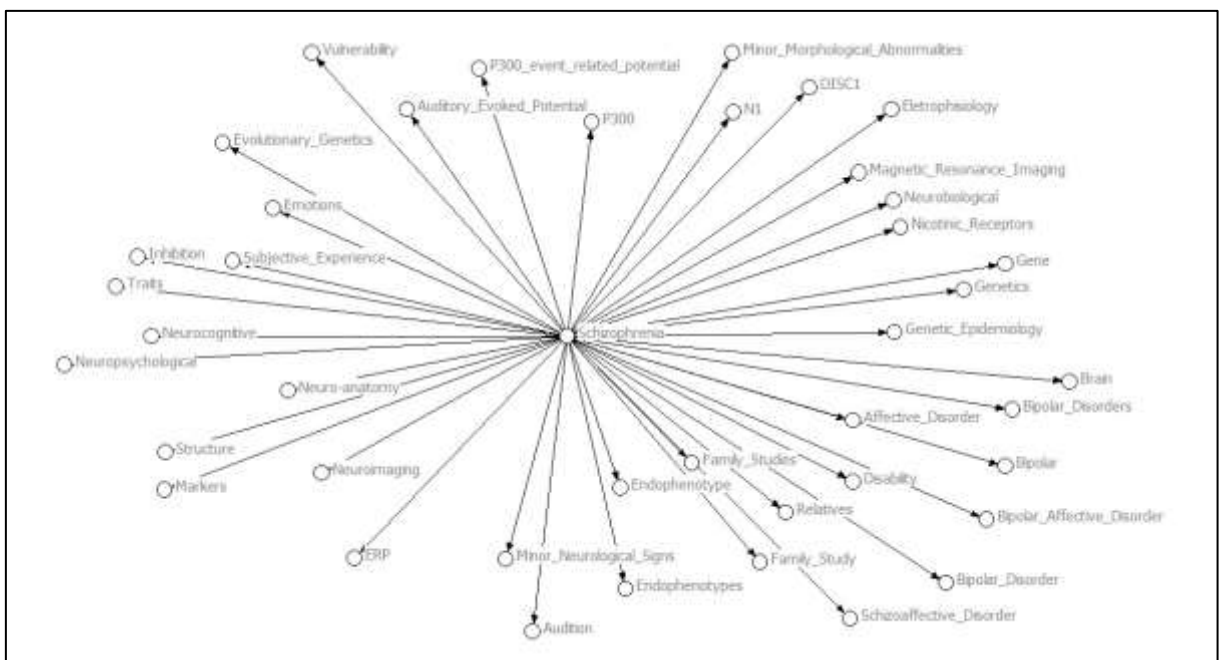


Gráfico 16. Redes sociais entre as temáticas abordadas sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor

A rede formada pela matriz, que se inicia com a palavra *schizophrenia*, sempre apresenta distância maior com os restante dos vocábulos, certamente por não ser a temática principal dos artigos. Observa-se ainda a presença do conjunto de palavras ligadas ao transtorno bipolar.

A partir das redes sociais, suas análises e a leitura dos artigos verificou-se a quantidade de pesquisas sobre as mais diversas técnicas de investigação, distribuição familiar de casos que promovem a testagem das leis mendelianas de herança genética. Até estudos com irmãos, parentes de primeiro grau afetados, gêmeos e famílias com múltiplos afetados. Percebe-se a busca por manifestações de diferentes genes, ou um conjunto deles, com o objetivo de alterações da fisiopatologia, o que ainda não está completamente definido. Alguns vocábulos são referentes às técnicas biogenéticas mais presentes nos artigos, constituem estudos de ligação e de associação. Ao considerar que a expressão da doença dependa da presença de múltiplos genes, um efeito aditivo das variantes herdadas associadas à doença herdadas determina a vulnerabilidade individual.

Dentre os instrumentos para verificar a hipótese de alterações fisiológicas e neuroanatomias, as palavras-chaves mais frequentes são Ressonância Magnética Funcional (FMRI, MRI e *magnetic resonance imaging*) e aparecem entre as técnicas com maior frequência (11, 6 e 5), as palavras-chaves EEG, *electroencephalography*, e *electrophysiology* com frequência de uma palavra por artigo. Quanto às técnicas de medida seguida por estudos sobre eventos de potencial evocado (*evoked potential*), e de movimentos dos olhos (*eye tracking ou eye movements*), todas contabilizam dois estudos cada. Existe uma diversidade de estudos sobre os mais variados temas que envolvem o transtorno bipolar do humor, dos gráficos 14 ao 18.

Discussão

A pesquisa sobre o endofenótipo, modelo teórico e prático se inicia com o significado do termo ‘*endophenotype*’. Como todo processo científico apresenta questões conceituais ligadas ao termo. E, embora as bases de dados os tratem como sinônimos, a Biologia Molecular (Lenzenweger, 2013) os diferencia. E os termos fenótipo intermediário e biomarcadores são controversos, pelos seguintes motivos: o primeiro termo é uma expressão não completa do que denominamos fenótipo, por isso intermediário. Por isso, fenótipo intermediário pode ser descrito como uma medida, ou *index* do risco biológico para determinar uma doença mental, que é intermediária entre a expressão do gene e da doença, como a apresentação de sintomas, (Meyer-Lindenberg e Weinberger, 2006).

O termo biomarcador é diferenciado de endofenótipo, por que um marcador biológico pode ser qualquer medida biológica e não carrega consigo as características de herdabilidade e

cosegregação (Glahn, 2014). E ainda o marcador biológico pode ser influenciado por um fator exógeno. Assim, endofenótipos são grupos de biomarcadores, com a possibilidade de conferir riscos para se desenvolver a doença.

Alguns autores, como Bearden (2006), consideram o efeito da pleiotropia, na definição, ou seja, quando um gene influencia outros genes, que produzem traços fenotípicos aparentemente não relacionados entre si, e afetam sistemas diversos. Os autores, Gould e Gottesman (2006) e Glahn et al.(2012) não concordam, e por isso não incluem tal característica no conceito. Embora, afirmem que uma doença complexa como os transtornos psiquiátricos devam ter causas e determinantes multivariados, em termos genéticos.

A escolha de uma única base de dados *PubMed*, que trouxe na definição do conceito os termos corretos e específicos, facilitou a pesquisa proposta nesta tese e recolha dos artigos. Uma vez que utilizamos a ferramenta *MesH Terms* da base de dados, verificamos todos os sinônimos que precisaríamos na pesquisa. E separamos apenas os descritores que tratavam do modelo de endofenótipo. Os termos supracitados: biomarcadores e fenótipo intermediário deveriam estar associados à qualidade da definição de endofenótipo para serem selecionados.

Quanto aos autores, produção e colaboração resolvemos usar a análise qualitativa de redes sociais, por dois motivos, o primeiro por não encontrarmos algum artigo com essa metodologia na literatura. E o segundo motivo diz respeito à presença de artigos de revisões sobre o conceito e modelo de endofenótipo, empíricos, experimentais e meta-análises, que nenhum tratava de rede de análise social, com o objetivo de descrever o cenário em que o modelo é discutido.

O estudo permitiu caracterizar o estado de desenvolvimento das pesquisas sobre modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor, apontando os grupos de investigadores. A principal dificuldade do estudo realizado refere-se: a) ao uso de uma única base de dados; b) ao perfil de pesquisa, em que os artigos que não apresentavam texto completo, foram excluídos; c) às revistas priorizaram as áreas das Ciências Médicas, Biológicas e Psicológicas e diminuindo a contribuição das áreas das Ciências Sociais; d) ao uso de apenas artigos científicos, com a eliminação de outros formatos de produção científica, como: teses, dissertações, comunicações de congressos, pôsteres entre outros; e) ao uso de *softwares* (Endnote e Excel) para a organização dos dados a fim de criar um perfil de pesquisa mais elaborado e exaustivo possível, criando critérios de exclusão e eliminando a seguir os trabalhos não pertinentes, com vistas a recuperar apenas artigos importantes; f) ao uso de fontes

prioritariamente em inglês, na base de dados com maior número de publicações e impacto internacional na área.

A discrepância entre a *time line*, do *PubMed* (número de artigos publicados e indexados na base de dados, em constante modificação) e o gráfico 01 ocorre em virtude dos fatores limitantes da coleta de artigos. O aspecto mais significativo ao acesso refere-se ao fato de que não são todos os artigos identificados na base que se encontram disponíveis nesta (*PubMed*, 2006). Verificamos que a produção científica sobre o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor, na *time line*, manteve-se proporcional à recolha. De 2006 (14) a 2012 (28), a produção científica duplicou e no *time line* da base *PubMed* (2006 a 2008) ocorreu o mesmo e manteve-se proporção de 2/3.

A média total de assinaturas por trabalho é de (4,96), enquanto o maior valor da média é de 11 assinaturas por trabalho publicado. E esse fato se deve ao fato de termos na amostra dois consórcios que reúnem entre 50 e 100 assinaturas de autores diferentes. Quando se forma a rede de análise social, entre os autores mais produtivos, salienta-se o fato de somente seis autores pertencerem a três equipes de investigações diferentes, embora existam, ainda, algumas trocas entre membros dos grupos. Os autores que publicam juntos acabam por formar equipes de investigação no caso do modelo de endofenótipo. E não existe uma grande interação entre os grupos de trabalhos.

Já na análise de redes institucionais verifica-se que as organizações com maior número de assinaturas são aquelas que possuem peso importante, no cenário acadêmico em estudos genéticos (como a Universidade da Califórnia). E a relevância do carácter clínico da pesquisa com humanos, com a presença de grandes hospitais e Centros de Pesquisa (*McLean Hospital* e *Beth Israel Deaconess Medical Center*). Por fim a procura por dispositivos de serviços públicos (como *National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS)* e *National Public Health Institute of Helsinki*) e privados (*Broad Institute* e *Rudolf Magnus Institute of Neuroscience*), ainda que alinhados com Universidades, formam a totalidade da amostra.

Todos os artigos afetam, em maior medida, investigações de carácter básico para o melhor entendimento sobre transtornos psiquiátricos, os quais intervêm em grupos de trabalhos já consolidados nesses quarenta anos de estudos sobre o modelo de endofenótipo. E, com um maior peso da investigação colaborativa, por pessoas que criaram e discutem a necessidade de se intervir no modelo de pesquisa entre diferentes áreas de conhecimento, sendo liderados os estudos de forma hegemônica pelas universidades e centros de investigação (Muhleisen,

2013). No artigo observa-se que, embora exista um esforço na produção de consórcios sobre a genética e as variáveis ambientais, ainda se tem acesso a poucos dados que consigam demonstrar a inter-relação e imbricação entre todos os tipos de investigação mencionados, favorecendo a comunicação entre os diferentes níveis.

Enquanto organizações que ocupam o centro das redes de análise social, temos a Universidade da Califórnia. As unidades de Los Angeles e San Diego são focos produtivos e motivam a pesquisa genética no Estado da Califórnia. Por ser uma instituição de ensino superior, agrupa diversas universidades semiautônomas e fazem parte do sistema público estadual. Entre os seus campi estão a Universidade de Los Angeles (UCLA), Universidade de San Diego (UCSD), Universidade de São Francisco, Universidade de Irvine, e Universidade de Davis, cinco dos dez campi compõem a nossa amostra de pesquisa, nas mais diversas áreas. E, historicamente, é a universidade americana que possui maior número de vencedores do Prêmio Nobel do que qualquer outra instituição de ensino superior no mundo. Portanto, outras instituições estão aglutinadas em torno delas, relevantes institutos de pesquisas e hospitais.

Outro foco que chama a atenção na rede análise social é o *Massachusetts General Hospital (MA General Hospital)*, como exemplo de importante contribuição científica, ligado à *Harvard Medical School* e constitui o terceiro mais antigo hospital dos Estados Unidos da América, e considerado entre os três melhores hospitais do mundo. A multidisciplinariedade das investigações contribui para o desenvolvimento das ciências e, quando se percebe a rede em que esta está ligada, conclui-se que é preciso de mais consórcios e esforços para compreendermos o modelo de endofenótipo para transtorno bipolar do humor.

De acordo com Hasler (2006), os vários conjuntos de dados que caracterizam o modelo de endofenótipo, entre eles são: neuros anatômicos, desenvolvimental, eletrofisiológico, metabólico, sensorial e psicológico ou cognitivo. Ao formarmos a rede, avaliamos diferentes propostas de aglutinar os dados, em palavras-chave por temática e que o número de características a serem testadas é enorme. Pela frequência encontrada, os artigos poderiam ser divididos em estudos sobre Transtorno Bipolar do Humor e Endofenótipos, não os caracterizamos assim por constituir um erro metodológico, uma vez que essas palavras foram utilizadas como critérios de inclusão dos trabalhos na amostra. Por conseguinte, os dados sugerem a presença da palavra *Schizophrenia* com uma alta frequência, e isso se deve à analogia histórica em que o primeiro modelo de endofenótipo em Psiquiatria foi o da Esquizofrenia, segundo Cermolacce, 2012.

Portanto, as palavras-chave, que formam os temas dos artigos, estão associadas aos vocábulos genéticos (*genetics, genes, genetic, genetic linkage, gene*) e neurocientíficos e neuroquímicos (*signal transduction*), fisiológicos e neurofisiológicos (*electrophysiology, psysiology e psysiopatology*) ou neuroanatômicos (*prefrontal cortex, cortex temporal e amigdala*), neurocognição e neuropsicológico (*cognition*), personalidade (*temperament*), ritmos circadianos (*circadian rythms*), drogas (*drugs*) e fatores de riscos (*biological risk factor*). Destaca-se o centro da rede terminológica, os termos sinônimos, próximos ou compostos para cada um dos grupos, o que se encaixa de forma mais abrangente para a caracterização do modelo proposta por Hasler, 2005 e Cermolacce, 2012.

Os principais motivos de se desenhar a rede de colaboração entre os pesquisadores e suas temáticas pesquisadas no modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor é o fortalecimento, reconhecimento e busca por fatores que consigam auxiliar no diagnóstico do transtorno.

Compreende-se, assim, que, para se conseguir maior aceitação e mudança de paradigma em uma comunidade científica, é necessária a existência de pesquisas sistemáticas, além de ensino sobre as técnicas de coletas de dados. Promover a pesquisa interdisciplinar entre vários centros de pesquisas, e manter linhas regulares para financiar investigações na área. É possível por meio da rede de análise social aproximar o entendimento sobre as redes de trabalho no modelo de endofenótipo e promover o avanço do conhecimento e o questionamento sobre a prática profissional (Muhleisen, 2013).

Referências bibliográficas

ADIDA, M. et al. [Schizophrenia and/or bipolar disorder: neurobiological endophenotypes]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S98-102, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279996> >.*

AHEARN, E. P. et al. Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. **Am J Med Genet**, v. 114, n. 6, p. 652-8, Aug 2002. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12210282> >.*

AKISKAL, H. S. et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. **J Affect Disord**, v. 85, n. 1-2, p. 45-52, Mar 2005. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780675> >.*

ALDA, M. et al. Alterations in phosphorylated cAMP response element-binding protein (pCREB) signaling: an endophenotype of lithium-responsive bipolar disorder? **Bipolar Disord**, v. 15, n. 8, p. 824-31, Dec 2013. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238631> >.*

ALLAN, C. L.; CARDNO, A. G.; MCGUFFIN, P. Schizophrenia: from genes to phenes to disease. **Curr Psychiatry Rep**, v. 10, n. 4, p. 339-43, Aug 2008. ISSN 1535-1645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627673> >.*

ANCÍN, I. et al. Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 122, n. 3, p. 235-45, Sep 2010. ISSN 1600-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105148> >.*

ANCÍN, I. et al. Sensory gating deficit is associated with catechol-O-methyltransferase polymorphisms in bipolar disorder. **World J Biol Psychiatry**, v. 12, n. 5, p. 376-84, Aug 2011. ISSN 1814-1412. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595525> >.*

ANTILA, M. et al. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. **Psychol Med**, v. 37, n. 5, p. 679-87, May 2007. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17181912> >.*

ANTILA, M. et al. Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 144B, n. 6, p. 802-8, Sep 2007. ISSN 1552-4841. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17907246> >.*

ANTILA, M. et al. The effect of processing speed on cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. **Psychopathology**, v. 44, n. 1, p. 40-5, 2011. ISSN 1423-033X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042040> >.*

ANTSHEL, K. M.; KHAN, F. M. Is there an increased familial prevalence of psychopathology in children with nonverbal learning disorders? **J Learn Disabil**, v. 41, n. 3, p. 208-17, May-Jun 2008. ISSN 0022-2194. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434288> >.*

ARTS, B. et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. **Psychol Med**, v. 38, n. 6, p. 771-85, Jun 2008. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922938> >.*

AYDIN, A. et al. Mood and metabolic consequences of sleep deprivation as a potential endophenotype' in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 150, n. 2, p. 284-94, Sep 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664567> >.*

AZORIN, J. M. [Schizophrenia and/or bipolar disorder: which endophenotypes?]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S55-6, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279987> >.*

AZORIN, J. M. et al. [Temperamental endophenotypes]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S70-4, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279991> >.*

BALANZÁ-MARTÍNEZ, V. et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 32, n. 8, p. 1426-38, Oct 2008. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18582942> >.*

BALOG, Z.; KISS, I.; KÉRI, S. ZNF804A may be associated with executive control of attention. **Genes Brain Behav**, v. 10, n. 2, p. 223-7, Mar 2011. ISSN 1601-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040459> >.*

BANERJEE, N. et al. The contingent negative variation in remitted paediatric bipolar patients: no evidence of abnormality. **Psychiatry Investig**, v. 10, n. 2, p. 196-9, Jun 2013. ISSN 1738-3684. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798969> >.*

BARRETT, S. L. et al. Normal levels of prepulse inhibition in the euthymic phase of bipolar disorder. **Psychol Med**, v. 35, n. 12, p. 1737-46, Dec 2005. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300689> >.*

BARRETT, S. L. et al. Gender influences the detection of spatial working memory deficits in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 10, n. 5, p. 647-54, Jul 2008. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657249> >.*

BEARDEN, C. E.; FREIMER, N. B. Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? **Trends Genet**, v. 22, n. 6, p. 306-13, Jun 2006. ISSN 0168-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697071> >.*

BELLEAU, E. L. et al. Aberrant executive attention in unaffected youth at familial risk for mood disorders. **J Affect Disord**, v. 147, n. 1-3, p. 397-400, May 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980403> >.*

BENEDETTI, F. et al. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. **Neurosci Lett**, v. 355, n. 1-2, p. 37-40, Jan 2004. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729229> >.*

BENEDETTI, F. et al. 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**, v. 368, n. 2, p. 123-6, Sep 2004. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351432> >.*

BENEDETTI, F. et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. **Neurosci Lett**, v. 376, n. 1, p. 51-5, Mar 2005. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694273> >.*

BENEDETTI, F. et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 influences age at onset of bipolar disorder. **Neurosci Lett**, v. 445, n. 2, p. 184-7, Nov 2008. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789374> >.*

BENES, F. M. Searching for unique endophenotypes for schizophrenia and bipolar disorder within neural circuits and their molecular regulatory mechanisms. **Schizophr Bull**, v. 33, n. 4, p. 932-6, Jul 2007. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17575303> >.*

BENES, F. M. Regulation of cell cycle and DNA repair in post-mitotic GABA neurons in psychotic disorders. **Neuropharmacology**, v. 60, n. 7-8, p. 1232-42, Jun 2011. ISSN 1873-7064. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21184762> >.*

BENES, F. M. et al. Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 52, p. 20935-40, Dec 2008. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104056> >.*

BESNIER, N. et al. Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with schizophrenic and bipolar disorders: distinct markers of vulnerability? **World J Biol Psychiatry**, v. 10, n. 4 Pt 3, p. 809-18, 2009. ISSN 1814-1412. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707957> >.*

BESTELMEYER, P. E. et al. The P300 as a possible endophenotype for schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from twin and patient studies. **Psychiatry Res**, v. 169, n. 3, p. 212-9, Oct 2009. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748132> >.*

BLACKWOOD, D. H.; MUIR, W. J. Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. **Neurotox Res**, v. 6, n. 1, p. 35-41, 2004. ISSN 1029-8428. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184103> >.*

BORA, E. [Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders]. **Turk Psikiyatri Derg**, v. 20, n. 3, p. 269-81, 2009. ISSN 1300-2163. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19757226> >.*

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. **J Affect Disord**, v. 113, n. 1-2, p. 1-20, Feb 2009. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684514> >.*

BORGWARDT, S.; SMIESKOVA, R.; FUSAR-POLI, P. Gray matter pathology of hippocampus - a specific endophenotype for schizophrenia? **Psychiatry Res**, v. 202, n. 3, p. 273-4, Jun 2012. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743117> >.*

BOVO, A. B. Um método de tradução de fontes de informações em um formato padrão que viabilize a extração de conhecimento por meio de *link analysis* e teoria dos grafos. 2004. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2004. Disponível em: <<http://teses.eps.ufsc.br/Resumo.asp?5798>>.

BOYCE, P. ANZJP this month. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 46, n. 4, p. 287-8, Apr 2012. ISSN 1440-1614. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508584>>.*

BRAMON, E. et al. A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. **Biol Psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 386-97, Mar 2014. ISSN 1873-2402. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871474>>.*

BREZO, J. et al. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. **Mol Psychiatry**, v. 15, n. 8, p. 831-43, Aug 2010. ISSN 1476-5578. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381154>>.*

BROTMAN, M. A. et al. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 165, n. 3, p. 385-9, Mar 2008. ISSN 0002-953X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245180>>.*

BROTMAN, M. A. et al. Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 47, n. 12, p. 1455-61, Dec 2008. ISSN 1527-5418. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034190>>.*

BROTMAN, M. A. et al. Increased intra subject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 48, n. 6, p. 628-35, Jun 2009. ISSN 1527-5418. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454918>>.*

BULLMORE, E. Functional network endophenotypes of psychotic disorders. **Biol Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 844-5, May 2012. ISSN 1873-2402. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520728>>.*

BURDICK, K. E. et al. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. **J Nerv Ment Dis**, v. 194, n. 4, p. 255-60, Apr 2006. ISSN 0022-3018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614546>>.*

BURDICK, K. E. et al. The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders. **Cogn Neuropsychiatry**, v. 14, n. 4-5, p. 299-311, 2009. ISSN 1464-0619. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634032>>.

BURMEISTER, M.; MCINNIS, M. G.; ZÖLLNER, S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. **Nat Rev Genet**, v. 9, n. 7, p. 527-40, Jul 2008. ISSN 1471-0064. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560438>>.*

CABRANES, J. A. et al. P50 sensory gating is a trait marker of the bipolar spectrum. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 23, n. 7, p. 721-7, Jul 2013. ISSN 1873-7862. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22770636> >.*

CANNON, T. D.; KELLER, M. C. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 2, p. 267-90, 2006. ISSN 1548-5943. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716071> >.*

CARPENTER, W. T. et al. The psychoses: cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. **Psychol Med**, v. 39, n. 12, p. 2025-42, Dec 2009. ISSN 1469-8978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796428> >.*

CARTER, C. J. Toxoplasmosis and Polygenic Disease Susceptibility Genes: Extensive Toxoplasma gondii Host/Pathogen Interactome Enrichment in Nine Psychiatric or Neurological Disorders. **J Pathog**, v. 2013, p. 965046, 2013. ISSN 2090-3057. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533776> >.*

CERMOLACCE, M. et al. [Electrophysiology and schizophrenic vulnerability: the P300 component as endophenotype candidate?]. **Encephale**, v. 37, n. 5, p. 353-60, Oct 2011. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032278> >.*

CHIARONI, P. et al. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? **J Affect Disord**, v. 85, n. 1-2, p. 135-45, Mar 2005. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780684> >.*

CHKONIA, E. et al. Patients with functional psychoses show similar visual backward masking deficits. **Psychiatry Res**, v. 198, n. 2, p. 235-40, Jul 2012. ISSN 1872-7123. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464992> >.*

CHRISTENSEN, M. V.; KYVIK, K. O.; KESSING, L. V. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. **Psychol Med**, v. 36, n. 8, p. 1119-29, Aug 2006. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16734950> >.*

CHUNG, J. K. et al. Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. **Clin Psychopharmacol Neurosci**, v. 10, n. 2, p. 110-6, Aug 2012. ISSN 1738-1088. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430379> >.*

CIVIL ARSLAN, F.; TIRYAKI, A.; OZKORUMAK, E. A comparison of euthymic bipolar patients with unaffected first-degree relatives and healthy controls in terms of neuropsychological functions. **Int J Psychiatry Clin Pract**, Nov 2013. ISSN 1471-1788. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164495> >.*

CLARK, L.; SARNA, A.; GOODWIN, G. M. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. **Am J Psychiatry**, v. 162, n. 10, p. 1980-2, Oct 2005. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199852> >.*

CONNOR, C. M.; CRAWFORD, B. C.; AKBARIAN, S. White matter neuron alterations in schizophrenia and related disorders. **Int J Dev Neurosci**, v. 29, n. 3, p. 325-34, May 2011. ISSN 1873-474X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691252> >.*

CONTRERAS, J. et al. Is subclinical anxiety an endophenotype for bipolar I patients? A study from a Costa Rican sample. **J Affect Disord**, v. 122, n. 3, p. 267-72, May 2010. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733400> >.*

CORREARD, N. et al. [Psychotherapeutic and psychosocial interventions and endophenotypes in bipolar disorders]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S110-5, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279984> >.*

CRYAN, J. F.; SLATTERY, D. A. Animal models of mood disorders: Recent developments. **Curr Opin Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 1-7, Jan 2007. ISSN 0951-7367. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143074> >.*

DABAN, C. et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? **J Affect Disord**, v. 139, n. 1, p. 98-101, Jun 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429444> >.*

DELBELLO, M. P.; GELLER, B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. **Bipolar Disord**, v. 3, n. 6, p. 325-34, Dec 2001. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843782> >.*

DE MOOIJ-VAN MALSEN, A. J. et al. Interspecies trait genetics reveals association of *Adcy8* with mouse avoidance behavior and a human mood disorder. **Biol Psychiatry**, v. 66, n. 12, p. 1123-30, Dec 2009. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691954> >.*

DE MOOIJ-VAN MALSEN, J. G. et al. Cross-species genetics converge to *TLL2* for mouse avoidance behavior and human bipolar disorder. **Genes Brain Behav**, v. 12, n. 6, p. 653-7, Aug 2013. ISSN 1601-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777486> >.*

DELONG, R. GABA(A) receptor alpha5 subunit as a candidate gene for autism and bipolar disorder: a proposed endophenotype with parent-of-origin and gain-of-function features, with or without oculocutaneous albinism. **Autism**, v. 11, n. 2, p. 135-47, Mar 2007. ISSN 1362-3613. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353214> >.*

DEL-PORTO, J.A., DEL-PORTO, K.O. (2005). História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. **Rev Psiq Clín**. 32(1):7-14.

DOYLE, A. E. et al. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. **Psychol Med**, v. 39, n. 8, p. 1253-63, Aug 2009. ISSN 1469-8978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19079809> >.*

DRYSDALE, E. et al. Cognitive endophenotypes in a family with bipolar disorder with a risk locus on chromosome 4. **Bipolar Disord**, v. 15, n. 2, p. 215-22, Mar 2013. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320647> >.*

DRAPIER, D. et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 513-20, Sep 2008. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571627> >.*

DUFFY, A. et al. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. **Early Interv Psychiatry**, v. 6, n. 2, p. 128-37, May 2012. ISSN 1751-7893. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22182213> >.*

DUTT, A. et al. The effect of COMT, BDNF, 5-HTT, NRG1 and DTNBP1 genes on hippocampal and lateral ventricular volume in psychosis. **Psychol Med**, v. 39, n. 11, p. 1783-97, Nov 2009. ISSN 1469-8978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573260> >.*

DUBOIS, M. et al. [Emotional endophenotypes and bipolar disorder]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S85-92, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279994> >.*

EINAT, H. Modelling facets of mania--new directions related to the notion of endophenotypes. **J Psychopharmacol**, v. 20, n. 5, p. 714-22, Sep 2006. ISSN 0269-8811. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401660> >.*

EINAT, H. Establishment of a battery of simple models for facets of bipolar disorder: a practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease. **Behav Genet**, v. 37, n. 1, p. 244-55, Jan 2007. ISSN 0001-8244. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865528> >.*

EKER, C. et al. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. **Bipolar Disord**, v. 16, n. 3, p. 249-61, May 2014. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589068> >.*

ERK, S. et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. **J Neurosci**, v. 30, n. 47, p. 15726-34, Nov 2010. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106812> >.*

ETAIN, B. et al. No evidence for physical anhedonia as a candidate symptom or an endophenotype in bipolar affective disorder. **Bipolar Disord**, v. 9, n. 7, p. 706-12, Nov 2007. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17988360> >.*

EROL, A. et al. Ventral prefrontal executive function impairment as a potential endophenotypic marker for bipolar disorder. **Nord J Psychiatry**, v. 68, n. 1, p. 18-23, Jan 2014. ISSN 1502-4725. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293900> >.*

FAKRA, E. et al. [Emotion endophenotypes in bipolar and schizophrenic disorders]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S93-7, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279995> >.*

FLAISHER-GRINBERG, S.; OVERGAARD, S.; EINAT, H. Attenuation of high sweet solution preference by mood stabilizers: a possible mouse model for the increased reward-seeking domain of mania. **J Neurosci Methods**, v. 177, n. 1, p. 44-50, Feb 2009. ISSN 0165-0270. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930764> >.*

FLOMEN, R. H. et al. Association study of CHRFAM7A copy number and 2 bp deletion polymorphisms with schizophrenia and bipolar affective disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 141B, n. 6, p. 571-5, Sep 2006. ISSN 1552-4841. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823804> >.*

FLOMEN, R. H. et al. The copy number variant involving part of the alpha7 nicotinic receptor gene contains a polymorphic inversion. **Eur J Hum Genet**, v. 16, n. 11, p. 1364-71, Nov 2008. ISSN 1018-4813. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18545269> >.*

FORCE, R. B.; VENABLES, N. C.; SPONHEIM, S. R. An auditory processing abnormality specific to liability for schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 103, n. 1-3, p. 298-310, Aug 2008. ISSN 0920-9964. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571375> >.*

FRANGOU, S. Snipping at the endophenotypic space. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 11, p. 1223-5, Nov 2013. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185234> >.*

FRANTOM, L. V.; ALLEN, D. N.; CROSS, C. L. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 10, n. 3, p. 387-99, May 2008. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18402627> >.*

FRAZIER, J. A. et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 9, n. 8, p. 799-809, Dec 2007. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076529> >.*

FREEDMAN, R. et al. Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. **Am J Med Genet**, v. 97, n. 1, p. 58-64, 2000. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813805> >.

FRIDBERG, D. J. et al. Relationships between auditory event-related potentials and mood state, medication, and comorbid psychiatric illness in patients with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 8, p. 857-66, Dec 2009. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922554> >.*

GERSHON, E. S., HAMOVIT, J., GUROFF, J.J., et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. **Arch Gen Psychiatry**, v.39, p. 1157-116, 1982.

GERSHON, E. S. et al. Closing in on genes for manic-depressive illness and schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 4, p. 233-42, Apr 1998. ISSN 0893-133X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509491> >.*

GERSHON, E. S.; BADNER, J. A. Incorporation of molecular data and redefinition of phenotype: new approaches to genetic epidemiology of bipolar manic depressive illness and schizophrenia. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 3, n. 1, p. 63-71, Mar 2001. ISSN 1294-8322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034205> >.*

GERSHON, E. S.; BADNER, J. A. Progress toward discovery of susceptibility genes for bipolar manic-depressive illness and schizophrenia. **CNS Spectr**, v. 6, n. 12, p. 965-8, 977, Dec 2001. ISSN 1092-8529. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311192> >.*

GLAHN, D. C. et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. **Bipolar Disord**, v. 6, n. 3, p. 171-82, Jun 2004. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117396> >.*

GLAHN, D. C. et al. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 144B, n. 2, p. 242-9, Mar 2007. ISSN 1552-4841. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034022> >.*

GLAHN, D. C. et al., High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. **Biol Psychiatry**, v. 71, n. 1, p. 6-14, Jan 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982424>>.

GLAHN, D. C. et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 165B, n. 2, p. 122-30, Mar 2014. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464604> >.*

GOLDSTEIN, T. R.; MIKLOWITZ, D. J.; MULLEN, K. L. Social skills knowledge and performance among adolescents with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 8, n. 4, p. 350-61, Aug 2006. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879136> >.

GOODING, D. C.; GRABOWSKI, J. A.; HENDERSHOT, C. S. Fixation stability in schizophrenia, bipolar, and control subjects. **Psychiatry Res**, v. 97, n. 2-3, p. 119-28, Dec 2000. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166084> >.*

GOODING, D. C.; MOHAPATRA, L.; SHEA, H. B. Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. **Psychol Med**, v. 34, n. 5, p. 921-32, Jul 2004. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15500312> >.*

GOODWIN, F.; JAMILSON, K. MANIC Depressive Illness. New York/Oxford, Oxford University Press, 1990.

GOTTESMAN, I.I., SHIELDS J. (1972) Schizophrenia and genetics: A twin study vantage point. New York: Academic Press.

GOTTESMAN, I.I., SHIELDS, J. Genetic theorizing and schizophrenia. **Br J. Psychiatry**, v.122, p.15–30, Jan. 1973.

GOTTESMAN, I.I.; GOULD, T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **Am. J. Psychiatry**, n.160, p. 636–645, 2003.

GOULD, D.T., GOTTESMAN, I.I. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. **Genes Brain Behav**, v. 5, n. 2, p.113–119, Jan. 2006.

GOULD, D.T.; EINAT, H. Animal models of bipolar disorder and mood stabilizer efficacy: a critical need for improvement. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 31, n. 6, p. 825-31, 2007. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628675> >.*

GOULD, N. F. et al. Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 3, p. 516-9, Mar 2007. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329478> >.*

GOLDMAN, D.; DUCCI, F. Deconstruction of vulnerability to complex diseases: enhanced effect sizes and power of intermediate phenotypes. **Scientific World Journal**, v. 7, p. 124-30, 2007. ISSN 1537-744X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982585> >.*

GREEN, M. F. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 67, n. 10, p. e12, Oct 2006. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17107235> >.*

GREENWOOD, T. A. et al. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 748-55, Nov 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972719> >.*

GRUBER, O. et al. Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. **Hum Brain Mapp**, v. 31, n. 1, p. 115-25, Jan 2010. ISSN 1097-0193. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603410> >.*

GUNDE, E. et al. White matter hyperintensities in affected and unaffected late teenage and early adulthood offspring of bipolar parents: a two-center high-risk study. **J Psychiatr Res**, v. 45, n. 1, p. 76-82, Jan 2011. ISSN 1879-1379. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488462> >.*

GUNDE, E.; BLAGDON, R.; HAJEK, T. White matter hyperintensities: from medical comorbidities to bipolar disorders and back. **Ann Med**, v. 43, n. 8, p. 571-80, Dec 2011. ISSN 1365-2060. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749303> >.*

HAGIHARA, H. et al. Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. **Neural Plast**, v. 2013, p. 318596, 2013. ISSN 1687-5443. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840971> >.*

HAJEK, T.; CARREY, N.; ALDA, M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 7, n. 5, p. 393-403, Oct 2005. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16176432> >.*

HAJEK, T. et al. Subgenual cingulate volumes in affected and unaffected offspring of bipolar parents. **J Affect Disord**, v. 108, n. 3, p. 263-9, Jun 2008. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037495> >.*

HAJEK, T. et al. Amygdala and hippocampal volumes in relatives of patients with bipolar disorder: a high-risk study. **Can J Psychiatry**, v. 54, n. 11, p. 726-33, Nov 2009a. ISSN 1497-0015. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961660> >.*

HAJEK, T. et al. Striatal volumes in affected and unaffected relatives of bipolar patients--high-risk study. **J Psychiatr Res**, v. 43, n. 7, p. 724-9, Apr 2009 b. ISSN 1879-1379. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046588> >.*

HAJEK, T. et al. Subgenual cingulate volumes in offspring of bipolar parents and in sporadic bipolar patients. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 260, n. 4, p. 297-304, Jun 2010. ISSN 1433-8491. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812886> >.*

HALLAM, K. T. et al. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 7, p. 867-75, Aug 2006. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769177> >.*

HARLEY, J. A. et al. Bipolar Disorder and the TCI: Higher Self-Transcendence in Bipolar Disorder Compared to Major Depression. **Depress Res Treat**, v. 2011, p. 529638, 2011. ISSN 2090-133X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789279> >.*

HARVEY, P. D. et al. Impairment in functional capacity as an endophenotype candidate in severe mental illness. **Schizophr Bull**, v. 38, n. 6, p. 1318-26, Nov 2012. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562142> >.*

HALCOMB, M. E.; GOULD, T. D.; GRAHAME, N. J. Lithium, but not valproate, reduces impulsive choice in the delay-discounting task in mice. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 10, p. 1937-44, Sep 2013. ISSN 1740-634X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584261> >.*

HALL, M. H. et al. Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. **Psychol Med**, v. 37, n. 5, p. 667-78, May 2007. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224092> >.*

HANTOUCHE, E. G.; AKISKAL, H. S. Toward a definition of a cyclothymic behavioral endophenotype: which traits tap the familial diathesis for bipolar II disorder? **J Affect Disord**, v. 96, n. 3, p. 233-7, Dec 2006. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427137> >.*

HARRISON-READ, P. E. Models of mania and antimanic drug actions: progressing the endophenotype approach. **J Psychopharmacol**, v. 23, n. 3, p. 334-7, May 2009. ISSN 0269-8811. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583431> >.

HART, A. B. et al. Genetic variation associated with euphorogenic effects of d-amphetamine is associated with diminished risk for schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 16, p. 5968-73, Apr 2014. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711425> >.*

HASLER, G. et al. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 93-105, Jul 2006. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406007> >.*

HAUSER, M.; CORRELL, C. U. The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. **Can J Psychiatry**, v. 58, n. 1, p. 22-31, Jan 2013. ISSN 0706-7437. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327753> >.*

HAYASHI, M. C. P.I.; HAYASHI, C. R. M.; LIMA, M. Y. Análise de redes de coautoria na produção científica em educação especial. **Liinc em revista**, v. 4, n.1. p. 84-103, Março 2008. Disponível em: < <http://www.dci.ufscar.br/documentos/trabalhos-docentes/hayashi-m.-c.-p.-i.-hayashi-c.-r.-m.-lima-m.-y.-de-.-analise-de-redes-de-co-autoria-em-artigos-cientificos-em-educacao-especial.-liinc-em-revista-v.-4-p.-84-103-2008/view> >.

HEINRICH, A. et al. The risk variant in ODZ4 for bipolar disorder impacts on amygdala activation during reward processing. **Bipolar Disord**, Apr 2013. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611537> >.*

HENRY, B. L. et al. Inhibitory deficits in euthymic bipolar disorder patients assessed in the human behavioral pattern monitor. **J Affect Disord**, v. 150, n. 3, p. 948-54, Sep 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759280> >.*

HENSCH, T.; HEROLD, U.; BROCKE, B. An electrophysiological endophenotype of hypomanic and hyperthymic personality. **J Affect Disord**, v. 101, n. 1-3, p. 13-26, Aug 2007. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207536> >.*

HENSELER, I.; GRUBER, O. [Working memory dysfunctions in psychiatric disorders]. **Nervenarzt**, v. 78, n. 9, p. 991-6, Sep 2007. ISSN 0028-2804. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410341> >.*

HIDIROĞLU, C. et al. Can risk-taking be an endophenotype for bipolar disorder? A study on patients with bipolar disorder type I and their first-degree relatives. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 19, n. 4, p. 474-82, Apr 2013. ISSN 1469-7661. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410848> >.*

HORI, H. et al. Cognitive effects of the ANK3 risk variants in patients with bipolar disorder and healthy individuals. **J Affect Disord**, v. 158, p. 90-6, Apr 2014. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655771> >.*

HOSÁK, L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. **Eur Psychiatry**, v. 22, n. 5, p. 276-81, Jul 2007. ISSN 0924-9338. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419009> >.*

HRANOV, L. G. et al. Bipolar disorder - from endophenotypes to treatment. **Psychiatr Danub**, v. 25, n. 3, p. 284-91, Sep 2013. ISSN 0353-5053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048399> >.*

HUNG, C. F. et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 136, n. 3, p. 643-9, Feb 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041522> >.*

IVLEVA, E. I. et al. Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. **Psychiatry Res**, v. 196, n. 1, p. 38-44, Mar 2012. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342122> >.*

IVLEVA, E. I. et al. Smooth pursuit eye movement, prepulse inhibition, and auditory paired stimuli processing endophenotypes across the schizophrenia-bipolar disorder psychosis dimension. **Schizophr Bull**, v. 40, n. 3, p. 642-52, May 2014. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599252> >.*

JACOB, C. et al. PPP2R2C as a candidate gene of a temperament and character trait-based endophenotype of ADHD. **Atten Defic Hyperact Disord**, v. 4, n. 3, p. 145-52, Sep 2012. ISSN 1866-6647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664926> >.*

JIANG, B.; KENNA, H. A.; RASGON, N. L. Genetic overlap between polycystic ovary syndrome and bipolar disorder: the endophenotype hypothesis. **Med Hypotheses**, v. 73, n. 6, p. 996-1004, Dec 2009. ISSN 1532-2777. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19556071> >.*

JOHANNESSEN, J. K. et al. Diagnostic specificity of neurophysiological endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophr Bull**, v. 39, n. 6, p. 1219-29, Nov 2013. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927673> >.*

JOHN, B., LEWIS, K. R., Chromosome variability and geographical distribution in insects: chromosome rather than gene variation provide the key to differences among populations. **Science**. v. 152, p. 711-21; 1966.

JUSELIUS, S. et al. Executive functioning in twins with bipolar I disorder and healthy co-twins. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 24, n. 6, p. 599-606, Sep 2009. ISSN 1873-5843. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661106> >.*

KALADJIAN, A. et al. [Schizophrenia and/or bipolar disorder: the neurocognitive endophenotypes]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S81-4, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279993> >.*

KALINICHEV, M.; DAWSON, L. A. Evidence for antimanic efficacy of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitors in a strain-specific model of acute mania. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 14, n. 8, p. 1051-67, Sep 2011. ISSN 1469-5111. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208504> >.*

KATHMANN, N. et al. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 4, p. 696-702, Apr 2003. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668358> >.*

KELSOE, J. R.; NICULESCU, A. B. Finding genes for bipolar disorder in the functional genomics era: from convergent functional genomics to phenomics and back. **CNS Spectr**, v. 7, n. 3, p. 215-6, 223-6, Mar 2002. ISSN 1092-8529. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15211285> >.*

KEENER, M. T.; PHILLIPS, M. L. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. **Curr Psychiatry Rep**, v. 9, n. 6, p. 512-20, Dec 2007. ISSN 1523-3812. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221633> >.*

KHADKA, S. et al. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. **Biol Psychiatry**, v. 74, n. 6, p. 458-66, Sep 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746539> >.*

KIESEPPA, T.; PARTONEN, T., HAUKKA, J., KAPRIO, J., LONNQVIST, J., High concordance of bipolar I disorder in nationwide sample of twins. **Am J Psychiatry**, v. 10, n. 161, p. 1814-21, Oct 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465978>>.*

KIM, P. et al. Neural correlates of cognitive flexibility in children at risk for bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 1, p. 22-30, Jan 2012. ISSN 1879-1379. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22024484> >.*

KIRSHENBAUM, G. S. et al. Decreased neuronal Na⁺, K⁺ -ATPase activity in Atp1a3 heterozygous mice increases susceptibility to depression-like endophenotypes by chronic variable stress. **Genes Brain Behav**, v. 10, n. 5, p. 542-50, Jul 2011. ISSN 1601-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418141> >.*

KOVACSICS, C. E.; GOTTESMAN, I. I.; GOULD, T. D. Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 49, p. 175-98, 2009. ISSN 0362-1642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18834309> >.*

KRUG, A. et al. Genetic variation in G72 correlates with brain activation in the right middle temporal gyrus in a verbal fluency task in healthy individuals. **Hum Brain Mapp**, v. 32, n. 1, p. 118-26, Jan 2011. ISSN 1097-0193. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336655> >.*

KULKARNI, S. et al. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 12, n. 6, p. 647-56, Sep 2010. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20868463> >.*

KUSWANTO, C. N. et al. GRIN2B gene and associated brain cortical white matter changes in bipolar disorder: a preliminary combined platform investigation. **Biomed Res Int**, v. 2013, p. 635131, 2013. ISSN 2314-6141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24490167> >.*

LAVOIE, J.; HÉBERT, M.; BEAULIEU, J. M. Glycogen Synthase Kinase-3 Overexpression Replicates Electroretinogram Anomalies of Offspring at High Genetic Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry**, Oct 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138923> >.*

LAW, P. C. et al. Dichoptic viewing methods for binocular rivalry research: prospects for large-scale clinical and genetic studies. **Twin Res Hum Genet**, v. 16, n. 6, p. 1033-78, Dec 2013. ISSN 1832-4274. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274165> >.*

LEBOYER, M. et al. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. **Biol Psychiatry**, v. 46, n. 12, p. 1703-6, Dec 1998. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10624553> >.*

LEBOYER, M.; HENRY, C. [Pathogenesis of bipolar disorders: genetic vulnerability and environmental factors]. **Rev Prat**, v. 55, n. 5, p. 487-92, Mar 2005. ISSN 0035-2640. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895950> >.*

LIN, P. I.; MITCHELL, B. D. Approaches for unraveling the joint genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophr Bull**, v. 34, n. 4, p. 791-7, Jul 2008. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502736> >.*

LINKE, J. et al. Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. **Am J Psychiatry**, v. 169, n. 3, p. 316-25, Mar 2012. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267184> >.*

LOMBARDO, L. E. et al. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder. **Bipolar Disord**, v. 14, n. 5, p. 565-70, Aug 2012. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22805501> >.*

LOWRY, E. R. et al. The GluK4 kainate receptor subunit regulates memory, mood, and excitotoxic neurodegeneration. **Neuroscience**, v. 235, p. 215-25, Apr 2013. ISSN 1873-7544. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357115> >.*

LENOX, R. H.; GOULD, T. D.; MANJI, H. K. Endophenotypes in bipolar disorder. **Am J Med Genet**, v. 114, n. 4, p. 391-406, May 2002. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992561> >.*

LENZENWEGER, M. F. Endophenotype, Intermediate phenotype, biomarker: definitions, concept comparisons, clarifications. **J. Depression and Depression**, v. 30, n. 3, p. 185-189, Jan 2013.

LEVINSON, D. F. The genetics of depression: a review. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 84-92, Jul 2006. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300747> >.*

M' BAILARA, K. et al. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 1, p. 63-9, Feb 2009. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133967> >.*

MACKINNON, D. F. et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 159, n. 1, p. 30-5, Jan 2002. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11772686> >.*

MACKINNON, D. F. Bipolar disorder as maladaptive arousal: a behavioral model and evidence. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1129, p. 185-9, 2008. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591479> >.*

MACQUEEN, G. M.; HAJEK, T.; ALDA, M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. **Mol Psychiatry**, v. 10, n. 9, p. 811-26, Sep 2005. ISSN 1359-4184. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970930> >.*

MAHON, K. et al. Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 3, p. 478-87, Mar 2006. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513870> >.*

MAHON, K. et al. Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 73, n. 2, p. 177-82, Jan 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036958> >.*

MAHON, K. et al. Dimensional endophenotypes in bipolar disorder: affective dysregulation and psychosis proneness. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 695-701, Nov 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993441> >.*

MANSOUR, H. A.; MONK, T. H.; NIMGAONKAR, V. L. Circadian genes and bipolar disorder. **Ann Med**, v. 37, n. 3, p. 196-205, 2005. ISSN 0785-3890. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019718> >.*

MARTIN, L. F. et al. Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 12, p. 1900-6, Dec 2007. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056246> >.*

MATHEWS, C. A.; REUS, V. I. Genetic linkage in bipolar disorder. **CNS Spectr**, v. 8, n. 12, p. 891-904, Dec 2003. ISSN 1092-8529. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978466> >.*

MATSUO, K. et al. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 412-20, Apr 2012. ISSN 1476-5578. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321565> >.*

MATTIS, S. et al. Neuropsychological factors differentiating treated children with pediatric bipolar disorder from those with attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 33, n. 1, p. 74-84, Jan 2011. ISSN 1744-411X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603740> >.*

MAZIADE, M.; PACCALET, T. A protective-compensatory model may reconcile the genetic and the developmental findings in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 144, n. 1-3, p. 9-15, Mar 2013. ISSN 1573-2509. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360726> >.*

MAZZOLA-POMIETTO, P. et al. [Are variations of structural neuro-anatomy promising endophenotype candidates in bipolar disorder?]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S75-80, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279992> >.*

MCDONALD, C. et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. **Arch Gen Psychiatry**, v. 61, n. 10, p. 974-84, Oct 2004. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466670> >.*

MCDONALD, C. et al. Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 3, p. 478-87, Mar 2006. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513870> >.*

MCKINNON, M. C.; CUSI, A. M.; MACQUEEN, G. M. Psychological factors that may confer risk for bipolar disorder. **Cogn Neuropsychiatry**, v. 18, n. 1-2, p. 115-28, 2013. ISSN 1464-0619. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22991963> >.*

MEDA, S. A. et al. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. **Biol Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 881-9, May 2012. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22401986> >.*

MEDA, S. A. et al. Multivariate analysis reveals genetic associations of the resting default mode network in psychotic bipolar disorder and schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 19, p. E2066-75, May 2014. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778245> >.*

MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D.R. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v.7, n. 10, p. 818-827, Oct 2006. DOI: 10.1038/nrn1993. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrn/journal/v7/n10/abs/nrn1993.html>>.*

MEYERS, O. I.; YOUNGSTROM, E. A. A Parent General Behavior Inventory subscale to measure sleep disturbance in pediatric bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 5, p. 840-3, May 2008. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384247> >.*

MILLER, S. M. et al. Genetic contribution to individual variation in binocular rivalry rate. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 6, p. 2664-8, Feb 2010. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133779> >.*

MILLER, S. M.; NGO, T. T.; VAN SWINDEREN, B. Attentional switching in humans and flies: rivalry in large and miniature brains. **Front Hum Neurosci**, v. 5, p. 188, 2011. ISSN 1662-5161. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22279432> >.*

MIYAKE, S.; TAJINDA, K.; MATSUMOTO, M. M. [Strategy of target validation from a novel risk factor of schizophrenia / bipolar disorder]. **Nihon Yakurigaku Zasshi**, v. 142, n. 6, p. 271-5, Dec 2013. ISSN 0015-5691. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24334924> >.*

MOLINA, J. L. El estudio de las redes personales: contribuciones, métodos y perspectivas. **Empiria**, v.10, p.71-106, Jul - Dic. 2005. Disponível em: < <http://seneca.uab.es/antropologia/jlm/>>.

MUHLEISEN, T.W. et al., [Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorders]. **Nature Commun**, v. 5, p.33-39. Aug 2013. DOI: 10.1038/ncomms4339, Disponível em: < www.nature.com/naturecommunications>.

MULA, M. et al. Clinical correlates of depersonalization symptoms in patients with bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 115, n. 1-2, p. 252-6, May 2009. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786726> >.*

MULA, M. et al. Distinguishing affective depersonalization from anhedonia in major depression and bipolar disorder. **Compr Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 187-92, 2010 Mar-Apr 2010. ISSN 1532-8384. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152301> >.*

MUR, M. et al. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. **J Clin Psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 1078-86, Jul 2007. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17685745> >.*

NANDA, P. et al. Local Gyrfication Index in Proband with Psychotic Disorders and Their First-Degree Relatives. **Biol Psychiatry**, Nov 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369266> >.*

NARAYANAN, B. et al. Resting State Electroencephalogram Oscillatory Abnormalities in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Patients and Their Relatives from the Bipolar and Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes Study. **Biol Psychiatry**, Dec 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439302> >.*

NEWMAN, M.E.J., (2010). *Networks: An Introduction*. Oxford, UK: Oxford University Press.

NERY, F. G.; MONKUL, E. S.; LAFER, B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 47, n. 12, p. 1124-35, Dec 2013. ISSN 1440-1614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864160> >.*

NIFOSÌ, F. et al. Reduced right posterior hippocampal volume in women with recurrent familial pure depressive disorder. **Psychiatry Res**, v. 184, n. 1, p. 23-8, Oct 2010. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817488> >.*

NOTO, M. N. et al. Recognition of bipolar disorder type I before the first manic episode: challenges and developments. **Expert Rev Neurother**, v. 13, n. 7, p. 795-806; quiz 807, Jul 2013. ISSN 1744-8360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23898851> >.*

O' DONNELL, K. C.; GOULD, T. D. The behavioral actions of lithium in rodent models: leads to develop novel therapeutics. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 31, n. 6, p. 932-62, 2007. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532044> >.*

OLSAVSKY, A. K. et al. Amygdala hyperactivation during face emotion processing in unaffected youth at risk for bipolar disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 51, n. 3, p. 294-303, Mar 2012. ISSN 1527-5418. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365465> >.*

ONITSUKA, T.; ORIBE, N.; KANBA, S. Neurophysiological findings in patients with bipolar disorder. **Suppl Clin Neurophysiol**, v. 62, p. 197-206, 2013. ISSN 1567-424X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053041> >.*

OSHER, Y.; BERSUDSKY, Y. Thought disorder in euthymic bipolar patients: a possible endophenotype of bipolar affective disorder? **J Nerv Ment Dis**, v. 195, n. 10, p. 857-60, Oct 2007. ISSN 0022-3018. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043527> >.*

OTTE, E.; ROUSSEAU, R. Social network analysis: a powerful strategy, also for the information sciences. **Journal of Information Science**, v. 28, n.6, p. 441-53, Apr 2002. Disponível em: <<http://jis-sagepub-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/content/28/6/441>>

O'TUATHAIGH, C. M. et al. Susceptibility genes for schizophrenia: mutant models, endophenotypes and psychobiology. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 12, p. 209-50, 2012. ISSN 1866-3370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367925> >.*

OZER, S.; AYHAN, Y.; ULUŞAHIN, A. [The utility of an endophenotype approach in overcoming the difficulties in bipolar and schizophrenia genetics]. **Turk Psikiyatri Derg**, v. 15, n. 2, p. 125-37, 2004. ISSN 1300-2163. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15208768> >.*

PALMER, A. A. et al. Identification of quantitative trait loci for prepulse inhibition in rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 165, n. 3, p. 270-9, Jan 2003. ISSN 0033-3158. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426667> >.*

PAN, L. et al. Functional neuroimaging studies of bipolar disorder: examining the wide clinical spectrum in the search for disease endophenotypes. **Int Rev Psychiatry**, v. 21, n. 4, p. 368-79, 2009. ISSN 1369-1627. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374150> >.*

PATTERSON, J. V. et al. An initial report of a new biological marker for bipolar disorder: P85 evoked brain potential. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 6, p. 596-609, Sep 2009. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689502> >.*

PAYLOR, R. et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 103, n. 20, p. 7729-34, May 2006. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16684884> >.*

PRASAD, K. M.; KESHAVAN, M. S. Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct "extended endophenotypes"? **Schizophr Bull**, v. 34, n. 4, p. 774-90, Jul 2008. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408230> >.*

PERRY, W. et al. A reverse-translational study of dysfunctional exploration in psychiatric disorders: from mice to men. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 10, p. 1072-80, Oct 2009. ISSN 1538-3636. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805697> >.*

PERUGI, G.; AKISKAL, H. S. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. **Psychiatr Clin North Am**, v. 25, n. 4, p. 713-37, Dec 2002. ISSN 0193-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12462857> >.*

PIES, R. Beyond reliability: biomarkers and validity in psychiatry. **Psychiatry (Edgmont)**, v. 5, n. 1, p. 48-52, Jan 2008. ISSN 1550-5952. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727304> >.*

PIETILÄINEN, O. P. et al. Association of AKT1 with verbal learning, verbal memory, and regional cortical gray matter density in twins. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 150B, n. 5, p. 683-92, Jul 2009. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19051289> >.*

PREGELJ, P. Gene environment interactions in bipolar disorder. **Psychiatr Danub**, v. 23 Suppl 1, p. S91-3, Sep 2011. ISSN 0353-5053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894111> >.*

QUINTIN, P. et al. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. **Biol Psychiatry**, v. 50, n. 3, p. 184-90, Aug 2001. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11513817> >.*

RAO, N. P. et al. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 1574-9, Aug 2008. ISSN 0278-5846. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18582524> >.*

RAUST, A. et al. Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. **Front Biosci (Elite Ed)**, v. 6, p. 89-103, 2014. ISSN 1945-0508. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389145> >.*

REILLY, J. L. et al. Elevated Antisaccade Error Rate as an Intermediate Phenotype for Psychosis Across Diagnostic Categories. **Schizophr Bull**, Sep 2013. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080895> >.*

REILLY, J. L.; SWEENEY, J. A. Generalized and specific neurocognitive deficits in psychotic disorders: utility for evaluating pharmacological treatment effects and as intermediate phenotypes for gene discovery. **Schizophr Bull**, v. 40, n. 3, p. 516-22, May 2014. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574307> >.*

RIPKE, S. et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. **Nat Genet**, v. 45, n. 10, p. 1150-9, Oct 2013. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974872> >.*

ROBERTS, G. et al. Reduced inferior frontal gyrus activation during response inhibition to emotional stimuli in youth at high risk of bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 55-61, Jul 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245750> >.*

ROCCA, C. C. et al. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 31, n. 2, p. 171-80, Jun 2009. ISSN 1516-4446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578691> >.*

RYBAKOWSKI, J. K. et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 60, n. 1, p. 70-6, Feb 2006. ISSN 1323-1316. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472361> >.*

RYBAKOWSKI, J. K. Response to Lithium in Bipolar Disorder: Clinical and Genetic Findings. **ACS Chem Neurosci**, Mar 2014. ISSN 1948-7193. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625017> >.*

ROSENFELD, M. et al. Perturbation in mitochondrial network dynamics and in complex I dependent cellular respiration in schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 69, n. 10, p. 980-8, May 2011. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397211> >.*

SAVITZ, J. B.; SOLMS, M.; RAMESAR, R. S. Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. **Neuromolecular Med**, v. 7, n. 4, p. 275-86, 2005. ISSN 1535-1084. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391385> >.*

SAVITZ, J. B.; RAMESAR, R. S. Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? **Bipolar Disord**, v. 8, n. 4, p. 322-37, Aug 2006. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879133> >.*

SAVITZ, J. et al. A linkage and family-based association analysis of a potential neurocognitive endophenotype of bipolar disorder. **Neuromolecular Med**, v. 9, n. 2, p. 101-16, 2007. ISSN 1535-1084. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627031> >.*

SAVITZ, J. et al. Genotype and childhood sexual trauma moderate neurocognitive performance: a possible role for brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E variants. **Biol Psychiatry**, v. 62, n. 5, p. 391-9, Sep 2007. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210134> >.*

SAVITZ, J. et al. Lateralization of hand skill in bipolar affective disorder. **Genes Brain Behav**, v. 6, n. 8, p. 698-705, Nov 2007b. ISSN 1601-1848. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309660> >.*

SAVITZ, J. B. et al. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. **Bipolar Disord**, v. 10, n. 4, p. 479-94, Jun 2008. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452444> >.*

SAVITZ, J.; VAN DER MERWE, L.; RAMESAR, R. Personality endophenotypes for bipolar affective disorder: a family-based genetic association analysis. **Genes Brain Behav**, v. 7, n. 8, p. 869-76, Nov 2008. ISSN 1601-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18826446> >.*

SAVITZ, J. et al. Catecholamine depletion in first-degree relatives of individuals with mood disorders: An [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. **Neuroimage Clin**, v. 2, p. 341-55, 2013. ISSN 2213-1582. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24179788> >.*

SCHENKEL, L. S. et al. Cognitive dysfunction is worse among pediatric patients with bipolar disorder Type I than Type II. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 53, n. 7, p. 775-81, Jul 2012. ISSN 1469-7610. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339488> >.*

SCHULZE, K. K. et al. P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. **Biol Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 121-8, Jul 2007. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123476> >.*

SCHULZE, K. K. et al. Auditory P300 in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives. **Bipolar Disord**, v. 10, n. 3, p. 377-86, May 2008. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18402626> >.*

SCHULZE, K. K. et al. Executive functioning in familial bipolar I disorder patients and their unaffected relatives. **Bipolar Disord**, v. 13, n. 2, p. 208-16, Mar 2011. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21443575> >.*

SEIDEL, E. M. et al. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 3, p. 382-8, Mar 2012. ISSN 1879-1379. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133461> >.*

SERRETTI, A.; MANDELLI, L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. **Mol Psychiatry**, v. 13, n. 8, p. 742-71, Aug 2008. ISSN 1476-5578. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332878> >.*

SHAIKH, M. et al. Effect of DISC1 on the P300 waveform in psychosis. **Schizophr Bull**, v. 39, n. 1, p. 161-7, Jan 2013. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878470> >.*

SINGH, M. K.; CHANG, K. D. Brain structural response in individuals at familial risk for bipolar disorder: a tale of two outcomes. **Biol Psychiatry**, v. 73, n. 2, p. 109-10, Jan 2013. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245951> >.*

SKUDLARSKI, P. et al. Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 8, p. 886-98, Aug 2013. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771210> >.*

SMOLLER, J. W.; FINN, C. T. Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder. **American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)** 123C:48-58, 2003.

SOBCZAK, S. et al. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. **Psychol Med**, v. 32, n. 3, p. 503-15, Apr 2002. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11989995> >.*

SOEIRA-DE-SOUZA, M. G. et al. SHORT COMMUNICATION: Apolipoprotein E genotype and cognition in bipolar disorder. **CNS Neurosci Ther**, v. 16, n. 5, p. 316-21, Oct 2010. ISSN 1755-5949. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406267> >.*

SOLÉ, B. et al. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. **Psychol Med**, v. 41, n. 9, p. 1791-803, Sep 2011. ISSN 1469-8978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21275085> >.*

SORONEN, P. et al. Association of a nonsynonymous variant of DAOA with visuospatial ability in a bipolar family sample. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 438-42, Sep 2008. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466879> >.*

SPONHEIM, S. R. et al. Fragile early visual percepts mark genetic liability specific to schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 39, n. 4, p. 839-47, Jul 2013. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446567> >.*

SPROOTEN, E. et al. White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 350-6, Aug 2011. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429475> >.*

SPROOTEN, E. et al. White matter integrity as an intermediate phenotype: exploratory genome-wide association analysis in individuals at high risk of bipolar disorder. **Psychiatry Res**, v. 206, n. 2-3, p. 223-31, Apr 2013. ISSN 1872-7123. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218918> >.*

SPROOTEN, E. et al. Reduced white matter integrity in sibling pairs discordant for bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 11, p. 1317-25, Nov 2013. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185242> >.*

STOYANOV, D. S. The endophenotype project and the validation theory: integration of neurobiology and psychiatry. **Folia Med (Plovdiv)**, v. 52, n. 1, p. 18-25, 2010 Jan-Mar 2010. ISSN 0204-8043. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380283> >.*

STRAKOWSKI, S. M. et al. Impulsivity across the course of bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 12, n. 3, p. 285-97, May 2010. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565435> >.*

SUMMERS, M. et al. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. **Psychol Med**, v. 36, n. 12, p. 1799-809, Dec 2006. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938147> >.*

SZÖKE, A. et al. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. **Psychiatry Res**, v. 144, n. 2-3, p. 131-8, Nov 2006. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011636> >.*

TABARÉS-SEISDEDOS, R. et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. **J Affect Disord**, v. 109, n. 3, p. 286-99, Aug 2008. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289698> >.*

TAYLOR, M. A. Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. **Am J Psychiatry**, v. 149, n. 1, p. 22-32, Jan 1992. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728181> >.*

TAKAO, K.; MIYAKAWA, T. Intrauterine environment-genome interaction and children's development (4): Brain-behavior phenotyping of genetically-engineered mice using a comprehensive behavioral test battery on research of neuropsychiatric disorders. **J Toxicol Sci**, v. 34 Suppl 2, p. SP293-305, 2009. ISSN 1880-3989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571483> >.*

TAKAO, K.; MIYAKAWA, T. [Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders]. **Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi**, v. 30, n. 3, p. 115-22, Jun 2010. ISSN 1340-2544. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20666142> >.*

THAKER, G. K. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. **Schizophr Bull**, v. 34, n. 4, p. 760-73, Jul 2008. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502737> >.*

THAKER, G. Psychosis endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophr Bull**, v. 34, n. 4, p. 720-1, Jul 2008. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503040> >.*

THERMENOS, H. W. et al. An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 153B, n. 1, p. 120-31, Jan 2010. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418510> >.*

THERMENOS, H. W. et al. A functional MRI study of working memory in adolescents and young adults at genetic risk for bipolar disorder: preliminary findings. **Bipolar Disord**, v. 13, n. 3, p. 272-86, May 2011. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676130> >.*

TRIVEDI, J. K. et al. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 62, n. 2, p. 190-6, Apr 2008. ISSN 1440-1819. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412842> >.*

UMBRICHT, D. et al. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? **Biol Psychiatry**, v. 53, n. 12, p. 1120-31, Jun 2003. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814863> >.*

VAN RHEENEN, T. E.; ROSSELL, S. L. Picture sequencing task performance indicates theory of mind deficit in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 3, p. 1132-4, Dec 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916306> >.*

VAN RHEENEN, T. E.; ROSSELL, S. L. An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 16, n. 3, p. 318-25, May 2014. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119238> >.*

VÁZQUEZ, G. H. et al. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. **J Affect Disord**, v. 108, n. 1-2, p. 25-32, May 2008. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006072> >.*

VENABLES, N. C.; BERNAT, E. M.; SPONHEIM, S. R. Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 35, n. 4, p. 826-39, Jul 2009. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381357> >.*

VIERCK, E. et al. Further evidence for slow binocular rivalry rate as a trait marker for bipolar disorder. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 371-9, Apr 2013. ISSN 1440-1614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341474> >.*

VINBERG, M. et al. Salivary cortisol in unaffected twins discordant for affective disorder. **Psychiatry Res**, v. 161, n. 3, p. 292-301, Dec 2008. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977033> >.*

VONK, R. et al. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder? **Biol Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 135-40, Jul 2007. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141745> >.*

WANG, J. C. et al. A genome-wide association study of alcohol-dependence symptom counts in extended pedigrees identifies C15orf53. **Mol Psychiatry**, v. 18, n. 11, p. 1218-24, Nov 2013. ISSN 1476-5578. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089632> >.*

WASSERMAN, S.; FAUST, K. *Social network analysis: methods and applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 857p.

WESSA, M. et al. The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. **Mol Psychiatry**, v. 15, n. 12, p. 1126-7, Dec 2010. ISSN 1476-5578. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351721> >.*

WHALLEY, H. C. et al. The neural basis of familial risk and temperamental variation in individuals at high risk of bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 343-9, Aug 2011. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601834> >.*

WOBROCK, T. et al. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. **World J Biol Psychiatry**, v. 10, n. 4 pt 2, p. 442-51, 2009. ISSN 1814-1412. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609418> >.*

YAMASUE, H.; SUGA, M.; KASAI, K. [Investigating endophenotype of endogenous psychotic disorders]. **Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi**, v. 27, n. 3, p. 85-90, Jun 2007. ISSN 1340-2544. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17633518> >.*

YEAP, S. et al. Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. **J Psychiatry Neurosci**, v. 34, n. 6, p. 459-64, Nov 2009. ISSN 1488-2434. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949722> >.*

YOON, I. S. et al. Altered IMPA2 gene expression and calcium homeostasis in bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 6, n. 6, p. 678-83, Nov 2001. ISSN 1359-4184. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673796> >.*

ZHOU, X. et al. Transcription factor SP4 is a susceptibility gene for bipolar disorder. **PLoS One**, v. 4, n. 4, p. e5196, 2009. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401786> >.*

ZILLES, D. et al. Differential working memory performance as support for the Kraepelinian dichotomy between schizophrenia and bipolar disorder? An experimental neuropsychological study using circuit-specific working memory tasks. **World J Biol Psychiatry**, v. 14, n. 4, p. 258-67, May 2013. ISSN 1814-1412. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745128> >.*

ZOBEL, A.; MAIER, W. [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. **Nervenarzt**, v. 75, n. 3, p. 205-14, Mar 2004. ISSN 0028-2804. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021921> >.*

* as referências bibliográficas, foram utilizadas na ARS (análise de rede social).

2. O modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor

Introdução

As diversas contribuições do modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor dizem respeito às combinações entre elementos clínicos, epidemiológicos, neurobiológicos que podem avaliar diferentes candidatos a serem endofenótipos, que justifiquem ou mesmo identifiquem a patologia.

Estabelecidas às situações de ser endofenótipo para um transtorno psiquiátrico, devem ser respeitadas para o transtorno bipolar do humor: (a) ser o endofenótipo hereditário (é a proporção de variância fenotípica atribuível à variância genética. Ela é medida numa escala de zero a um; zero indica nenhuma influência genética sobre o traço, enquanto uma pontuação de um indica que o traço é totalmente determinado por genes); (b) estar associada à doença, ou seja, o endofenótipo só existe se existir a patologia em graus diferentes; (c) deve ser o endofenótipo de estado independente, deve ser demonstrável em pacientes sem sintomas; (d) os endofenótipos devem ser mais frequentes em parentes afetados do que em familiares de pacientes, em comparação com a população em geral; (e) deve co-segregar com a doença dentro de uma mesma família, (membros da família que não preenchem critérios diagnósticos mostram comprometimento); (f) devem ser passíveis de replicação (Gershon e Goldin, 1986; Leboyer et al., 1998; Lenox et al., 2002; Gottesman e Gould, 2003).

A herdabilidade do transtorno bipolar do humor foi definida por pesquisas com um índice de 80-93%, e com relação aos déficits neuropsicológicos a herdabilidade alterada pela síndrome em sujeitos eutímicos, ou em fase de mania e/ou depressão é de (30-76%,) de acordo com Murray et al., 2009. A tendência de que os fenótipos para o transtorno bipolar do humor podem ocorrer em conjunto com as variações cognitivas tem estimulado a ideia de que os determinantes genéticos podem ser os mesmos, e compartilhados.

A investigação sobre a natureza dos déficits cognitivos no transtorno bipolar, e sua relação com os sintomas tem crescido rapidamente, e evidências de muitos estudos recentes mostram déficits de função na cognição no transtorno bipolar do humor. Ambos os pacientes em fases de depressão e mania da doença mostraram déficits de atenção, memória e função executiva (Malhi et al., 2007; Arts et al., 2008).

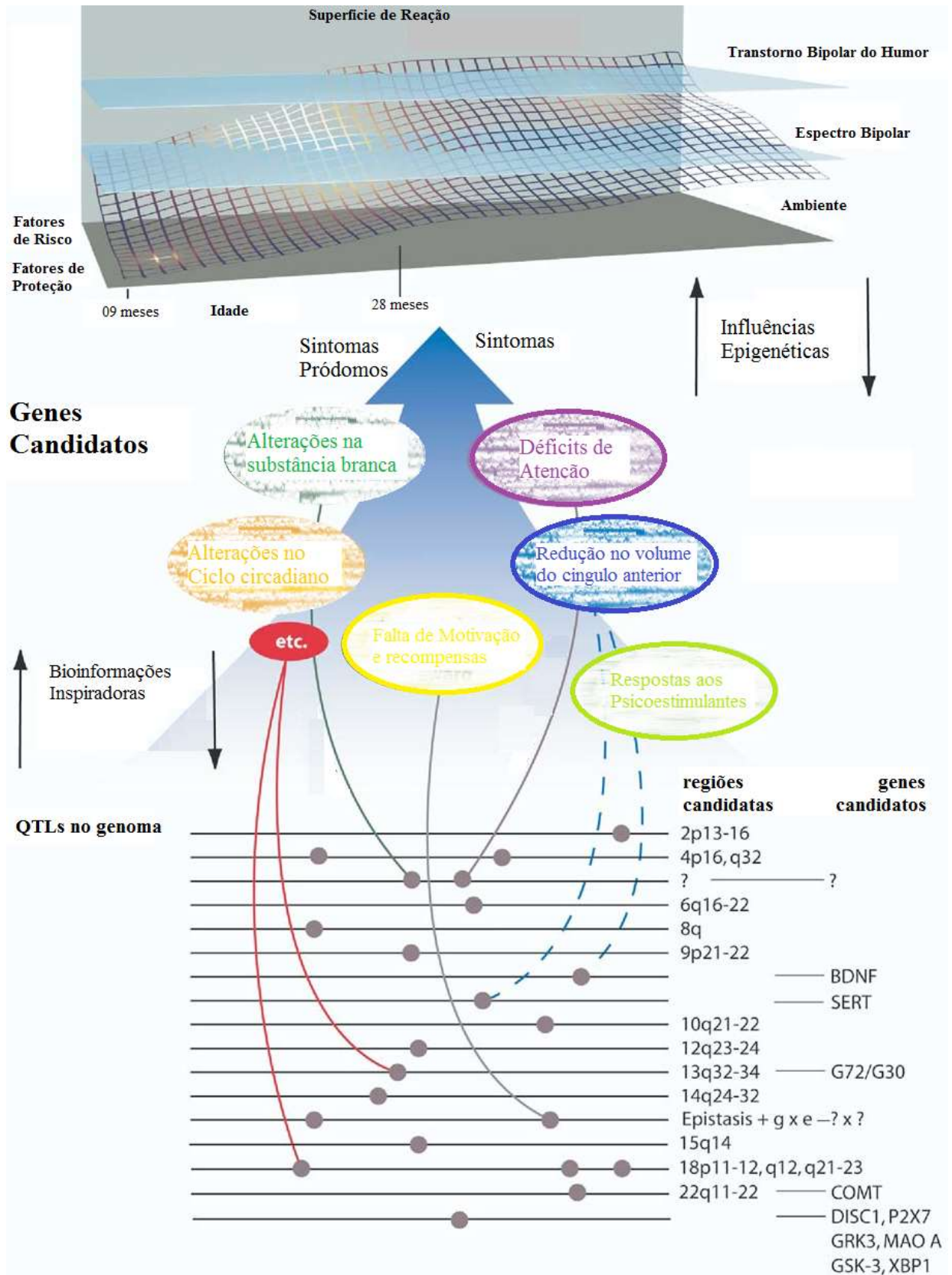


Figura 01. Modelo Heurístico de Endofenótipos para o Transtorno Bipolar do Humor (adaptado de Gotsman e Gould, 2003 e modificado em Hasler, 2006)

Outros estudos de neuroimagem com familiares e pacientes têm demonstrado anormalidades cerebrais, em pacientes bipolares, dentre elas a diminuição do tamanho do córtex pré-frontal (Glahn, et al., 2004; Hall et al., 2009). Nestler et al., 2002 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 Pezawas (2004).

A diminuição do volume do giro do cíngulo, especificamente, uma redução esquerda, tem sido associada aos transtornos unipolar e bipolar por ressonância magnética de imagem – IMR (Hirayasu et al. 1999). Estudos neuropatológicos em pós-morte em familiares de pessoas com transtorno bipolar revelaram redução das células da glia na massa cinzenta (Öngür et al, 1998).

Ainda temos alterações no conjunto de estruturas cerebrais (como lóbulo temporal medial, córtex temporal e córtex frontal) que estariam envolvidas 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 (McDonald et al., 2004).

Em artigo de revisão, Hasler et al. (2006) 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 *déficits* neuropsicológicos, a instabilidade dos ritmos circadianos, a modulação da motivação, dos circuitos de recompensa, dos distúrbios neuropatológicos e das respostas aos sintomas (Benes, 2007).

Por essa razão, no caso de transtornos mentais, faz-se necessário 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.

2.1. Neurociências do transtorno bipolar do humor

Quando se trata de endofenótipos nas neurociências pergunta-se como quantificar dados que dizem respeito ao funcionamento cerebral, anatomia e fisiologia do cérebro. A quantificação pode ser feita por meio de técnicas, uma vez que endofenótipos não são manifestações expressas, por exemplo, as variações estruturais do cérebro ou o nível de oxigenação do cérebro. Dentre as técnicas, a ressonância magnética funcional que por meio da imagem permite ver tais variações. Assim, encaixam-se na definição de endofenótipo, como características localizadas na rede da fisiológica, cujo impacto se manifesta como fenótipo intermediário (Bramon, 2014).

Assim as pesquisas sobre as imagens do cérebro são baseadas em várias técnicas, e as mais citadas na literatura segundo Kenner e Phillips (2007) são as de imagem não invasivas: a ressonância magnética (MRI), tensor de difusão da Ressonância Magnética. Cita-se ainda a tomografia por emissão de pósitrons (PET); e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT), ambas invasivas, e a magnetoencefalografia (MEG) As alterações anatômicas e morfológicas permitem distinguir diferentes tecidos (substância branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano). Portanto, a depender do método de análise escolhido define a natureza dos dados coletados. A análise volumétrica permite medir o volume total do cérebro e / ou ventrículos ou de áreas definidas, e específicas. Os novos estudos permitem por meio de análises morfométria chamado voxel (VBM). Essa análise permite explorar as variações sistemáticas de densidade/concentração, ou volume da substância: branca e cinzenta, assim como qualquer parte do cérebro, independentemente do volume de modificado, que poderia afetar certas regiões do cérebro. O VBM permite uma maior exploração das sub-regiões estruturais cérebro que são funcionalmente diferentes, mas ainda permanece difícil segregar regiões muito específicas como as do córtex pré-frontal. De forma detalhada e convencional, a VBM pode gerar medidas que envolvem espessura cortical, mas também a forma, o comprimento, e espessura dos sulcos e giros. Mazzola-Pomietto (2012).

Os parâmetros da Neurociência ao considerar o estudo das estruturas neuroanatomias concentram as pesquisas na medida dos volumes globais ou totais das estruturas. E indica-se que a herdabilidade para a estrutura cerebral passa a ser homogênea, e os volumes são uma média estimada para o volume intracraniano, total do cérebro, e das substâncias branca, e cinzenta, alguns autores apresentam um índice de 70% de transmissão (Atwood, 2004 e Baare, 2001).

Em pacientes com o transtorno bipolar do humor (TBH), análises feitas com imagens proporcionaram conclusões preliminares distinguiram áreas alteradas no sistema paralímbico anterior 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, (Frangou et al., 2005). Outra diferença específica encontrada em sujeitos afetados pelo TBH pode ser descrita por meio de ressonâncias, evidenciando perdas significativas de assimetria de direito-esquerda no núcleo caudado e na região frontal anterior direita. Investigam-se ainda modificações de estrutura no cerebelo, além da assimetria ventricular. E ainda possíveis alterações na amígdala, que constitui uma das várias pequenas estruturas profundas dentro do cérebro. Essas estruturas são implicadas em comportamentos e movimentos automáticos e são importantes na manutenção do ciclo sono-vigília (Öngür et al., 1998).

Os Ritmos circadianos

O sistema nervoso de pessoas com transtorno bipolar pode apresentar transformações específicas de erros reguladores do ciclo sono-vigília. E 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 que diminuem os níveis de atividade, as sensações de fome ou sede e sua satisfação. O relógio químico e biológico, que rege esses ritmos, situa-se em uma parte da glândula do hipotálamo chamada núcleo supraquiasmático, que, dentre outras coisas, regula a secreção de melatonina pela glândula pineal. Com efeito, esse hormônio controla o mecanismo de desligamento do próprio corpo e sua produção geralmente regride muito ao anoitecer. O núcleo supraquiasmático se baseia no padrão de luz-escuridão, ajustando-se lentamente no ritmo com as estações do ano. Por isso, é muito importante a exposição à luz (solar ou artificial) durante o dia. Um dado relevante na literatura é que pessoas com transtorno bipolar parecem ter mais dificuldade na regulação deste sistema (Benedetti et al., 2004).

Por ser ligada aos mecanismos de manutenção, mais primários e de sobrevivência, outra estrutura importante nos ritmos circadianos são os núcleos da Rafe, dentre outras que produzem o neurotransmissor serotonina. A 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 (Jones et al., 2005).

2.2. Dimensões psicológicas e neuropsicológicas

Neuropsicologia se caracteriza pela ciência que avalia e posiciona as relações entre a cognição e suas diferentes funções e processos com a estrutura cerebral (Lezak, 2004). Revisão sobre o assunto com vistas a diferenciar os processos cognitivos mais amplos e específicos indicam as alterações das funções cognitivas no TBH como marcador de endofenótipo.

As contribuições da Neuropsicologia ao modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor podem estar ligadas ao processo de avaliação, uma vez que a cognição provém bases empíricas e enfatiza os conceitos dos fenômenos clínicos. Por atender às especificações do modelo, pode ser considerado um estado independente, assim, os sujeitos em estado eutímico ou em uma das fases: mania e depressão apresentam desempenhos diferentes (Bora et al., 2006).

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 virtude de uma deterioração cognitiva, ou seja, como um processo neurodegenerativo (Kapczinski et al., 2009), e ainda se existiram entre os prejuízos variáveis comuns aos endofenótipos.

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 (Arts et al., 2008; Robinson et al., 2006; Frangou, 2005). Contudo, Bora et al., (2009) em meta análise 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 do TBH são atenção sustentada, memória verbal e as funções executivas (Bora et al., 2009). Estudo de Robinson et al., 2006 sugere 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 (Martínez-Arán et al., 2010).

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 (Kapczinski; Andreazza; Salvador, 2008). 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 (Goodwin e Jamison, 1990).

Resultados sobre o fator de inteligência geral de pacientes com TBH, pequenas alterações podem ser observadas dependendo do estado de humor (Robinson, 2006). Em fase maníaca, pesquisas relatam que indivíduos têm maior dificuldade no processamento de informação visuo-espacial e na fluência verbal (Arts et. al, 2008).

Segundo esses estudos, a presença de *déficits* neuropsicológicos alcança maior expressão durante os estados de mania ou mistos, do que nos estados de depressão bipolar, por serem considerados episódios mais graves.

Na mania há potencial claro para prejuízos, em razão do nível de desorganização do comportamento e à aceleração da atividade mental, especialmente na presença de sintomas psicóticos (Goodwin e Jamilson, 2010). Assim, pacientes em mania também podem apresentar maiores dificuldades para sustentar a atenção, reconhecer faces e codificar informações. Contudo, ainda há um reduzido número de estudos com pacientes maníacos, por se tratar de pacientes de difícil avaliação, em virtude das características dessa fase do transtorno (Kapczinski et al., 2009).

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 (Kapczinski et al., 2009).

Arts et al. (2008) afirmam que *déficits*, nas funções executivas, seriam um endofenótipo do TBH. 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 (Kapczinski et al., 2009).

No período de eutímia também são constatados prejuízos cognitivos na atenção sustentada (Zaballa et al., 2010); na memória declarativa (Martínés-Aaran et al., 2010); na memória verbal (Robinson, 2006); no reconhecimento de expressões faciais (Kapczinski et al., 2009) na capacidade para aprendizagem (Martínés-Aaran et al., 2002); em dificuldades na recuperação

(Kapczinski et al., 2009); e, na organização da informação (Frangou et. al., 2005). Quanto aos aspectos psicossociais, são poucos os estudos que definem se as variáveis clínicas e neuropsicológicas podem estar associadas a esses déficits na qualidade de vida e no funcionamento global (Lolich, et.al., 2012).

Os questionamentos são vários sobre a permanência dos déficits cognitivos durante o período de remissão dos sintomas ou eutímia, e se as características endofenotípicas seriam armazenadas nas células de memória (Vásquez et al., 2013) ou se os portadores poderiam ter um período de remissão funcional pré-mórbido nesse período (Pirkola et al., 2005).

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, as meta análises destacam-se as seguintes funções: fluência verbal, resolução de problemas, atenção dividida e planejamento. E diversificam quanto às ponderações, por meio dos seguintes contextos: efeitos iatrogênicos ou resultantes do uso de etanol; alterações funcionais temporárias associadas a episódios maníacos ou depressivos; alterações neurodegenerativas; lesões estruturais permanentes, decorrentes do neurodesenvolvimento; e alterações funcionais permanentes ou duradouras de redes neurais relacionadas ao afeto e à cognição.

Personalidade no transtorno bipolar do humor

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 fatores de personalidade podem estar associados ao TBH, e a variação na apresentação destes é observada em pacientes com labilidade de humor sendo marcadores endofenotípicos úteis na genética (Lara e Akiskal, 2006; Savitz et al., 2008). 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 (Savitz e Ramesar, 2006). Para esse modelo, a personalidade consiste na 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 (Cloninger et al., 1993; Greenwood et al., 2013).

O modelo psicobiológico de Cloninger (1993) quantifica as sete dimensões de temperamento e caráter: de busca de novidades (BN), esquivar-se aos danos (ED), dependência de recompensa (DR), persistência (P), autodirecionamento (AD), cooperação (C) e autotranscendência (AT). Cada um desses traços é dividido em fatores específicos, e estariam na relação estrutura-função ligados às áreas cerebrais e ao *locos* de cromossomos (Greenwood et al., 2013).

Os traços elevados nos escores de busca de novidade (BN) e dependência de gratificação estariam relacionados aos circuitos cerebrais de ativação do comportamento ligado ao neurotransmissor dopamina. O traço esquivar-se aos danos (ED) estaria ligado ao comportamento de inibição de respostas, frustração aos novos estímulos e envolveria os neurotransmissores glutamina e ácido γ aminobutírico. A diminuição dos escores na escala de dependência de recompensa (DR) pode ocorrer por uma dificuldade em manter o comportamento. A persistência (P) mostra a facilidade do sujeito em repetir comportamentos adaptativos. Todos os fatores descritos acima podem ser associados à impulsividade e mostram como os sujeitos referem-se a respostas emocionais automáticas. O restante do inventário refere-se a autoconceito e diferenças individuais e valores.

Essas dimensões de temperamento e caráter interagem e formam o indivíduo e a sua personalidade com certas interações, levando ao transtorno de humor (Harley et al., 2011; Loftus et al., 2008; Thompson et al., 1995).

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 (Cloninger et al., 1994; Keller et al., 2005a, 2005b).

Impulsividade

O modelo de impulsividade, e os seus transtornos tem sido relacionados á bipolaridade, e os motivos são muitos desde á natureza do fenômeno, afirmando que os portadores são impulsivos (McElroy et al, 2006). Outros propõem que seria uma comorbidade entre os transtornos de impulso e o transtorno bipolar do humor, e ainda anormalidades da neurotransmissão serotoninérgica segundo Perugi, (2010). Mas, todos caracterizam o impulso como nocivo, perigoso, ou feito por comportamentos prazerosos, com uma percepção prejudicada, e certa instabilidade afetiva. Os pacientes com comorbidades relativa ao transtorno de impulso não relatam diferenças entre os estados de depressão e mania com a sintomatologia impulsiva (McElroy et al., 2006).

O uso de instrumentos para aferir características da personalidade, como a impulsividade, é adaptado para diferentes culturas. A BIS-11 tem sido utilizada em diversas culturas para avaliar populações clínicas e não clínicas e em contextos clínicos e de pesquisa (Vasconcelos, Malloy-Diniz e Corrêa, 2012). Segundo Lombardo, 2012 parentes não afetados de pacientes com transtorno bipolar têm comprometimento em tarefas cognitivas pensado para envolver aspectos da impulsividade, particularmente inibição da resposta, que também se reflete em anormalidades compartilhadas entre pacientes com transtorno e seus familiares na função cerebral e conectividade funcional dentro das redes neurais envolvidos no controle inibitório.

A impulsividade constitui fenótipo complexo caracterizado por diferentes padrões cognitivos e comportamentais que levam a consequências disfuncionais imediatas e em médio/longo prazo. A impulsividade ocorre quando: (1) há mudanças no curso da ação sem que seja feito um julgamento consciente prévio; (2) ocorrem comportamentos impensados; (3) se manifesta tendência a agir com menor nível de planejamento em comparação a indivíduos com mesmo nível intelectual (Strakowski, 2010).

Habilidade Social

Autores definem a cognição social como o estudo dos conjuntos de operações mentais, que produzem as relações sociais e que provem da percepção, interpretação e geração de respostas antes da intenção, disposição e conduta dos outros (Fox et al, 1994). Conclui-se que a cognição social constitui conjunto de processos cognitivos implicados na autoimagem,

como pensamos nós mesmos e as outras pessoas em diversas situações interpessoais e intersociais (Penn, 1997).

A cognição social é definida por vários autores por ser complexo e vasto, englobando diferentes habilidades. Nas patologias ligadas à esquizofrenia e ao autismo, a percepção emocional, também chamada reconhecimento de emoções, reconhecimento de afetos ou percepção de afetos (que é a capacidade para se inferir informação emocional a partir das expressões emocionais, faciais, das inflexões vocais ou prosódia ou de uma combinação das duas), a percepção social (capacidade de extrair certas pistas do comportamento expresso num determinado contexto social; muito embora também se inclua nesta dimensão o conhecimento social, ou seja, a capacidade de se compreender as regras e as convenções sociais), a teoria da mente (capacidade para compreender que os outros têm diferentes estados mentais diferentes dos nossos e de fazer inferências relativas ao conteúdo desses estados mentais, em Marques-Teixeira et al., (2005).

Portanto, entre as habilidades citadas, as habilidades sociais passam a ser um conceito dado às diferentes classes de comportamentos sociais, que contribuem para a qualidade e a efetividade das interações que estabelece com as demais (Del Prette e Del Prette, 2001). Alguns artigos consideram que pessoas afetadas pelo transtorno bipolar do humor têm um pior desempenho nas capacidades de ajustamento social e profissional (Huxley e Baldessarini, 2007).

Estudos observaram a herdabilidade da cognição social em pacientes bipolares eufímicos, e uma das conclusões foi que o erro de magnitude do efeito estaria atribuído mais ao ambiente do que à patologia. E grande variabilidade entre pacientes e controles (Malhi et al., 2008 e Montag et al., 2008). Outros resultados encontraram um pequeno efeito, não na herdabilidade, mas sim na diferença entre os resultados de pacientes e controles, como Lee et al., 2013 ou a ausência de diferenças de controles e pacientes (Goldstein, Miklowitz e Mullen, 2006; Caletti et al., 2013).

Materias e Métodos

Delineamento

Realizamos estudo transversal, coorte de oito meses no primeiro momento avaliamos os pacientes com transtorno bipolar do humor, e depois os familiares, seguido pelos controles. A

população do estudo foi dividida em grupos, o primeiro grupo foi composto por 50 sujeitos diagnosticados como portadores de transtorno bipolar (tipo I, II e sem outra especificação) e recrutados no Ambulatório de Transtorno Bipolar – Unidade Bias Fortes – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. O recrutamento dos pacientes ocorreu em uma primeira fase, com o auxílio dos residentes de psiquiatria supervisionados por um tutor e coordenador do Núcleo de Transtorno Bipolar do Humor. E em seguida, os 168 sujeitos foram atendidos e apenas 50 foram selecionados por meio das anotações em prontuários, com as especificações que indicassem: “eutímia ou em remissão de sintomas” e submetidos à triagem com o Mini Plus. Confirmadas as hipóteses diagnósticas clínicas, de possível estabilidade ligada ao humor, os pacientes seguiram em avaliação.

Os 50 sujeitos do grupo controle foram selecionados no Hospital das Clínicas da UFMG, em comunidades locais e mediante os convites públicos e pessoais e em anúncios (página na internet do NTA – Núcleo de Transtorno Afetivo: <https://pt-facebook.com/NucleoDeTranstornosAfetivosHospitalDasClinicas>).

Primeira etapa (1º dia)

Os pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar do humor foram encaminhados para a avaliação neuropsicológica e entrevistados por meio de formulários semiestruturados para a confirmação do diagnóstico de transtorno bipolar do humor segundo os critérios do DSM – IV. Na sequência foi aplicado a Mini Plus 5.0 para a investigação dos sintomas psicopatológicos, com posterior classificação da presença de sintomas clínicos de depressão e mania segundo os critérios das escalas Beck (quatro escalas – BDI, BSI, BHS e BAI) e Young. No processo de triagem, foi colhido o histórico clínico e familiar por meio de três técnicas (anamnese, linha da vida e genograma).

Segunda etapa (2º dia)

Os pacientes eutímicos, ou em remissão de sintomas, foram selecionados para a segunda etapa, sendo e submetidos ao teste Matrizes Progressivas de Raven, exclusão de outros transtornos psiquiátricos, e classificação do nível de inteligência com três desvios-padrão abaixo da média. Por fim, foram aplicados testes computadorizados e cognitivos: *Continuous Performance Test* (CPT – II), com a finalidade de mensurar a atenção; *Wisconsin Card*

Sorting Test (WCST), com o objetivo mensurar a flexibilidade cognitiva, e o *Iowa Gambling Task* (IGT), de mensurar a tomada de decisão.

Terceira etapa (3º dia)

Os pacientes foram submetidos aos testes de memória visual (testes da figura de Rey), de memória e aprendizagem verbal (RAVLT), de escala de impulsividade de “Barrat” (BIS-11) e o de Inventário de Temperamento e Caráter (TCI).

Quarta etapa (4º dia)

Após a avaliação de personalidade, e no dia em que marcamos a devolutiva, aplicamos os questionários de cognição ou habilidade social, inventário de habilidade social (IHS), e avaliamos a quantidade e qualidade do sono, “Pittsburgh Sleep Quality Index” – Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI).

Quinta etapa (5º dia)

A avaliação neuropsicológica foi realizada, marcamos um dia em que os sujeitos receberam o laudo, e um profissional contratado pela pesquisadora retirou 0,5 ml do sangue destes. Os indivíduos que participaram do grupo de familiares de primeiro grau não acometidos pelo transtorno bipolar do humor, assim como o grupo controle, passaram por todas as etapas do processo, e os mesmos critérios para a exclusão e inclusão descritos abaixo. A exceção foi o diagnóstico para o transtorno bipolar do humor.

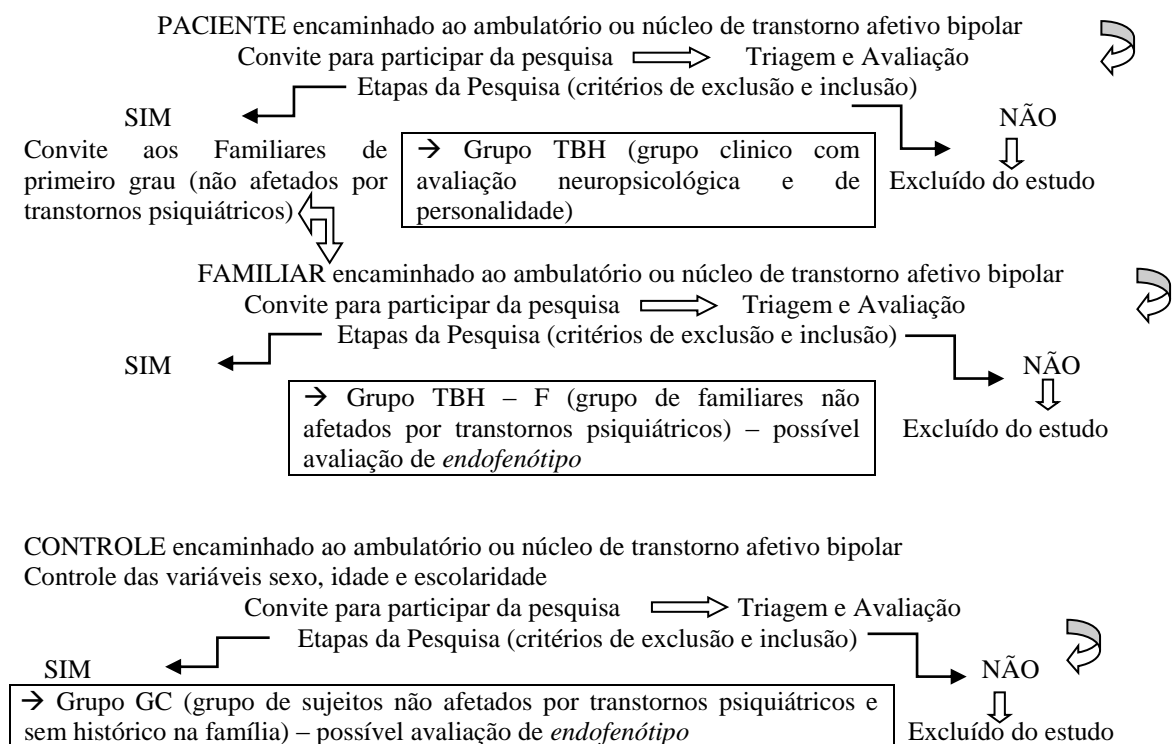


Figura 02. Fluxograma do delineamento por grupo do estudo

Todos os indivíduos inseridos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO), no primeiro dia da pesquisa, e foram informados sobre as condições da pesquisa. O desfecho do estudo se dá com a análise da relação entre variáveis neuropsicológicas e de personalidade como possíveis endofenótipos para o transtorno bipolar do humor.

Amostra

A amostra foi composta de 150 sujeitos, dos quais 50 sujeitos diagnosticados com transtorno bipolar do humor e 50 familiares de primeiro grau, não afetados. E o terceiro grupo foi composto por 50 sujeitos, que não apresentavam histórico de transtorno psiquiátrico na família ou diagnósticos psiquiátricos. Um dos critérios de inclusão foi ter idades entre 18 e 90 anos.

Critérios de inclusão (pacientes): pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar do humor feito por profissionais de saúde mental, por meio da ferramenta Mini Plus. No momento da Avaliação Psicológica e Neuropsicológica, os pacientes deveriam estar no estado

eutímico por um período mínimo de 20 dias; não submetidos à eletroconvulsoterapia nos seis meses que antecederam a avaliação; não possuíam diagnóstico para doenças neurológicas relacionadas ao abuso do álcool e outras drogas, como síndrome de Wernicke (deficiência da vitamina B1), psicose de Korsakoff, Acidente Vascular Cerebral e/ou alguma síndrome amnésica.

Critérios de inclusão (familiares): não apresentar diagnóstico de transtornos psiquiátricos descritos no DSM-IV ou de doenças neurológicas; apresentar pelo menos um parente de primeiro grau com diagnóstico de transtorno bipolar do humor. Consideraram-se também os critérios de inclusão descritos acima para os pacientes, com a ausência de diagnóstico de qualquer tipo de TBH de acordo com o DSM-IV.

Critérios de inclusão (controles): não apresentar diagnóstico de transtornos psiquiátricos descritos no DSM-IV ou de doenças neurológicas; não apresentar parentes de primeiro grau com diagnóstico de transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV. Consideraram-se, também, os critérios de inclusão descritos acima para os pacientes, com a ausência de diagnóstico de qualquer tipo de TBH de acordo com o DSM-IV. Os controles foram pareados com os pacientes quanto ao sexo, idade e escolaridade, por conveniência.

Procedimentos

a) Avaliação dos pacientes: os sujeitos foram submetidos, inicialmente, à entrevista de anamnese e à entrevista semiestruturada para avaliação de transtornos neuropsiquiátricos para identificação de transtornos do eixo I do DSM-IV (APA, 1994), a Mini-Plus 5.0 (, 2000). Os dados sócio-demográficos foram coletados por meio do critério Brasil – CCEB (IBGE/ABEP, 2010). A avaliação dos sinais e sintomas da depressão e mania como linha de base utilizou as Escalas “Beck” (BDI, BHS, BSI, BAI) e a Escala de Sintomas de Mania de Young. Para a avaliação da personalidade, impulsividade e habilidade social, utilizou-se, os instrumentos: Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger (versão em português, Fuentes et al., 2000), “Escala de Impulsividade de Barratt” – BIS 11 (Malloy-Diniz et al., 2010) e Inventário de Habilidades Sociais (Del Prette e Del Prette, 2001). Ainda avaliou-se o sono em qualidade e quantidade por meio do índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI). Para os testes psicométricos e escalas que compõem a avaliação neuropsicológica, utilizou-se: a avaliação

da inteligência geral pelo “Teste das Matrizes Progressivas de Raven” – Raven (Escala Geral; Raven, 2000); *Continuous Performance Test- CPT-II* (Conners, 2000); *Iowa Gambling Task- IGT* (Malloy-Diniz et al., 2007); *Wisconsin Card Sorting Test – Reduzido* (WCST – 64), (Heaton et al., 2005); Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey - RAVLT; (Salgado et al., 2011) e Teste da Figura Complexa de Rey – REY, (Oliveira e Rigoni, 2004). A pesquisa obteve a autorização do COEP – Comitê de ética e pesquisa da UFMG.

Instrumentos e Técnicas de Avaliação

Triagem e Dados Sócio-demográficos

Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini Plus) 5.0

O Mini-Plus 5.0 constitui roteiro de entrevista semiestruturada, que usa como medida os sintomas descritos pelo “Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria”, DSM-IV, em que cada um dos critérios diagnósticos do eixo I é avaliado a partir das respostas dos avaliados (versão brasileira 5.0; Amorim, 2000). A duração da aplicação foi de 15 minutos, e os módulos A, B, C, D e M foram os mais explorados. A entrevista foi feita na sua totalidade e serviu apenas como método de triagem.

Anamnese

Cada participante do estudo foi entrevistado com base em um roteiro estruturado envolvendo questões sobre a saúde geral, histórico de doença psiquiátrica, dados sócios demográficos (ex.: escolaridade, estado civil, profissão), genograma, linha da vida, e medicações em uso para a qualquer problema de saúde e especialmente para problemas psiquiátricos, por meio do seguinte questionário:

Questionário de Classificação Socioeconômica Brasil 2010 (IBGE/ABEP, 2010).

Com o objetivo de definir a quantidade dos bens de consumo e de bens duráveis presentes na residência do participante, fornece estimativa do nível socioeconômico. A classificação socioeconômica geral resultante desse critério fornece dados sobre o nível social, a escolaridade do chefe e inclui a família numa determinada classe, nos níveis: A1, A2, B1, B2, C1, C2, e D.

Avaliação Clínica e da Personalidade

Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI constitui uma escala de autoaplicação com 21 itens que avaliam a presença ou ausência de sintomas depressivos. Cada item possui uma pontuação que varia entre zero e três para refletir a gravidade dos sintomas. Versão traduzida e adaptada em português por Gorestein e Andrade (1998).

Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

O BAI é um inventário constituído de 21 itens de autoaplicação. Mensura o grau de ansiedade em um período de tempo determinado. Os sintomas são descritos e avaliados pelo participante por meio de sua frequência: raramente ou nunca (-0); leve (-1), moderado (-2) e grave (-3) pontos. A adaptação e validação para o contexto brasileiro foram realizadas por Cunha (2000).

Inventário de Ideação Suicida de Beck (BSI)

O BSI consiste em uma escala de autoaplicação com 21 itens que detectam a presença de ideação suicida, sendo qualquer pontuação indicativa da presença de ideias de cometer o suicídio, com o objetivo de avaliar um comportamento de risco presente e passado para o suicídio. Adaptação brasileira por Cunha (2000).

Escala de avaliação de mania de Young (YOUNG)

A escala de avaliação de mania (Young et al., 1978) diagnostica os sintomas centrais da mania descritos pelo DSM-IV TR: (a) humor e afetos elevados; (b) energia e atividade motora elevados; (c) interesse sexual; (d) sono; (e) irritabilidade; (f) velocidade e quantidade de fala; (g) linguagem (distúrbio do pensamento); (h) conteúdo do pensamento; (i) comportamento disruptivo agressivo; (j) aparência e (k) *insight*. Os itens são pontuados como escala ordinal e crescente em cinco níveis de gravidade, sete itens pontuados de zero a quatro, e quatro itens (irritabilidade, velocidade e quantidade de fala, conteúdo do pensamento, comportamento disruptivo agressivo) pontuados com valores de zero a oito. Tradução e adaptação para a população brasileira por Vilela e Loureiro (2000).

Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger (TCI)

O inventário de Temperamento e Caráter é uma escala de autopreenchimento, com afirmativas dicotômicas: certo ou errado. É constituída por 240 afirmativas, que padronizadas formam fatores e avaliam os traços de busca de novidades (BN), esquivar-se aos danos (ED), dependência de recompensa (DR), persistência (P), autodirecionamento (AD), cooperação (C) e autotranscendência (AT). Ao incluir o formulário completo, permitiu medir os fatores hereditários e ambientais (versão em português, Fuentes e cols., 2000).

“Escala de Impulsividade de Barratt” – BIS 11

Escala de autopreenchimento composta por 30 frases que abordam três componentes da impulsividade: impulsividade atencional, motora e por não de planejamento. O sujeito deve avaliar a frequência do comportamento descrito na frase em relação a seu dia a dia, classificando cada item de acordo com uma escala em que: 1 = raramente ou nunca, 2 = de vez em quando, 3 = frequentemente, 4 = quase sempre/sempre. A pontuação máxima da escala é de 120 pontos e a partir da análise dos resultados fornece os escores para três subtipos de impulsividade: por desatenção, motora e por falta de planejamento (Malloy-Diniz et al., 2010).

Inventário de Habilidade Social – IHS

Organizado para avaliar a forma como reagem, diante de situações interpessoais cotidianas. O respondente avalia com que frequência, em uma escala do tipo *likert*, com as seguintes variações (nunca ou raramente a sempre ou quase sempre). O inventário avalia, além da cognição social, cinco escores fatoriais de habilidade social. O enfrentamento e autoafirmação (fator 1) procura avaliar as habilidades de apresentar-se a outra pessoa, abordar para relação sexual, discordar de autoridade, discordar do grupo, cobrar dívida de amigo, declarar sentimento amoroso, lidar com críticas injustas, falar a público conhecido, devolver mercadoria defeituosa, manter conversa com desconhecidos e fazer pergunta a conhecidos. O segundo fator, autoafirmação na expressão de sentimento positivo (fator 2) mede as habilidades de elogiar familiares e outras pessoas, expressar sentimento positivo, agradecer elogios, defender outra pessoa em grupo e participar de conversação. O terceiro fator está ligado à conversação e desenvoltura social (fator 3) afere como o sujeito mantém ou encerra conversações em contato face a face, como encerra conversas ao telefone, como aborda autoridades, como reage a elogios, pede favores aos colegas e recusa pedidos abusivos. O

quarto fator, autoexposição à desconhecidos e à situações novas (fator 4) testa a capacidade de se expor em público, fazer apresentações ou palestras para plateias, pedir favores ou fazer perguntas a desconhecidos. O último fator, autocontrole da agressividade (fator 5) julga a competência de lidar com críticas, seja dos pais e amigos, bem como lidar com chacotas ou brincadeiras ofensivas e cumprimentar desconhecidos por impulsividade (Del Prette e Del Prette, 2001).

Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – PSQI

Conhecido por ser um índice de medida de qualidade de sono, “*Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*”, o questionário é composto por dez questões (Buysse et al., 1989). As quatro primeiras questões são abertas, e evidenciam a hora de acordar, tempo de acordar, hora de deitar e tempo para adormecer. Em relação às cinco questões, há um espaço para registro de comentários do entrevistado, caso haja necessidade. A análise fatorial do PSQI é composta de sete elementos, pontuados em escala tipo *likert*, variando de zero a três pontos. A soma da pontuação máxima desse instrumento é de 21 pontos, os escores superiores a cinco pontos são indicativos de qualidade ruim no padrão de sono. A avaliação específica dos componentes do PSQI ocorre da seguinte forma: o primeiro se refere à qualidade subjetiva do sono, ou seja, a percepção individual a respeito da qualidade do sono; o segundo demonstra a latência do sono, correspondente ao tempo necessário para iniciar o sono; o terceiro avalia a duração do sono, ou seja, quanto tempo permanece dormindo; o quarto indica a eficiência habitual do sono, obtido por meio da relação entre o número de horas dormidas e o número de horas em permanência no leito, não necessariamente dormindo; o quinto remete se aos distúrbios do sono, ou seja, a presença de situações que comprometem as horas de sono; o sexto componente analisa o uso de medicação para dormir; o sétimo é inerente à sonolência diurna e aos distúrbios durante o dia, referindo-se às alterações na disposição e entusiasmo para a execução das atividades rotineiras (Bertolazi et al., 2006).

Testes Neuropsicológicos

“Teste das Matrizes Progressivas de Raven”

O teste das Matrizes Progressivas de Raven (Escala Geral; RAVEN, 2000) foi utilizado com o objetivo de identificar e excluir sujeitos com coeficiente de inteligência acima ou abaixo de três desvios-padrão em relação à média, ou seja, percentis abaixo de 15 pontos. O

teste das Matrizes Progressivas de Raven consiste em um conjunto de cinco séries, com 12 provas cada. As provas de cada série estão dispostas em ordem crescente de dificuldade. Em cada prova, há um mosaico em que falta um pedaço ou há uma série de formas geométricas em que falta um elemento para completar de maneira lógica a sequência de tais formas. Cabe ao sujeito escolher, entre as várias opções (6 a 8 figuras na parte inferior de cada prova), um elemento que complete o mosaico ou a sequência de figuras.

“*Continuous Performance Test*” – CPT-II

CPT é um teste que mensura o tempo de resposta ao estímulo, que, no modelo neuropsicológico, pode significar a função atencional em suas medidas: seletiva e sustentada. Inferir dados sobre o controle inibitório e impulsividade motora. A versão aplicada foi computadorizada e consiste em expor o sujeito uma sequência de letras, existe um espaço de tempo entre a apresentação do estímulo (letras) e a tela preta. O objetivo do sujeito submetido ao teste é apertar “barra de espaço” — *backspace* toda vez que estímulos são apresentados, e inibir a resposta fisiológica de apertar, quando a letra X ocorrer. Os erros por omissão (*CPT-Omissão*) ocorrem quando o sujeito pressiona a barra ao ver as outras letras, sendo indicativo de impulsividade motora. Nos erros por comissão (*CPT-Comissão*), o sujeito não pressiona a barra ao ver as outras letras, um indicativo de impulsividade por falta de atenção. *Hit-RT* (tempo de reação) identifica a média do tempo de reação das respostas corretas, sendo considerada uma medida de velocidade de processamento. O erro padrão da média das velocidades (*CPT-HitRT-Erro Padrão*) refere-se à consistência do tempo de reação ao longo da tarefa (Conners, 2000). Adaptado por Fuentes et al., pg. 197, (2008).

Wisconsin Card Sorting Test - WCST

O WCST é um teste neuropsicológico que mede flexibilidade cognitiva, perseveração e planejamento mental (função executiva). Inicialmente, são apresentadas ao sujeito 64 cartas (teste reduzido), em que a escolha da carta é feita uma a uma dentre quatro cartas-alvo. Para isso, o sujeito deverá escolher um determinado critério de categorização (cor, forma ou quantidade) e formar categorias de respostas. Por meio do *feedback* de acerto ou erro dado pelo aplicador, o participante então deverá organizar as cartas da pilha de acordo com as quatro iniciais. No entanto, durante a administração, as regras mudam e o sujeito deverá discriminá-las, modificando sua estratégia (Fuentes et al., pg. 197, 2008); (Heaton, et. al, 2005). Versão adaptada para o contexto brasileiro por Cunha et al., (2000).

Iowa Gambling Task–IGT

Iowa Gambling Task é uma tarefa neuropsicológica utilizada para avaliar o processo de tomada de decisões e impulsividade de planejamento. A aplicação consiste em apresentar ao sujeito quatro cartas na tela do computador, em que a escolha de cada uma delas implica um ganho simbólico de diferentes quantidades de dinheiro, podendo ocasionalmente, ocorrer perda. Assim, algumas cartas são mais vantajosas que outras, uma vez que algumas delas emitem maior quantidade de reforço imediato, associado à maior perda futura. O objetivo da pessoa que realiza a tarefa é de ganhar simbolicamente a maior quantidade de dinheiro possível (Bechara et al., 1994). Adaptado para versão brasileira por Malloy-Diniz et al. (2007).

Teste da Figura Complexa de Rey – REY

O teste da figura complexa de Rey avalia a habilidade visuo construtiva e a memória visual de curto prazo. Foi utilizado para avaliar a evocação imediata do conteúdo visual. O participante copia uma figura complexa com 18 grafo-elementos e, após três minutos, é solicitado a evocar o conteúdo visual por meio de um desenho. O seu objetivo é verificar de que modo apreende os dados perceptivos que lhe são apresentados e o que foi conservado espontaneamente pela memória, pela pontuação bruta dos grafo-elementos corretos presente na figura evocada (Rey, 1999). Adaptado para a versão brasileira por Oliveira e Rigoni (2010).

Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey – RAVLT

O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey consiste em uma tarefa de repetição de listas diferentes de palavras. E avalia a memória auditiva verbal e a aprendizagem, bem como elementos subjacentes interferência, retenção e memória de reconhecimento (Salgado, 2011). Adaptado para versão brasileira por Malloy-Diniz et al. (2007).

Análise dos Dados

Foi realizada uma estatística descritiva com o objetivo de caracterizar e obter dados exploratórios, bem como reproduzir os dados de uma amostra em termos das variáveis sociodemográficas, variáveis clínicas, de personalidade e variáveis neuropsicológicas. As

variáveis contínuas são descritas em termos de média e desvio-padrão. As variáveis categóricas são apresentadas (frequência e porcentagem). Os dados foram divididos por grupos (GTBH – grupo de pacientes com transtorno bipolar do humor, GTBH-F – grupo de familiares de primeiro grau de pacientes com transtorno bipolar do humor, e GC – grupo controle pareado com GTBH por sexo, idade e escolaridade).

Para a comparação entre os grupos, foram calculadas medidas de normalidade, homogeneidade, e significância. O teste *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição dos escores das medidas clínicas, de personalidade e neuropsicológicas. O teste de *Levene* foi utilizado na avaliação da homogeneidade das variâncias. A escolha dos métodos de comparação entre os grupos (estatística paramétrica e não paramétrica) é dependente desses resultados. A magnitude de efeito nas comparações entre os grupos será realizada a partir do coeficiente *d* de Cohen. O teste do qui-quadrado (ou o teste exato de *Fischer*, quando apropriado) será utilizado nas comparações envolvendo variáveis categóricas.

As técnicas para avaliar a interação entre variáveis nas comparações entre os grupos como análise univariada e análise de regressão multivariada marginal foram realizadas podendo ser adotadas técnicas substitutivas não paramétricas (com a mesma finalidade) de acordo com os resultados nas análises iniciais do tipo de distribuição e da homogeneidade dos resultados. A homogeneidade entre os grupos será testada com análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas. Na ANOVA utilizou-se a técnica de um fator (*one-way*), com a finalidade de permitir comparações não planejadas. Sempre que identificar diferenças entre os três grupos, delimitaremos com o teste *post hoc* o desempenho dos grupos. Em algumas das variáveis ocorreram perdas-*missings*, por isso, usamos a não homogeneidade da variância e o teste robusto de igualdade de variâncias, garantindo a equidade para dados não paramétricos. E para tamanhos amostrais diferentes, a técnica de *Games-Howell* foi aplicada, com a significância adotada de 0,05.

Para comparação entre as variáveis neuropsicológicas e de personalidade foi realizada a análise de regressão linear univariada, considerando as medidas cognitivas e de personalidade como variáveis independentes ou de saída, e as outras medidas como variáveis dependentes ou explicativas.

Para realizar a associação entre as variáveis e descobrir quais medidas (sócio demográficas, clínicas, neuropsicológicas e de personalidade) podem interferir dentro cada grupo (mediação entre grupos), optamos pelo modelo de regressão marginal, que estima

dentro de cada grupo o quanto aquela variável é influenciada pela correlação de pertencer ao mesmo ambiente, no caso dos grupos (GTBH – pacientes e GTBH – F familiares).

Os modelos marginais, conhecidos também por método GEE (*Generalized Equations Estimating*) (Liang e Zeger, 1986), podem ser considerados uma extensão de Modelos Lineares Generalizados (McCullagh e Nelder, 1989), que nesse estudo permitirá incorporar a correlação esperada entre os indivíduos de uma mesma família. As Regressões Marginais, por sua facilidade na interpretação e ausência de suposições distribucionais, têm sido preferidas como extensão dos Modelos Lineares Generalizados para dados dependentes (Fitzmaurice, Laird e Ware, 2011).

Considerando Y_{ij} a variável resposta de interesse para o j -ésimo indivíduo da i -ésima família e X_{ij} matriz de variáveis explicativas, pode-se descrever o Modelo Marginal proposto por Liang e Zeger (1986) por meio das especificações das estruturas da média, da variância e da correlação. Para os modelos ajustados nesse trabalho, foi considerada uma função de ligação identidade, uma função de variância constante e uma estrutura de correlação de simetria composta.

Com o intuito de selecionar as variáveis X_{ij} significativas para prever a ocorrência ou não de endofenótipos ligados aos Fatores de Personalidade e às variáveis do perfil neuropsicológico, utilizamos o método Stepwise (Efroymson, 1960). O método *Stepwise*, um dos mais utilizados para seleção de variáveis no contexto de análise de regressão, pode ser definido como mescla dos métodos *backward* e *forward*. O método *forward* foi realizado por meio das regressões univariadas ao nível de significância de 25%. Sobre as variáveis selecionadas pelo critério *forward*, foi empregado o critério *backward*, que é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior valor p , sendo esse procedimento repetido até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método *backward*, foi adotado um nível de 5% de significância. As regressões finais após o procedimento *backward* e *forward* foram denominadas como Regressão Marginal *Stepwise*.

Para as análises descritivas e inferenciais, foram utilizados o Pacote estatístico R versão 3.0.1 e os pacotes [require (car/Rcmdr/stats/regressmarg)], e o Pacote Estatístico IBM-SPSS versão 22.

Resultados

Características Sócio-demográficas da amostra

Foram estudados 150 sujeitos distribuídos em três grupos: 50 pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar do humor, 50 familiares de primeiro grau dos pacientes e 50 sujeitos saudáveis, pareados por sexo, idade e escolaridade.

A tabela 01 apresenta os dados sociodemográficos que não apresentaram diferenças significativas entre as variáveis nos três grupos (portadores de TBH e seus familiares de 1º grau e o respectivo grupo controle).

O teste *Shapiro-Wilk* foi utilizado para as variáveis dependentes (sexo, anos de educação, nível sócioeconômico) e constatada a distribuição não paramétrica dos dados, por isso utilizou o qui-quadrado. Ao comparar os grupos quanto sexo, a amostra foi composta em sua maioria por mulheres (37, 41, 37), portanto existe diferença entre homens e mulher nos três grupos.

Tabela 01. Características Sócio-demográficas dos grupos

Características	GTBH (n= 50)	GTBH – F (n= 50)	GC (n= 50)	Estatísticas	
Sexo	Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)	χ^2	p-valor
Feminino	37 (32,2)	41 (35,7)	37 (32,2)	1,193	0,551 ^(a, d)
Masculino	13 (37,1)	09 (25,7)	13 (37,1)		
Anos de educação	Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)	Fisher	p-valor
1º Grau Incompleto	06 (12)	07 (14)	06 (12)	0,170	0,567 ^(c,d)
1º Grau Completo	02 (04)	03 (06)	02 (04)		
2º Grau Incompleto	00	00	00		
2º Grau Completo	23 (46)	16 (32)	23 (46)		
3º Grau Incompleto	05 (10)	07 (14)	05 (10)		
3º Grau Completo	12 (24)	15 (30)	12 (24)		
Pós Graduação	02 (04)	02 (04)	02 (4)		
Nível Socioeconômico	Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)		
Classe A1	01 (02)	01 (02)	0	0,317	0,771 ^(c,d)
Classe A2	05 (10)	05 (10)	06 (12)		
Classe B1	08 (16)	06 (12)	10 (20)		
Classe B2	19 (38)	18 (36)	19 (38)		
Classe C1	12 (24)	13 (26)	08 (16)		
Classe C2	03 (06)	03 (6)	06 (12)		
Classe D	02 (04)	00	01 (02)		
Idade	Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)		
Média (\pm desvio padrão)	44,08 (13,68)	43,92 (17,79)	44,12 (12,82)	F _{2,149} = 0,835 p = 0,758 ^(d)	
Faixa	18-71	18-88	19-69		

(a) 0 células [0,0%] tem frequências esperadas menores que 5.

(b) A frequência esperada mínima na célula é 25%.

(c) 13 células apresentam valores esperados menores do que 5.

(d) Desconsiderando a hipótese nula e usando o erro padrão assintótico.

Em relação à escolaridade, a maior parte da amostra nos três grupos é formada por pessoas que possuem o segundo grau completo (ensino médio ou técnico). E não existem diferenças significativas entre os grupos, nas frequências nas classes (1º grau – completo ou incompleto/ 2º grau completo ou incompleto/ 3º grau completo ou incompleto e pós-graduação).

Tendo como parâmetro o critério Brasil (ABEP/IBGE, 2010), as classes socioeconômicas descritas não apresentam diferenças estatísticas significativas entre as frequências observadas e as esperadas para cada uma das classes. A maior parte dos participantes dos três grupos é proveniente das classes B2 e C1.

As estatísticas descritivas mostram que a média das idades entre os grupos permaneceu quase constante. A análise de variância para um fator mostrou que qualquer diferença entre os grupos no que se refere à idade é improvável de ter ocorrido por erro de amostragem, considerando que não existem diferenças significativas entre e dentro dos grupos para a variável idade. $F_{(2,149)} = 0,835$ e $p = 0,758$, não sendo observadas diferenças significativas entre a média das idades em anos.

A amostra foi constituída em sua maioria por mulheres (76%), com o segundo grau completo (41,33%), pertencentes à classe sócioeconômica B2 (37,33%) cuja idade média global é de 44 anos, considerando o intervalo de confiança de 95% para média populacional, podemos afirmar que a média amostral está entre 41,65 e 43,46 anos.

O grupo de familiares é composto por quinze mães (30%), seguido por quatorze filhas (28%), treze irmãs (26%), seis filhos (12%), um irmão e um pai cada um deles representado a fração de 2% na amostra. Não houve comparação entre os grupos dessa medida, uma vez que ela apenas classifica o grupo de familiares segundo os graus de parentesco com os pacientes diagnosticados com transtorno bipolar.

As estatísticas inferenciais demonstram que a hipótese nula é predominante em relação ao sexo, educação, nível socioeconômico e idade. Ou seja, entre os grupos, não existe diferença estatisticamente significativa, assumindo que não ocorre em virtude de erro amostral.

As estatísticas descritivas (tabela 02) mostram que os sujeitos do grupo GTBH apresentam maiores pontuações médias em todas as escalas Beck, e ainda na escala de Mania de Young quando comparados aos grupos de familiares e controle. A análise de variância de um fator mostrou que qualquer diferença entre as condições é improvável ter ocorrido apenas por erro de amostragem, considerando que a hipótese nula seja verdadeira. Ao comparar os grupos de pacientes, familiares de primeiro grau e controle utilizando a ANOVA ($F_{2,149} = 48,572$; $F_{2,149} =$

48,929, $F_{2,149} = 37,892$, $F_{2,149} = 19,620$ e $F_{2,149} = 26,875$), respectivamente o valor-p foi de 0,000, sendo um resultado significativo entre os grupos para as escalas Beck e Young.

Tabela 02. Mediana, média e desvio-padrão das escalas de sintomas de TBH dos grupos

Variável de desfecho	GTBH (n= 50)		GTBH – F (n= 50)		GC (n= 50)		ANOVA entre grupos
	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média± DP	Mediana	Média± DP	
BDI	25,50	24,8± 13,22	07,00	09,06 ± 06,11	06,00	07,14 ±06,11	$F_{2,149} = 48,57^*$ $p = 0,000$
BHS	09,50	09,98 ± 5,95	03,00	03,54 ±02,95	02,00	02,61 ±02,05	$F_{2,149} = 48,92^*$ $p = 0,000$
BSI	07,00	09,86 ± 9,87	00,00	00,74 ± 03,55	00,00	00,46 ±01,76	$F_{2,149} = 37,89^*$ $p = 0,000$
BAI	20,50	21,30±14,13	05,00	08,70 ± 01,24	06,00	09,72 ±10,11	$F_{2,149} = 19,62^*$ $p=0,000$
YOUNG	04,00	04,60 ± 4,30	02,50	03,14 ± 03,46	00,00	00,02± 00,14	$F_{2,149} = 26,87^*$ $p = 0,000$

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

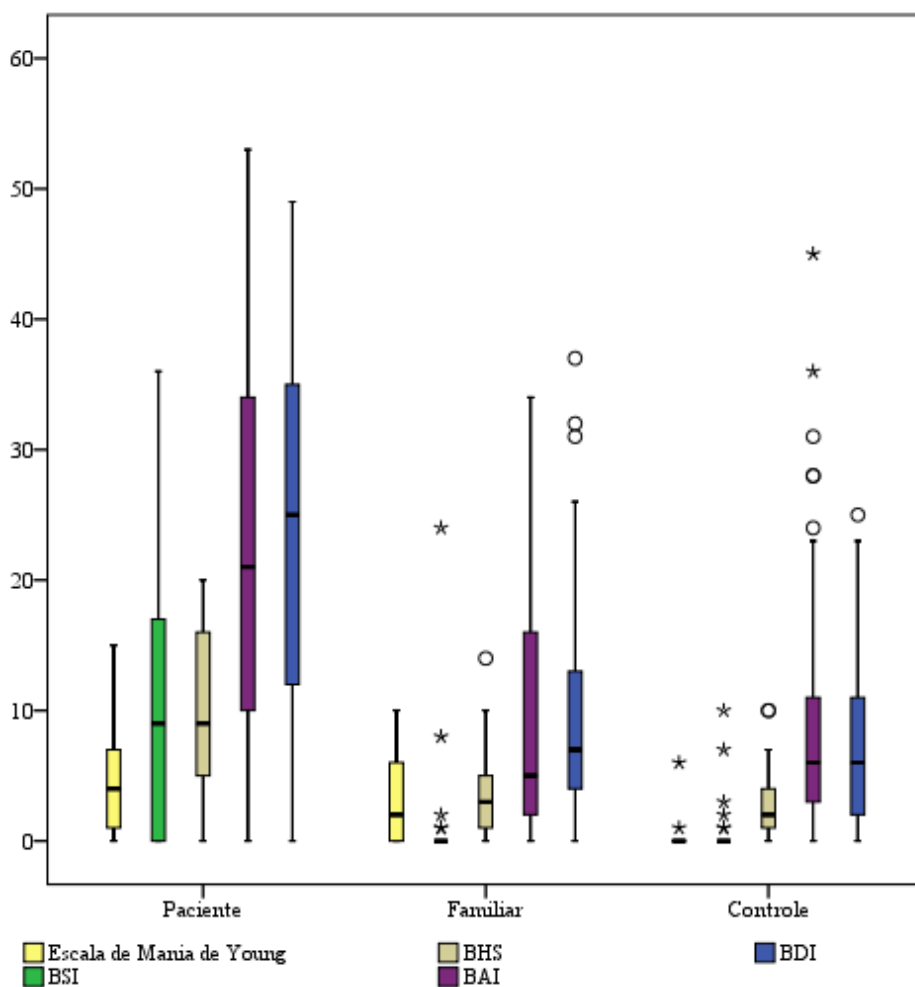


Gráfico 01. Distribuição das médias por grupo, nas escalas de Beck e YOUNG

O gráfico 01 expressa as médias e as diferenças entre os grupos. Todos os valores foram calculados pela somatória total dos itens, conforme indica os padrões de aferição das escalas psicométricas. Compilamos os valores por grupo para representar as estatísticas da depressão e da mania, na época da avaliação. Os símbolos da “estrela” representam os casos, que existem no grupo, mas não se aplicam estatisticamente à média, ou seja, não têm representação. O símbolo do “círculo” foi padronizado nos gráficos de caixa e indicam os “*outliers*”, valores que compõe a média por isso expresso. Estes não foram retirados no cálculo da ANOVA, mas não simulam a média.

Não existem nos grupos de controles e de familiares os sintomas de ideação suicida (BSI), tampouco há, no grupo de controles, qualquer indicação de sintomas de mania. No grupo de familiares, permanecem alguns sintomas de mania, contudo não cumprem o ponto de corte da Escala de Mania de Young. Existem, nos três grupos, sintomas de desesperança, ansiedade e depressão.

Assim, os maiores escores em média por grupo se encontram no grupo de pacientes, o que corrobora com a patologia, uma vez que as Escalas de Mania de Young e as Escalas Beck (BSI, BHS, BAI e BDI) aferem a sintomatologia dos estados no transtorno bipolar do humor. Sintomas de depressão apresentam maiores escores, embora durante o período de avaliação, todos os 50 pacientes estivessem eutímicos. Contudo, no diagnóstico específico realizado pela Mini Plus 5.0, encontramos uma distribuição amostral das seguintes categorias diagnósticas, realizada por profissionais treinados: transtorno bipolar tipo I (33; 66%); tipo II (16; 32%) e SOE – sem outras especificações (1; 2%). Portanto, na avaliação dos sintomas de mania, o ponto de corte é de 11 pontos, no grupo verificamos que o critério é obedecido no conceito probabilístico por grupo. Quanto aos sintomas de depressão, a média amostral se encontra na seguinte classificação no intervalo de 19 a 29 pontos, verifica-se depressão de moderada a grave. Contudo, os autores assumem um desvio-padrão que se verifica na amostra, de em torno de 9,8 pontos para pacientes com transtornos afetivos em remissão de sintomas (Gorestein e Andrade, 2007). E ainda, autores admitiram no uso da versão em português para uso clínico, a validade discriminante, em que diferenças significativas de escore foram obtidas em diferentes amostras de pacientes ansiosos, deprimidos todos clinicamente diagnosticados. Portanto, só consideram deprimidos os que possuem intervalo de sintomatologia grave (intervalo de 30 a 63 pontos).

Portanto, ao nos referirmos a esses valores, observamos a prevalência do diagnóstico clínico na literatura psiquiátrica, pode-se afirmar que os pacientes estavam em eutímia. Mas,

com sintomas preponderantes de depressão (dados coletados da avaliação clínica em prontuário médico). A partir dos resultados da ANOVA, a comparação das médias dos escores das dimensões do TCI mostraram diferenças significativas entre os três grupos nas dimensões BN, ED, AD, e C (tabela 03).

As comparações par a par mostraram que portadores de transtorno bipolar do humor (GTBH), em relação aos seus familiares de primeiro grau (GTBH – F), e sujeitos saudáveis (GC) apresentam escores significativamente mais altos em BN - busca por novidades ($F_{2,141}=14,479$ e $p = 0,000$) e ED-esquiva aos danos ($F_{2,141}=10,260$ e $p = 0,000$). E significativamente mais baixos em AD – autodirecionamento ($F_{2,141}=22,391$ e $p = 0,000$) e C – cooperação ($F_{2,141}=6,465$ e $p=0,002$). Os fatores DR – dependência de recompensa, P – persistência e AT-auto transcendência não apontaram diferenças significativas entre os grupos em relação às médias.

Tabela 03. Composição das médias, desvio-padrão e entre os grupos, pacientes (GTBH), Familiares (GTBH-F) e controles (GC) no TCI por fatores

Fatores do TCI	GTBH (n= 48) ⁽¹⁾		GTBH –F (n= 49) ⁽¹⁾		GC (n= 47) ⁽¹⁾		ANOVA entre grupos ⁽²⁾	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
BN	22,92	0,873	17,27	0,794	18,06	0,741	$F_{2,141}=14,47^*$	$p = 0,000$
ED	21,75	1,009	15,98	0,950	16,79	0,971	$F_{2,141}=10,26^*$	$p = 0,000$
DR	14,52	0,628	14,33	0,687	14,79	0,557	$F_{1,141}=0,135^a$	$p = 0,874$
P	04,31	0,325	04,78	0,250	4,83	0,269	$F_{2,141}=1,008^a$	$p = 0,368$
AD	20,31	1,137	30,14	1,231	29,87	1,178	$F_{2,141}=22,39^*$	$p=0,000$
C	27,29	0,780	29,98	0,877	31,53	0,860	$F_{2,141}=6,465^*$	$p=0,002$
AT	17,63	0,875	15,59	0,900	17,53	0,804	$F_{2,141}=1,792^a$	$p=0,170$

(1) Número de dados perdidos por grupo, GTBH (2), GTBH-F (1), e GC (3), não obedecida a homoscedacidade

(2) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

(a) Por não ter a média diferente entre os grupos GTBH, GTBH-F e GC, calcularam-se o *post-hoc* de Games-Howell e ainda sim as variáveis (DR – dependência de recompensa, P – persistência e AT- auto transcendência) não apontaram diferenças significativas.

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

No gráfico 02, indicamos por fatores do Inventário de Temperamento e Carácter (TCI), aqueles que apresentaram diferenças significativas por grupos. E foram eles as variáveis BN (busca por novidades), ED (esquiva á danos), AD (autodirecionamento) e C (cooperação).

Ao analisarmos o gráfico, percebe-se o escore mais alto em BD, para o grupo de pacientes e o mais baixo para o grupo controle, demonstrando que os pacientes com transtorno bipolar do humor apresentam “constante busca por novidades”. Em relação aos escores em esquivas a danos, observa-se o mesmo comportamento do traço esquiva aos danos, escores nos pacientes maior do que familiar e controle, concluindo-se que os portadores de TBH têm dificuldade maior de se esquivar dos danos. No fator autodirecionamento, os controles e familiares

informam comportamentos muito parecidos. Contudo, referente aos pacientes, existe dificuldade de manter padrões de comportamentos, que se direcionem a sua vida, por isso, um baixo desempenho no fator autodirecionamento. O fator cooperação representa a habilidade de cooperar, em situações adversas. E a pontuação do grupo de paciente ocorre com desempenho menor.

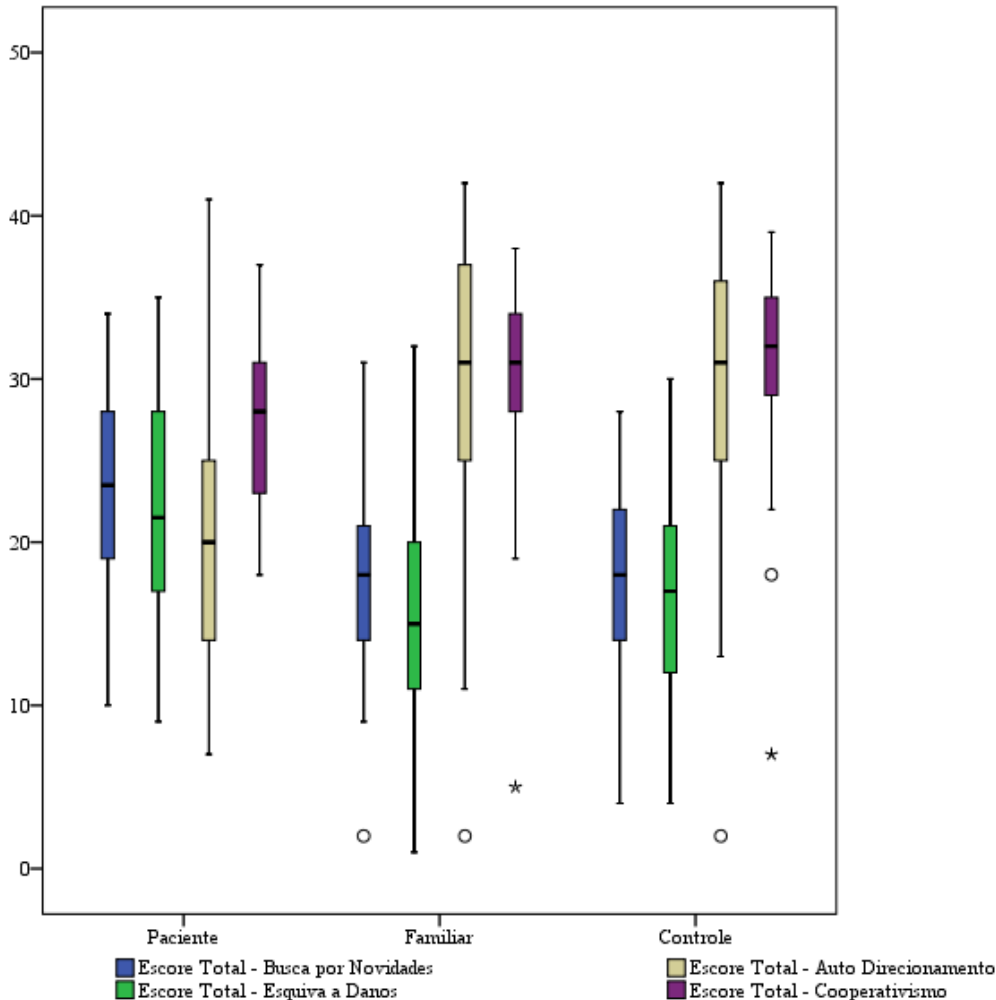


Gráfico 02. Distribuição das médias por grupo, no Inventário de Temperamento e Caráter – TCI

Com o objetivo de melhor explorar tais resultados, fizemos os testes *post-hoc* entre os grupos cujas médias apresentaram diferenças significativas (tabela 04).

Quando se refere à existência do modelo de endofenótipo, os requisitos de estado independente são mantidos, pois os grupos apresentam diferenças significativas e tais diferenças revelam pior desempenho do grupo de acometidos pelo transtorno psiquiátrico, seguido pelos “pródomos” (familiares) e por último os controles.

Verifica-se que, embora a diferença entre as médias dos grupos para o fator BN – busca por novidade pareça ser pequena, essa apresenta significância estatística entre o grupo de

pacientes e os demais grupos. O interessante é notar que entre o grupo controle e o grupo de familiares não há diferenças significativas. Com os valores-p apresentados na tabela, verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos de familiares e controles em relação ao grupo de pacientes com TBH (tabela 04).

Tabela 04. Composição das médias para o fator busca por novidades (BN) e teste “t” como ANOVA – One way por grupo

Fator de desfecho	GTBH (n= 50)				GTBH – F(n= 50)				GC (n= 50)			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
BN – busca por novidades	22,92	0,873	48	02	17,27	0,794	49	01	18,06	0,741	47	03
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F GC												
COMPARAÇÃO	Df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _{2,141}		p – valor ⁽¹⁾				
Grupo	2	900,800		450,400		14,47*		2,21x10 ⁻⁶				
Resíduos	141	4 386, 026		31,107								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas - o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC						GTBH – F					
GTBH – F	1,000						----					
GTBH	7,0x10 ⁻⁵						9,3x10 ⁻⁶					

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

A tabela 05 confirma que os pacientes com transtorno bipolar do humor apresentam em média escores maiores do que os de grupos de familiares de primeiro grau e controle no fator esquivia aos danos.

Tabela 05. Composição das médias para o fator Esquivia aos danos (ED), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Fator de desfecho	GTBH (n= 50)				GTBH – F (n= 50)				GC (n= 50)			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
EA – esquivia aos danos	21,75	1,009	48	02	15,98	0,950	49	01	16,79	0,971	47	03
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÃO	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _{2,141}		p – valor ⁽¹⁾				
Grupo	2	940,148		470,074		10,26*		0,0006				
Resíduos	141	6459,852		45,815								
POST HOC GAMES-HOWELL= comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC						GTBH – F					
GTBH – F	1,0000						--					
GTBH	0,0036						0,017					

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

E, ainda, as diferenças são significativas GTBH x GC ($p=0,0036$ e $p <0,001$); GTBH x GTBH – F ($p=0,017$ e $p <0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos de familiares de primeiro grau de pacientes com transtorno bipolar do humor e o controle (tabela 05).

Tabela 06. Composição das médias para o fator auto-direcionamento (AD), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Fator de desfecho	GTBH (n= 50)				GTBH – F(n= 50)				GC (n= 50)			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
AD – auto direcionamento	20,31	1,137	48	02	30,14	1,231	49	01	29,87	1,178	47	03
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÃO	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F_{2,141}	p-valor⁽¹⁾					
Grupo	2	3 011, 342		1 505,671		22,39**	3,6x10 ⁻⁹					
Resíduos	141	9 481,547		67,245								
POST HOC GAMES-HOWELL= comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÃO	Valores do p											
S	GC				GTBH – F							
GTBH – F	1,000				--							
GTBH	1,7x10 ⁻⁷				9,7x10 ⁻⁸							

(1)ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

*A diferença média é significativa no nível de 0,001

Um estudo das médias entre os grupos evidencia que o grupo de familiares possui maior média (30,14), seguido pelo grupo controle (29,87) e que a diferença com o grupo de pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar do humor, que é maior entre o grupo de familiares, do que com o controle ($p = 9,7x10^{-8}$ e $p <0,001$) e ($p = 1,7x10^{-7}$ e $p <0,001$).

A tabela 07 apresenta os resultados finais (p-valores) para o fator cooperativismo do modelo da ANOVA. Na mesma tabela, são apresentadas as probabilidades para os testes de comparações múltiplas de médias entre os grupos de familiares, pacientes com TBH e controle, em seguida aplicado ao teste *post hoc* de Bonferroni. A variável cooperativismo revelou diferenças significativas entre os grupos estabelecidos, com maior média de escore para o grupo de sujeito saudáveis, ou seja, o controle. A única diferença entre grupos é estabelecida pela relação entre o cooperativismo do grupo controle – GC com o grupo de pacientes com transtorno bipolar do humor – GTBH. Portanto, os demais parâmetros para a C (total) – Cooperativismo não apresentam diferenças significativas.

Tabela 07. Composição das médias para o fator cooperativismo (C), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Fator de desfecho	GTBH (n= 50)				GTBH – F (n= 50)				GC (n= 50)			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
C Cooperativismo	27,29	0,780	50	00	29,98	0,877	50	00	31,53	0,860	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÃO	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F_{2,141}		p – valor⁽¹⁾				
Grupo	2	438,228		219,114				6,465* 0,00235				
Resíduos	141	4778,598		33,891								
POST HOC BONFERRONI = comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	0,6968											
GTBH	0,0019											

* A diferença média é significativa no nível de 0,05

Portanto, os dados revelam que o temperamento medido por respostas automáticas emocionais em comportamentos que geram busca por novidades (BN) e esquia aos danos (ED) é que são alterados de forma aumentada no transtorno bipolar em relação aos seus familiares e aos sujeitos controles, enquanto, os autoconceitos indicam o quanto os sujeitos acometidos com o transtorno bipolar do humor nos traços autodirecionamento (AD) e cooperativismo (C) apresentam os resultados diminuídos.

Tabela 08. Mediana, média e desvio-padrão de linha de base da escala de Impulsividade de Barrat –BIS, por grupos

Variáveis de desfecho	GTBH (n= 50) ⁽¹⁾		GTBH – F (n= 48) ⁽¹⁾		GC (n= 50) ⁽¹⁾		ANOVA ⁽²⁾	
	Mediana	Média±DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ±DP	F _(2,148)	p
BIS atenção	20,00	19,94± 4,55	16,00	16,16 ± 5,11	17,00	7,14 ±4,32	7,93*	0,001
BIS – motora	24,50	24,66± 5,07	18,50	19,75 ±4,24	20,00	20,60±4,95	14,50*	0,000
BIS – não planejar	29,00	30,14± 5,39	24,00	24,83 ± 4,80	28,00	26,82±5,12	13,26*	0,000
BIS total	76,00	74,74±11,8	61,00	61,42±10,77	64,00	65,02±1,92	17,56*	0,000

(1) Número de dados perdidos por grupo, GTBH (0), GTBH-F (2), e GC (0), não obedecida a homocedacidade

(2) ANOVA, estatística de Welch (pois, a homogeneidade não foi determinada no teste F)

* A diferença média é significativa no nível de 0,05

A avaliação dos quesitos de normalidade e a homogeneidade da BIS-11, mostra que os valores são normais, porém não homogêneos. Por essa razão utilizou-se ANOVA de Welch, e *post hoc* corrigido o valor F, a fim de garantir os pressupostos da ANOVA (tabela 08).

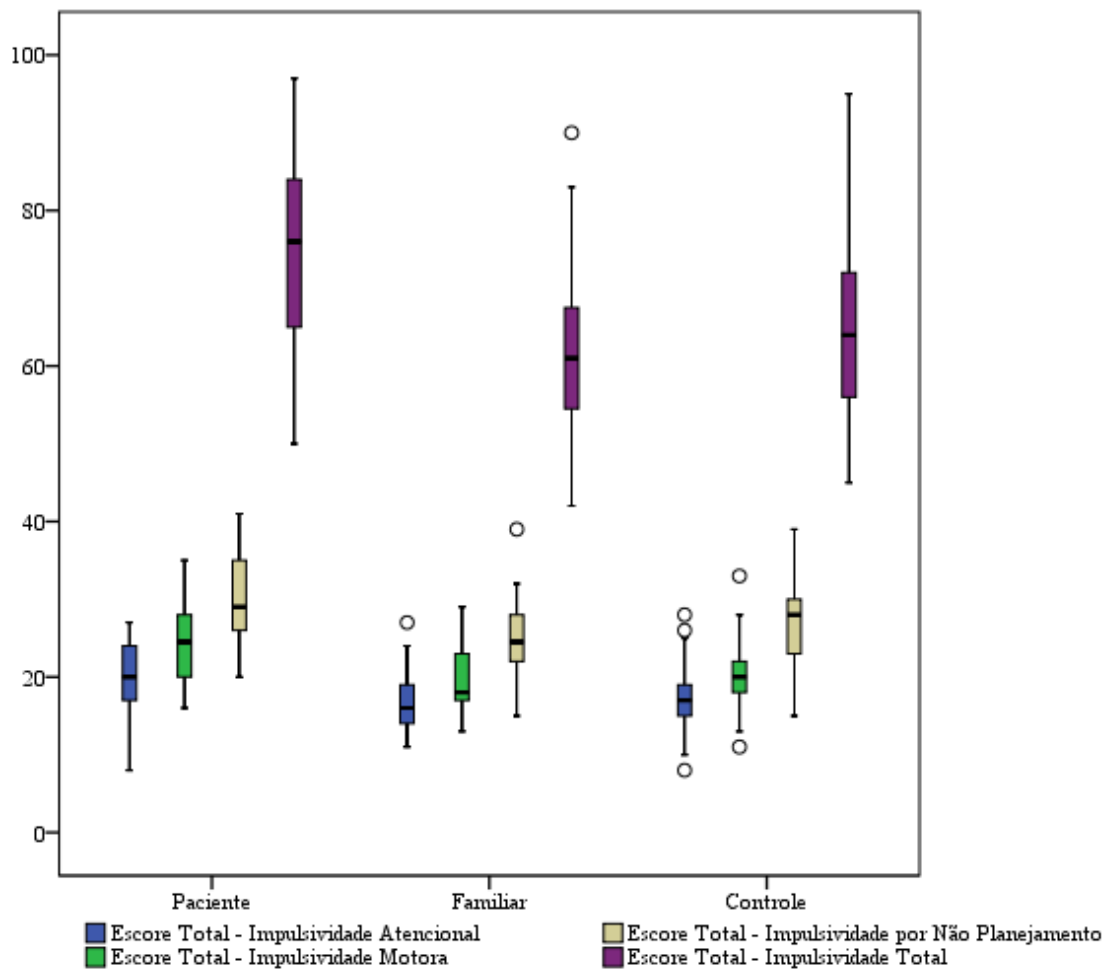


Gráfico 03. Distribuição das médias por grupo, na Escala de Impulsividade de "Barrat" – BIS 11

O gráfico 03 sinaliza que o pior desempenho por grupos é sempre o do grupo portador do transtorno bipolar do humor. O que continua a reforçar a ideia de que a patologia gera ou é composta pela impulsividade.

A variável que apresenta o pior desempenho por fatores é a impulsividade atencional, explícita pela não capacidade de inibir respostas ou informações composta ainda pela a memória de trabalho e atenção. Em termos de baixo desempenho, seguem os fatores de impulsividades motora e por não planejamento, que indicam no modelo de "Barrat", a dificuldade de inibir respostas prepotentes e postergar gratificações, o indivíduo tende a orientar seu comportamento com base no presente e recompensas imediatas em detrimento das consequências futuras, todos esses dados refletem que chamamos de controle inibitório. Na tabela 09, podemos verificar que a diferença encontra-se entre os grupos. No que diz respeito à Escala de Impulsividade de Barrat – BIS, a comparação das médias dos escores entre os três grupos mostrou diferenças estatisticamente significativas na BIS total e nas três subescalas (atenção, motora e planejamento) (tabela 08).

Tabela 09. Composição das médias para BIS (total) e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável desfecho	de GTBH (n= 50) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 48) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
BIS (total)	74,74	11,892	50	00	61,42	10,778	48	02	65,02	11,927	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _(2,148)	p – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	4 685		2 342,515		17,567*	4,45x10 ⁻⁸					
Resíduos	148	24045,297		133,519								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC			GTBH – F								
GTBH – F	0,6			--								
GTBH	2,4x10 ⁻⁵ ^(a)			1,0x10 ⁻⁷ ^(b)								

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

(a) Significativamente diferente do grupo de TBH (GTBH) no *post hoc* de Games-Howell

(b) Significativamente diferente do grupo de familiares (GTBH-F) afetados no *post hoc* de Games-Howell

As comparações par a par mostraram que portadores de transtorno bipolar do humor apresentam médias de escores significativamente mais altas do que o grupo de familiares de primeiro grau e que controles saudáveis na BIS total e nas subescalas motora, atenção e planejamento ($p < 0,001$; para todas as comparações).

O último instrumento de medida de personalidade avalia a habilidade social, que compõe construto maior conhecido como habilidade social.

Tabela 10. Mediana, média e desvio-padrão de linha de base do Inventário de Habilidade Social - IHS, por grupos

Variáveis de Desfecho	GTBH (n= 44) ⁽¹⁾		GTBH – F (n= 44) ⁽¹⁾		GC (n= 48) ⁽¹⁾		ANOVA ⁽²⁾	
	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	F _(14,136)	p
Fator 01	8,17	8,49 ± 3,36	7,78	7,60 ± 3,80	7,88	8,22 ± 3,17	0,68	0,505
Fator 02	8,62	8,18 ± 2,53	8,65	8,08 ± 2,27	9,62	9,38 ± 1,71	6,14*	0,003
Fator 03	6,79	6,49 ± 2,16	7,06	6,96 ± 1,92	7,36	7,33 ± 1,72	2,09	0,130
Fator 04	3,06	2,82 ± 1,37	3,51	3,21 ± 1,41	3,28	3,12 ± 1,59	0,91	0,406
Fator 05	0,53	0,48 ± 0,69	1,15	0,98 ± 0,73	1,19	1,24 ± 0,64	15,02*	0,000
IHS total	52,50	52,68±15,45	55,00	49,79±17,59	56,00	56,56±13,99	2,16	0,121

(1) Número de dados perdidos por grupo, GTBH (6), GTBH-F (6), e GC (2), não obedecida a homocedacidade

(2) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

Os valores fatoriais são observados na tabela 10, assim como o somatório dos escores para os pontos brutos. Como o teste (Inventário de Habilidades Sociais), foi padronizado para a população brasileira, e sua amostra de composição tem algumas médias com valores (sexo, idade e escolaridade) próximos aos nossos, população heterogênea, usamos os dados para a

correção dos escores ponderados do teste. A fim de dispensarmos a Análise Fatorial. Os fatores têm alta validade externa, interna e ecológica.

Os fatores (01, 03 e 04), respectivamente: enfrentamento e autoafirmação, conversação e desenvoltura social, e autoexposição a desconhecidos e às situações novas não apresentaram diferenças de desempenho entre os grupos, que justificasse uma diferença média significativa. Já os fatores (02 e 05) autoafirmação na expressão de sentimento positivo e autocontrole da agressividade como componentes da habilidade social mostram diferenças significativas entre os grupos, de acordo com a tabela 10.

Percebemos, no fator 02, que os sujeitos com transtorno bipolar do humor têm um bom repertório de habilidades sociais, ainda que abaixo da mediana da amostra de composição (percentil 25). A média ponderada no fator indica que os familiares dos pacientes com transtorno bipolar do humor apresentam desempenho pior com indicação para treinamento em habilidades sociais, quando os déficits se tornam fontes de problemas (percentil 20-25). E o grupo controle tem um bom repertório de habilidades sociais, acima da mediana da amostra de composição, percentil 45 (Del Prette e Del Prette, 2001).

Quanto ao fator 05, os portadores do TBH em seu resultado têm bom repertório de habilidade social, contudo abaixo da mediana e indicam déficits como possíveis fontes de problemas (percentil 25). Os familiares de primeiro grau têm um bom repertório em habilidades sociais, quando se trata de autocontrole da agressividade. E, por fim, os controles com um bom repertório de habilidades sociais (percentil 60), acima da mediana da amostra de composição do teste (Del Prette e Del Prette, 2001).

Ao dar continuidade na avaliação entre os grupos, nos fatores significativos. O fator que representa a autoafirmação na expressão do sentimento positivo, o pior desempenho é do grupo de familiares. E no autocontrole da agressividade o pior desempenho, como esperado é do grupo de afetados pelo transtorno bipolar do humor, de acordo com as tabelas 11 e 12.

A fim de identificarmos, em que medida estava à variância entre os grupos por meio das médias, percebemos que a diferença está entre o grupo controle em relação ao de familiares e ao grupo de pacientes. E é maior entre o grupo de familiares do que com o grupo de pacientes ($p = 8,0 \times 10^{-3}$ e $p < 0,001$) e ($p = 28 \times 10^{-3}$ e $p < 0,001$) em relação ao controle. Não houve diferenças significativas entre o grupo de pacientes e familiares. Ainda sobre a expressão de sentimentos positivos, o grupo de familiares que apresentaram desempenho pior, na análise de itens por fator, o índice que apresentou pior desempenho diz respeito a elogiar familiares. E

esse pode ser um viés da pesquisa, uma vez que os familiares foram selecionados por meio dos seus parentes portadores do transtorno bipolar do humor.

Tabela 11. Composição das médias para o Fator 2 ponderado e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável desfecho	de GTBH (n= 44) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 44) ⁽¹⁾				GC (n= 48) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
Fator 02	8,18	2,53	44	6	8,08	2,27	44	6	9,38	1,71	48	2
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _(14,136)	P – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	48,241		24,120		6,14*	3,2 x 10 ⁻³					
Resíduos	133	636,414		4,785								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC			GTBH – F								
GTBH – F	0,008 ^(a)			--								
GTBH	0,028 ^(b)			0,98								

⁽¹⁾ ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

^a Significativamente diferente do grupo de familiares de TBH (GTBH-F) no *post hoc* de Games-Howell

^b Significativamente diferente do grupo de portadores de TBH (GTBH) afetados no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

Tabela 12. Composição das médias para o Fator 5 ponderado e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável desfecho	de GTBH (n= 44) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 44) ⁽¹⁾				GC (n= 48) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
Fator 02	0,48	0,69	44	06	0,98	0,73	44	06	1,24	0,64	48	02
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _(2,133)	p – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	13,893		6,946		15,02 *	2,0 x 10 ⁻⁶					
Resíduos	133	63,647		0,479								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC			GTBH – F								
GTBH – F	0,167			--								
GTBH	1,0 x 10 ⁻⁶ ^(a)			0,004 ^(b)								

⁽¹⁾ ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

^(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

^(b) Significativamente diferente do grupo de familiares de TBH (GTBH-F) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença media é significativa no nível de 0,05

A tabela 12 representa típico modelo de endofenótipo para o transtorno bipolar do humor temos diferenças significativas entre os grupos. O grupo com pior desempenho é o GTBH<<GTBH-F<<GC. O fator autoagressividade está ligado à impulsividade.

De acordo com a tabela 12, as diferenças amostrais se devem ao pior desempenho do grupo de pacientes em relação ao controle e ao de familiares. Ao comparar os grupo de

pacientes, familiares de primeiro grau e controle utilizando a ANOVA ($F_{2,133}=15,02$) e o valor- p considerado como $2,0 \times 10^{-6}$, sendo um resultado significativo entre os grupos (GTBH x GTBH-F e GC), com $p < 0,001$ e diferença média significativa de 0,05.

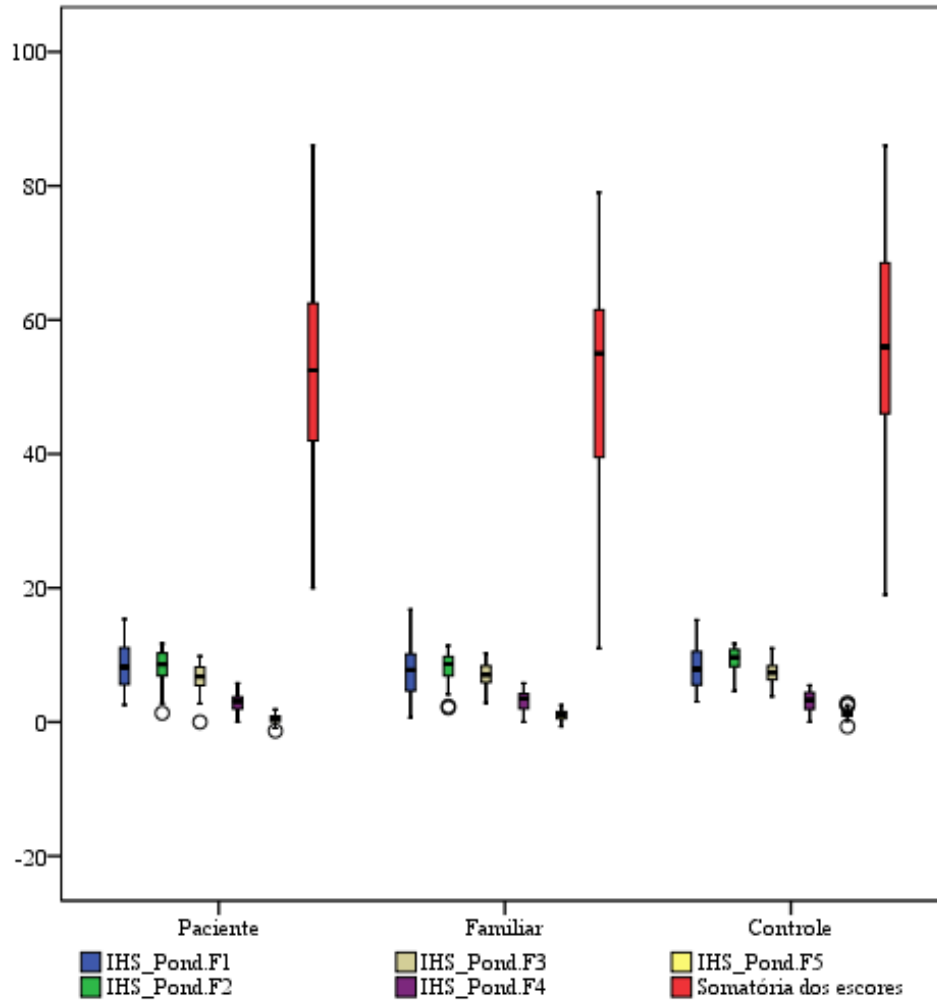


Gráfico 04. Distribuição das médias por grupo, no Inventário de Habilidades Sociais - IHS

Então, podemos ressaltar que, no gráfico 04, as diferenças estão representadas pelas médias e ANOVAS. A distribuição do escore total da amostra evidencia que, nos dados brutos, a somatória dos itens que compõe a escala com transposição das questões de confiabilidade é muito maior do que os índices ponderados. O que demonstra que, ao tratarmos os dados, aumenta-se a veracidade das respostas, com as técnicas psicométricas. Por fim, os fatores autoafirmação na expressão de sentimentos positivos têm melhor desempenho no grupo controle. E o fator autoagressividade um pior desempenho no grupo de pacientes.

Tabela 13. Mediana, média e desvio-padrão de linha de base do índice de qualidade de sono de Pittsburgh, por grupos

Variáveis de Desfecho	GTBH (n= 44) ⁽¹⁾		GTBH – F (n= 44) ⁽¹⁾		GC (n= 48) ⁽¹⁾		ANOVA	
	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ±DP	F _(14,136)	p
1	21:30	15:36 ± 9:50	22:00	17:34±8:55	23:00	18:11±8:56	0,908	0,407
2	30,00	37,81±37,16	20,00	26,81±27,32	15,00	22,65±26,51	2,48	0,089
3	07:00	07:10±2:12	06:25	06:50±1:29	06:30	06:39±1:59	0,733	0,483
4	7,00	7,27±2,161	7,00	7,28±1,089	6,00	6,65±1,552	2,68	0,075
5.a.	2,00	1,61±1,280	2,00	1,47±1,177	1,00	1,11±1,178	2,06	0,132
5.b.	2,00	2,07±1,065	2,00	1,53±1,100	2,00	1,74±1,163	2,81	0,065
5.c.	2,00	1,98±1,023	2,00	1,66±1,089	2,00	1,72±1,089	1,16	0,316
5.d.	0,50	1,14±1,231	0,00	0,62±1,012	0,00	0,46±,936	4,38	0,015
5.e.	2,00	1,66±1,275	0,00	0,94±1,169	0,00	0,96±1,173	4,88	0,010
5.f.	1,00	1,18±1,206	0,00	0,64±,965	0,00	0,46±,780	5,64	0,005
5.g.	1,00	1,30±1,286	1,00	1,06±1,150	1,00	1,28±1,109	0,571	0,567
5.h.	2,00	1,34±1,238	0,00	0,81±1,056	0,00	0,85±1,115	2,77	0,068
5.i.	0,50	1,14±1,250	0,00	0,85±1,179	0,00	0,67±,990	1,86	0,161
5.j.	2,00	1,66±1,341	2,00	1,60±1,276	0,00	0,75±1,184	6,74*	0,002
6	2,00	1,57±,846	1,00	1,06±,965	1,00	1,00±1,054	5,240	0,007
7	3,00	1,75±1,480	0,00	0,64±1,150	0,00	0,30±,785	16,4*	0,000
8	0,00	1,09±1,250	0,00	0,70±1,061	0,00	0,50±,863	3,32	0,041
9	2,50	2,11±1,083	1,00	1,04±1,160	1,00	0,89±1,059	16,7*	0,000
10	,50	1,27±1,387	2,00	1,53±1,487	3,00	1,72±1,440	1,11	0,332
10.a.	2,00	1,44±1,281	0,00	1,06±1,340	1,00	1,19±1,302	0,62	0,542
10.b.	0,00	0,35±,846	0,00	0,53±1,016	0,00	0,39±,875	0,30	0,741
10.c.	1,00	1,11±1,197	0,00	0,69±1,091	1,00	0,96±1,105	1,06	0,353
10.d.	1,00	1,14±1,208	0,00	0,28±,683	0,00	0,50±,962	5,50	0,007
10.e.	1,00	1,30±1,353	0,00	0,48±,949	0,00	0,35±,892	4,76	0,013

⁽¹⁾ Número de não respondente por grupo GTBH (6), GTBH-F (6), e GC (2), não obedecida a homocedacidade. Contudo, cada item obedece a uma quantidade diferente. * A diferença media é significativa no nível de 0,05

Os ritmos circadianos não foram avaliados de forma direta, buscamos, por outro lado, caracterizar o padrão de sono. A escala de “*Pittsburgh Sleep Quality Index*” avaliou a

quantidade e a qualidade do sono, nos três grupos: de pacientes (GTBH), de familiares (GTBH-F) e controles (GC) pareados por sexo, idade e escolaridade o grupo de pacientes com o padrão. Verificamos, por meio da tabela 13, que os padrões de sono são os mais variados possíveis dentro da amostra. Os itens numerados de acordo com o desenvolvimento da análise de sono correspondem aos seguintes questionamentos, em uma análise sazonal, [1. Hora usual de dormir; 2. Quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite; 3. Quando você geralmente levantou de manhã 4. Horas de sono por noite; 5.a.Não conseguiu adormecer em até 30 minutos; 5.b.Acordou no meio da noite ou de manhã cedo; 5.c.Precisou levantar para ir ao banheiro; 5.d. Não conseguiu respirar confortavelmente; 5.e. Tossiu ou roncou forte; 5.f. Sentiu muito frio 5.g. Sentiu muito calor; 5.h.Teve sonhos ruins; 5.i.Teve dor; 5.j.Outras Razões. 6. Como você classificaria a qualidade de seu sono de maneira geral; 7. Com que frequência você tomou medicamentos para lhe ajudar a dormir; 8. Ficar acordado (enquanto dirigia, dormia, comer ou atividade social); 9. Manter o ânimo com as atividades habituais; 10. Você tem um parceiro / esposo / ou colega de quarto; 10.a.Ronco Forte; 10.b.Longas paradas na respiração enquanto dormia; 10.c. Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia; 10.d. Episódios de desorientação ou confusão durante o sono].

A tabela a seguir relata o padrão de sono, em quantidade e qualidade dos três grupos. Os itens referentes à quantidade são descritivos de um valor específico, durante o último mês. Os itens 1 e 3 (a hora usual de dormir, e que horas acordou) revelam médias diferentes e a diferença entre os valores dos itens, nos apresentaria o dado horas de sono por noite. Contudo, ao avaliarmos que a distribuição é sazonal e que o próprio indivíduo avalia, de forma média a quantidade de horas de sono, no item 4. Pode-se dizer que familiares e pacientes dormem em média de 07 horas por noite, e que o controle dorme uma hora a menos, não se percebe uma diferença significativa entre os grupos. Então, quem acorda mais cedo é o sujeito controle, em média e quem dorme mais tarde, também é o grupo controle. A dificuldade maior de iniciar o sono é observada no grupo de pacientes, com uma mediana de 30 minutos para a sonolência.

A partir das subdivisões do item 05, nota-se a frequência relativa, das dificuldades de dormir. Pode-se avaliar a insônia, como aspecto que leva ao adormecer, conhecida como intermediária (despertar antes de se obter o processo final de sono, com dificuldade para voltar a dormir) ou a final (acordar antes do sono reparador, com a incapacidade de retorno aos estágios de sono), aferidas pelos itens 5.b. e 5.c. E os três grupos obtiveram em média na escala *likert* o mesmo desempenho, ou seja, durante um mês uma ou duas vezes por semana (acordou no meio da noite ou de manhã cedo, e / ou precisou levantar para ir ao banheiro com

dificuldade de dormir em seguida). A insônia inicial foi medida por meio do item 5.a., e o grupo controle apresenta um desempenho melhor do que o grupo de familiares e pacientes, de acordo com a tabela 13. Não existe diferença média significativa no nível de 0,05, entre os grupos na nossa amostra.

Os itens (5.d., 5.e., 5.f., 5.g., 5.h. e 5.i.) descrevem os distúrbios de funcionamento do sono, mostraram que apenas no grupo de pacientes houve queixas. O grupo controle e de familiares não apresentou sintomas relativos à dificuldade de sono. E ainda, que o item 5.g. foi à exceção das queixas no grupo de familiares e controles, uma vez que afirmaram sentir muito calor durante o sono. Fator atribuído ao ambiente, na época em que a avaliação foi realizada. O item 5.j.o primeiro a mostrar diferenças médias significativas, obteve descrição de fatores ambientais: como ruídos, atividades sociais, o horário de verão, o local de sono (colchões velhos), dores e cansaços físicos durante o dia, notar tabela 13.

Tabela 14. Tabela das médias para o item 7 do índice de qualidade de sono de Pittsburgh e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável desfecho	de GTBH (n= 44) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 47) ⁽¹⁾				GC (n= 46) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
Item 7	1,75	1,480	44	06	0,64	1,15	47	03	0,30	0,78	46	04
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	Df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _(2,137)	p – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	51,291		25,646		16,04 *	6,38 x 10 ⁻⁸					
Resíduos	137	182,840		1,36								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC			GTBH – F								
GTBH – F	0,236			--								
GTBH	7,84 x 10 ⁻⁷ ^(a)			0,0004 ^(b)								

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

(b) Significativamente diferente do grupo de familiares de TBH (GTBH-F) no *post hoc* de Games-Howell

Ao avaliar a qualidade de sono, os pacientes com transtorno bipolar do humor se queixam e a avaliam em média como ruim (2,00). Já os familiares e controles a avaliam como boa (1,00), em média. No entanto, a diferença média de frequência *versus* escala *likert* não torna os grupos distintos quanto à qualidade do sono. Assim, também não há diferenças entre os grupos, no que se refere ao sono diurno ou dificuldade de se manter acordado. Sobre a avaliação de fatores ambientais, dos itens 10 (a, b, c, d, e), os parceiros de quarto, acabam por

avaliar de forma positiva, os pacientes familiares e controles dentre os que possuem uma pessoa para dividir o quarto ou cama.

O fator medicação apresenta diferenças significativas entre os grupos de familiares e controles, que não tomam medicação para dormir e o grupo de pacientes, que ingere medicamentos. Outra diferença significativa entre as médias, com nível de significância $p < 0,005$ é relativa a manter o entusiasmo (ânimo) para fazer suas atividades habituais. A tabela 15 apresenta os dados sobre a variação de medicação e ânimo referente ao sono, entre grupos.

Nos dados apresentados na tabela 14, o que se pode notar é que a diferença entre as médias se deve ao grupo de pacientes com transtorno psiquiátrico. Sabe-se que por terem um desempenho superior, ou seja, pelo fato de ingerirem medicamentos para auxiliar no sono, as diferenças médias apareceram. Portanto, o uso de hipnóticos, seja para a insônia inicial, intermediária ou tardia é significativo, nesta amostra.

Tabela 15. Comparação das médias para o item 9 do índice de qualidade de sono de Pittsburgh e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável desfecho	de GTBH (n= 44) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 47) ⁽¹⁾				GC (n= 46) ⁽¹⁾			
	Média	DP	N	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
Item 9	2,11	1,08	44	06	1,04	1,16	47	03	0,89	1,05	46	04
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	Df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _(2,137)	P – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	39,75		19,87		16,47 *	4,39 x 10 ⁻⁶					
Resíduos	137	162,803		1,215								
POST HOC	GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”											
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	0,789	--										
GTBH	0,00002 ^(a)	0,000049 ^(b)										

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

(b) Significativamente diferente do grupo de familiares de TBH (GTBH-F) no *post hoc* de Games-Howell

Ao avaliarmos as diferenças entre as médias dos grupos, observa-se que o grupo de pacientes tem desempenho médio maior, o que equivale a uma dificuldade de manter o entusiasmo para fazer as atividades habituais, e que podem estar relacionadas ao sono. Uma vez, que o grupo de pacientes considera a qualidade do sono ruim, mesmo com o uso de medicamentos.

O gráfico 05 apresenta entre os itens, os que, ao serem estatisticamente comparados, mostram diferenças entre as médias. Incluímos a qualidade de sono por considerarmos que a análise das variâncias entre os grupos não encontrou diferenças significativas. Mas, que, ao

parearmos os resultados grupo a grupo, a significância de ponto a ponto por sujeito, as diferenças médias se tornam estatisticamente significativas de forma múltipla, no teste *post-hoc*.

Os parâmetros adotados para avaliar a qualidade do sono, com base seguintes classificações são: 0 – muito bom; 1– bom; 2 –ruim e 3 – muito ruim. Na interpretação das frequências, os valores da escala *likert* passam a ser 0-nenhuma vez no último mês; 1– menos de uma vez por mês; 2 – uma ou duas vezes por semana; 3 – três ou mais vezes por semana, marcadas no gráfico 05.

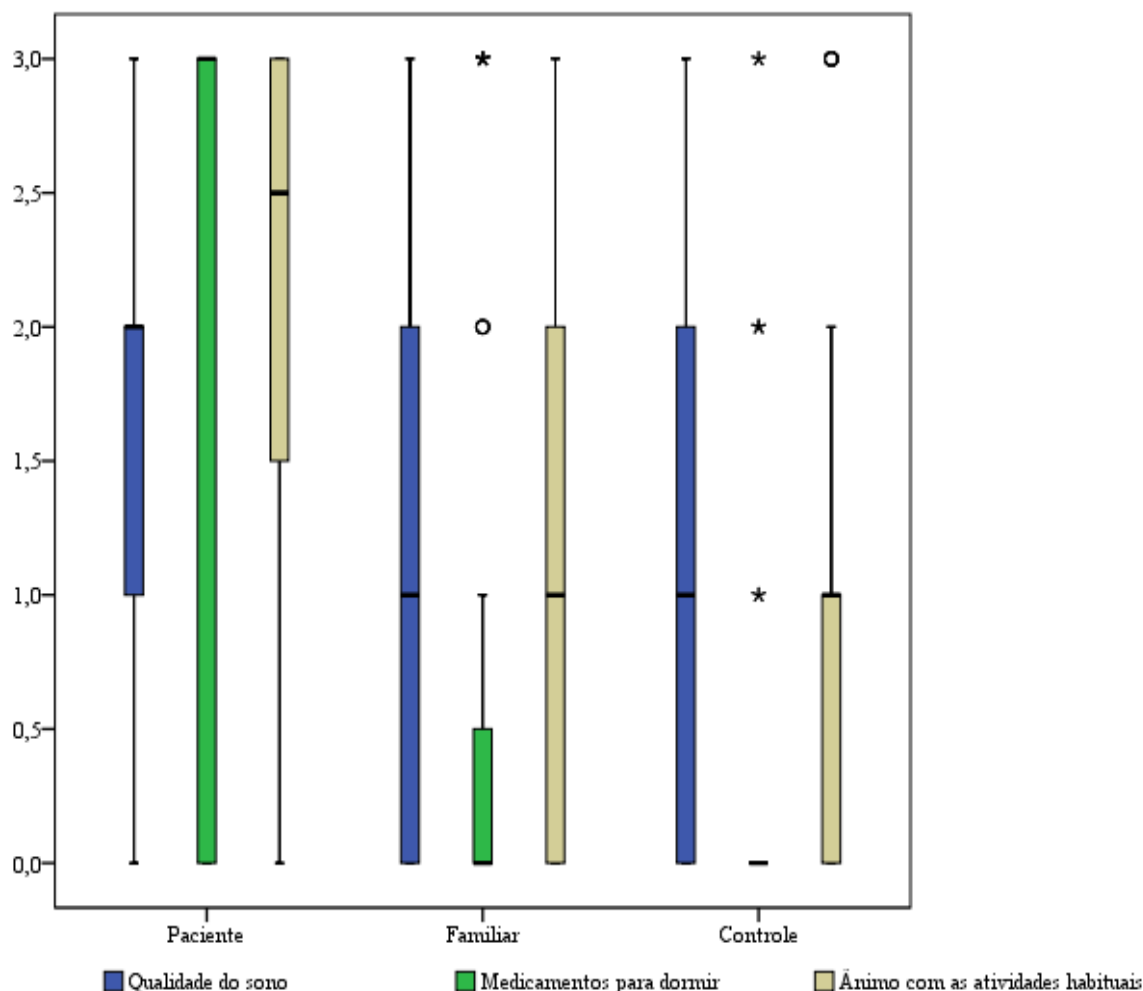


Gráfico 05. Distribuição das médias por grupo, no índice de qualidade de sono de Pittsburgh – PSQI

As médias dos escores e desvios-padrão com diferença significativa e as probabilidades entre os grupos estão apresentados na tabela 16. O modelo neuropsicológico foi utilizado para compor as medidas ordinais, escalares e intervalares e resposta aos testes. As medidas cognitivas entre os grupos foram calculadas para cada uma das variáveis.

Tabela 16. Dados exploratórios e descritivos do desempenho dos participantes por grupo

Testes neuropsicológicos	Grupos	N	Média	DP	Intervalo de confiança –95%	
					Menores valores	Maiores valores
Raven Pontuação Total	Paciente	49	33,71	12,376	30,16	37,27
	Familiar	50	38,30	11,424	35,05	41,55
	Controle	50	42,08	10,945	38,97	45,19
	Total	149	38,06	12,011	36,12	40,00
IGT Tendência Geral	Paciente	48	-0,50	19,589	-6,19	5,19
	Familiar	48	6,58	19,944	0,79	12,37
	Controle	48	8,67	14,365	4,50	12,84
	Total	144	4,92	18,444	1,88	7,95
CPT – II Omissões	Paciente	48	12,37	17,071	7,42	17,33
	Familiar	49	15,59	44,047	2,94	28,24
	Controle	49	4,29	6,913	2,30	6,27
	Total	146	10,74	27,847	6,18	15,29
Comissões	Paciente	48	15,64	9,111	12,99	18,28
	Familiar	49	10,10	6,923	8,11	12,09
	Controle	49	10,35	7,680	8,14	12,55
	Total	146	12,00	8,296	10,65	13,36
Hit-RT Tempo de reação	Paciente	48	477,99	119,39	443,32	512,65
	Familiar	49	475,41	91,302	449,18	501,63
	Controle	49	454,56	71,779	433,95	475,18
	Total	146	469,26	95,899	453,57	484,95
Hit-RT Erro-padrão	Paciente	48	98,31	252,28	25,05	171,56
	Familiar	49	117,00	92,545	90,41	143,58
	Controle	49	108,37	46,127	95,12	121,62
	Total	146	107,96	155,65	82,50	133,42
Wisconsin Total de acertos	Paciente	47	34,72	11,365	31,39	38,06
	Familiar	49	38,47	11,192	35,25	41,68
	Controle	50	42,90	8,536	40,47	45,33
	Total	146	38,78	10,876	37,00	40,56
Categorias completadas	Paciente	47	1,67	1,382	1,25	2,08
	Familiar	49	2,43	1,259	2,06	2,81
	Controle	50	2,63	1,318	2,25	3,01
	Total	146	2,26	1,375	2,03	2,49
Ensaio para a 1ª categoria	Paciente	47	15,36	14,471	10,96	19,76
	Familiar	49	15,59	8,694	13,01	18,17
	Controle	50	15,90	10,792	12,80	19,00
	Total	146	15,63	11,422	13,71	17,54

Legenda: Raven – Matrizes Progressivas de Raven, IGT – *Iowa Gambling Task*, CPT – *Continuous Performance Test*

O teste de inteligência foi utilizado para calcular as diferenças entre e intergrupos, e como critério de inclusão e exclusão na amostra. Os outros instrumentos de avaliação psicológica são medidas subjacentes aos construtos neuropsicológicos de resposta atencional, habilidade visuo construtiva ou espacial, memória visual, memória verbal, planejamento, tomada de decisão e funções executivas. Com base nas medianas, médias e desvios-padrão entre os dados tratados, observou-se a normalidade e a homogeneidade da variância cada uma das variáveis na amostra (ver tabela 16).

Em seguida os cálculos foram feitos apenas para as ANOVAS, em que os dados preencheram os critérios de diferenças entre os grupos. No teste de inteligência não verbal de Raven, observa-se que os indivíduos que obtiveram o melhor desempenho constituem o grupo controle, seguido pelo grupo de familiares e, posteriormente, o de pacientes. Utilizamos o teste de Levene na amostra em virtude de os grupos da amostra não serem homogêneos, porém são paramétricos, com distribuição normal entre os grupos.

Quanto à tomada de decisão, medida subjacente ao IGT, evidencia-se que o grupo com melhor desempenho no teste foi o controle, seguido por familiares e pacientes. O escore negativo no grupo controle mostra que a escolha das pilhas A e B, menos vantajosas, foi a preferida pelos pacientes com transtorno bipolar do humor, de acordo com a fórmula matemática [(escolhas na pilha C + escolhas na pilha D) – (escolhas na pilha A + escolhas na pilha B)] que se explica a impulsividade por não planejamento.

Nas medidas de atenção, em aspectos de omissão, o grupo de familiares apresenta resultados piores do que o grupo controle. Em termos de comissão e tempo de reação, obedece-se ao seguinte alcance nas medidas por grupos: GTBH > GTBH – F > GC, com desempenho menor entre os sujeitos portadores de transtorno bipolar do humor.

Tabela 17. Composição das médias para a Raven (total), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável de desfecho	GTBH (n= 49) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	NA	Média	DP	n	NA	
Raven (total)	33,71	12,376	49	01	38,30	11,424	50	00	42,08	10,945	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F_{2,146}	p – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	1736,276		868,138		6,297*	0,003					
Resíduos	146	19616,180		134,357								
POST HOC	GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”											
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	0,315	--										
GTBH	0,001 ^(a)	0,06515										

⁽¹⁾ ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F).

^(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença média é significativa no nível de 0,05

Nas moderações entre os grupos, o grupo de familiares apresentou a melhor resposta. Tal constatação poderá ser explicada pela idade dos participantes no modelo de regressão e existem inúmeras pesquisas que provam por meio do potencial evocado que o tempo de reação é sempre menor em pacientes psiquiátricos.

Quanto à inteligência geral, a ANOVA só mostrou diferenças significativas entre as médias nos grupos controle e o grupo de pacientes diagnosticado com transtorno bipolar do humor, $F_{(2, 146)} = 6,297$, $p < 0,05$, de acordo com os seguintes dados (tabela 17).

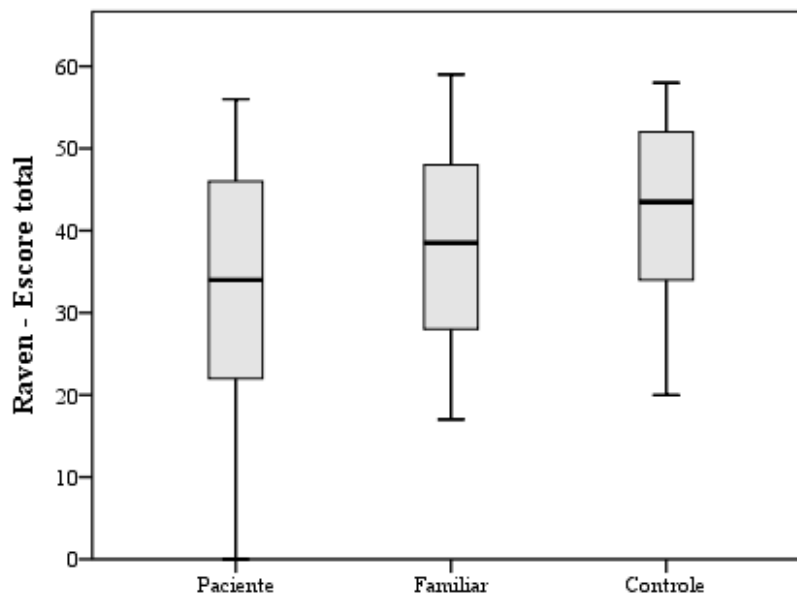


Gráfico 06. Distribuição das médias por grupo, Teste de Inteligência de Raven

O gráfico 06 revela, do teste de inteligência não verbal, como o desempenho por grupos é aferido, uma vez que considera a “inteligência não verbal e geral” como constructo candidato a endofenótipo do transtorno bipolar do humor. E os escores confirmam a independência dos grupos, mas não há diferença estatisticamente significativa entre todas as médias como no modelo, então conclui-se que pode existir a interdependência, confirmada pelo grupo de familiares de primeiro grau. Embora esses resultados sejam muito discutidos (Burdick et al, 2009), não existe um consenso na literatura científica sobre a inteligência geral refletir o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor.

Existe um efeito significativo no processo de tomada de decisões e impulsividade por planejamento nos resultados médios dos grupos. Sem retirar o efeito de cada bloco de resposta, a fórmula do IGT (total) já sugere uma medida construída por dois padrões de escolha nas pilhas A e B. Ao observar o método do teste, já se considera a probabilidade de cada escolha ser aleatória, o que encaminhou para a média em módulo, e uma posterior apropriação, dos valores negativos.

A tabela 18 apresenta o cálculo da homogeneidade para a ANOVA por meio do teste robusto de igualdade da amostra, observando-se uma diferença significativa entre os grupos, $F_{(2,146)} = 3,361$, $p < 0,05$.

Tabela 18. Composição das médias para o IGT (total), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Desfecho IGT	GTBH (n= 50) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
	-0,48	19,186	50	00	6,45	19,75	49	01	8,32	14,17	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _{2,146}	p – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	2146,330		1073,165		3,361	0,037*					
Resíduos	146	46617,482		319,298								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	0,852	--										
GTBH	0,028 ^(a)	0,185										

⁽¹⁾ ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F).

^(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença média é significativa no nível de 0,05.

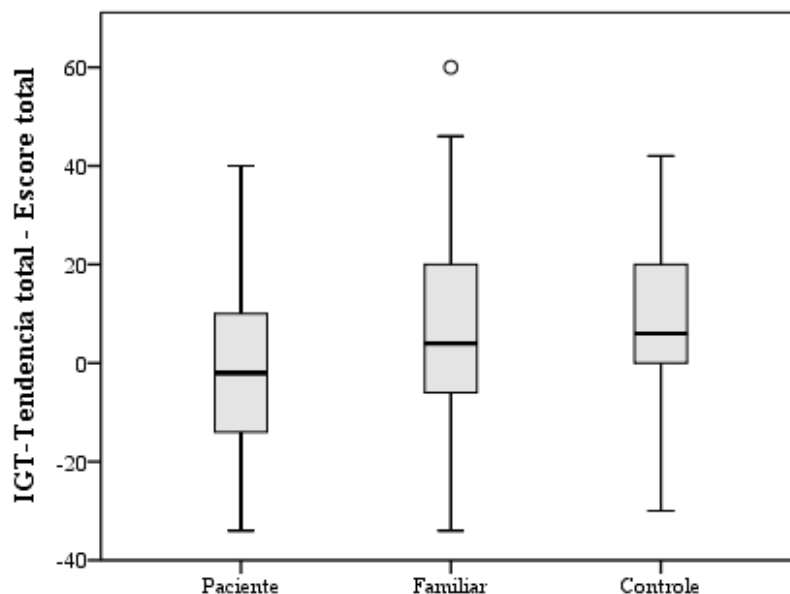


Gráfico 07. Distribuição das médias por grupo, para o IGT– Total

Ao compararmos os grupos par a par e observando o gráfico acima, percebe-se que a diferença entre os grupos controle e familiar são marcantes, e reflete a alta impulsividade e baixo desempenho do grupo de portadores do transtorno bipolar do humor. E pode representar o esperado para o modelo de endofenótipo.

Nas medidas do CPT –II, as análises de variâncias não foram significativas nos escores de omissão, tempo de reação (Hit-RT) ou consistência do tempo de reação ao longo da tarde (CPT-HitRT-Erro Padrão). O que significa que a variância dos dados por meio do modelo da ANOVA não explicam diferenças entre os grupos. Contudo, a variável comissão, que indica falta de atenção ou impulsividade por falta de atenção, apresenta resultados significativos (tabela 19).

Ainda que o erro padrão descreva uma medida de desempenho, buscamos a distribuição de erros por não planejamento atencional (comissão), ter uma medida válida para o teste Games-Howell. Satisfeitos os critérios de normalidade e calculados os testes robustos de igualdade das médias, a ANOVA dos escores de erros atencionais por comissão apresenta diferenças entre as médias significativas, o que não se deve ao erro amostral.

Tabela 19. Composição das médias para CPT – II (Comissão), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável desfecho	GTBH (n= 50) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
	Média	DP	N	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	N	NA
CPT Comissão	10,35	7,68	49	01	10,10	6,92	49	01	15,64	9,11	48	02
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÕES	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _{2,143}	p- valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	945,223		472,611		5,870*	0,004					
Resíduos	143	9033,249		63,170								
POST HOC	GAMES-HOWELL= comparações emparelhadas usando o teste de “t”											
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	1,000	--										
GTBH	0,004 ^(a)	0,002 ^(b)										

⁽¹⁾ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F).

⁽²⁾ Distribuição assintótica de F.

^(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

^(b) Significativamente diferente do grupo de familiares (GTBH-F) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença media é significativa no nível de 0,05.

A tabela 19 e o gráfico 08 indicam que embora os grupos tenham desempenhos diferentes, o sujeito não pressiona a barra ao ver as letras, e pode indicar falta de atenção à exposição aos estímulos, nos seus dados brutos. Igualmente, os sujeitos controles pressionam a barra menos vezes do que os familiares e do que os pacientes por isso são os mais desatentos, não sustentando a atenção. E cometem mais erros por comissão.

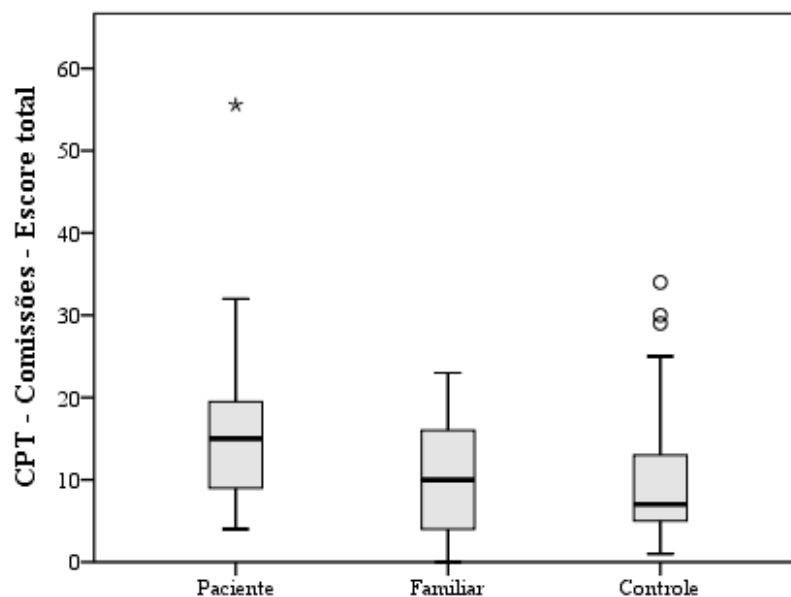


Gráfico 08. Distribuição das médias por grupo, na dimensão comissão no CPT - II

O número de acertos no teste de *Wisconsin*, na tabela 20, avalia a flexibilidade, ou capacidade do indivíduo de raciocinar abstratamente e modificar suas estratégias cognitivas como resposta a alterações nas contingências ambientais. Existe um efeito dos aspectos de mudança de estratégia cognitiva entre os grupos avaliados.

Tabela 20. Composição das médias para WCST (respostas corretas), e teste “t” como ANOVA – One way por grupo

Variável desfecho	de	GTBH (n= 50) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
		Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
WCST respostas corretas	-	34,72	11,36	47	03	38,47	11,19	49	01	42,90	8,53	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC													
COMPARAÇÕES		df	Quadrado das somas		Média quadrática		F_{2,143}	p - valor⁽¹⁾					
Grupo		2	1626,878		813,439		8,253*	0,001					
Resíduos		143	15524,108		108,560								
POST HOC GAMES-HOWELL = comparações emparelhadas usando o teste de “t”													
COMPARAÇÕES		Valores do p											
		GC						GTBH – F					
GTBH – F		0,075						--					
GTBH		6,1x 10 ⁻⁵ ^(a)						0,240					

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F).

(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença média é significativa no nível de 0,05

Com $F_{(2,143)} = 6,1 \times 10^{-5}$, $p < 0,05$ pode-se afirmar pelo teste *post hoc* de Games-Howell que essa diferença média é significativa entre o grupo de pacientes acometidos pelo transtorno bipolar do humor e o seu respectivo controle.

Dentre as características avaliadas como função executiva, no teste *Wisconsin Card Sorting Test* – WCST, o número de respostas corretas foi o atributo que ocasionou uma diferença média significativa entre os grupos. E, ainda, reforçou características esperadas para condizer ao modelo de endofenótipo. O grupo de pacientes obteve o menor desempenho em média, seguido pelo grupo de familiares e controle. O gráfico 09 ilustra que as diferenças médias são significativas e ocorrem entre o grupo de controles e o grupo de pacientes, conforme as médias estabelecidas, ou seja, o grupo controle tem melhor desempenho na função executiva do que os outros dois.

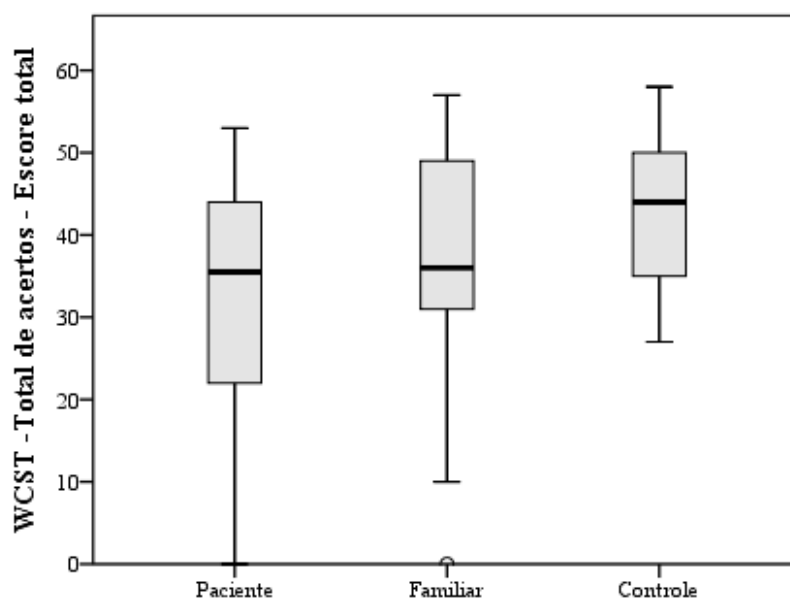


Gráfico 09. Distribuição das médias por grupo, em termos de WCST (respostas corretas)

A tabela 21 apresenta os dados para a comparação entre grupos da habilidade visuo espacial, ou seja, a capacidade de reproduzir elementos gráficos. Pode-se medir a percepção visual e a capacidade motora em reproduzir um desenho.

A ANOVA mostra existir diferença média significativa entre os grupos e o *post hoc*, afirma haver diferenças entre o grupo de pessoas portadoras do transtorno bipolar do humor e os grupos de familiares de primeiro grau, assim como os sujeitos controles. O coeficiente da ANOVA é de $F_{(2, 144)} = 16,77$, valor- $p < 0,05$.

Com base do teste de homogeneidade das variâncias (Levene), igualdade de médias e temos que os subconjuntos são homogêneos. E estabelecidos os padrões de comparação entre

os grupos, pode se perceber que não existe diferença entre as médias do grupo controle e dos familiares. Contudo, entre o grupo de pacientes com transtorno bipolar do humor, pacientes e familiares, existe uma diferença média que é estatisticamente significativa (tabela 21 e gráfico 10).

Tabela 21. Composição das médias para figura complexa de Rey (cópia), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável de desfecho	GTBH (n= 50) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
Figura de REY-cópia	Média	DP	N	NA	Média	DP	N	NA	Média	DP	N	NA
	27,653	8,7756	49	01	32,635	5,165	48	02	34,550	2,9176	50	00

ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC					
COMPARAÇÃO	df	Quadrado das somas	Média quadrática	F _{2,144}	p – valor ⁽¹⁾
Grupo	2	1 250	624,9	16,77*	2,85x10 ⁻⁷
Resíduos	144	5 368	37,3		

POST HOC GAMES-HOWELL comparações emparelhadas usando o teste de “t”		
COMPARAÇÕES	Valores do p	
	GC	GTBH – F
GTBH – F	0,3686	--
GTBH	2,x10 ⁻⁷ ^(a)	0,00028 ^(b)

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F)

(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

(b) Significativamente diferente do grupo de familiares de TBH (GTBH-F) no *post hoc* de Games-Howell

*A diferença média é significativa no nível de 0,05.

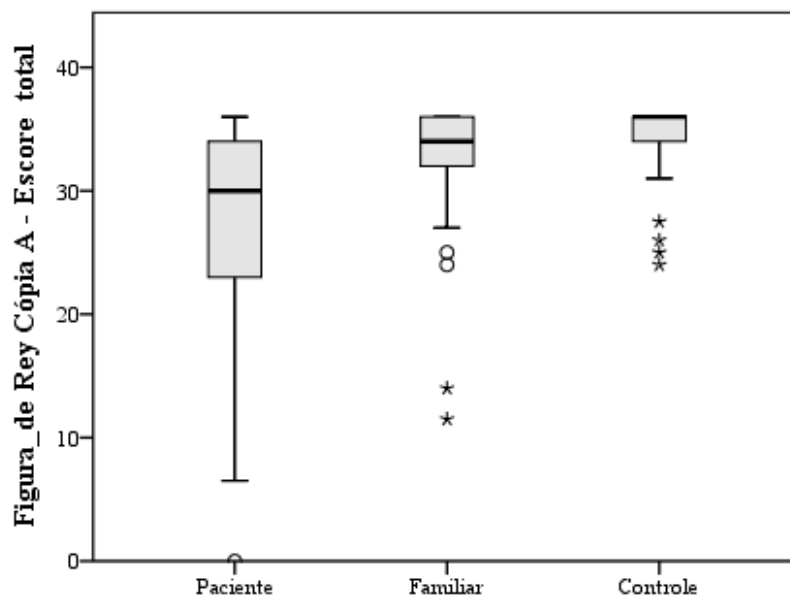


Gráfico 10. Distribuição das médias por grupo, para figura complexa de Rey (cópia A)

No tratamento dos dados, optamos por não se retirar o “outliers” da amostra a fim de garantir que a média estivesse o mais próximo da distribuição amostral por grupos. Ao

considerar que os desvios e erros-padrões estavam dentro do esperado para as frequências amostrais, e não tinham homocedacidade.

O valor médio diminuiu por grupo e resume o comportamento dos dados referentes ao modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor. A maior significância dos dados referem-se a diferenças entre o grupo de controle e paciente, $p < 0,001$.

Tabela 22. Composição das médias para figura complexa de Rey (evocação imediata), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável de desfecho	de GTBH (n= 50) ⁽¹⁾				GTBH – F (n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾			
	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
Figura de REY- evoc	15,01	7,162	48	02	19,13	7,294	48	02	21,08	6,542	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÃO	Df	Quadrado das somas		Média quadrática		F_{2,144}	p – valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	935,580		467,79		9,678*	0,0001					
Resíduos	143	7008,175		49,008								
POST HOC GAMES-HOWELL comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	0,348	--										
GTBH	2,0 x10 ⁻⁷ ^(a)	0,017										

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F).

(2) Distribuição assintótica de F.

(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença média é significativa no nível de 0,05

No que diz respeito à memória visual imediata, a média do número de acertos quanto à localização e precisão dos elementos gráficos mostrou diferenças estatisticamente significativas no teste de figura complexa de Rey entre os grupos (tabela 22).

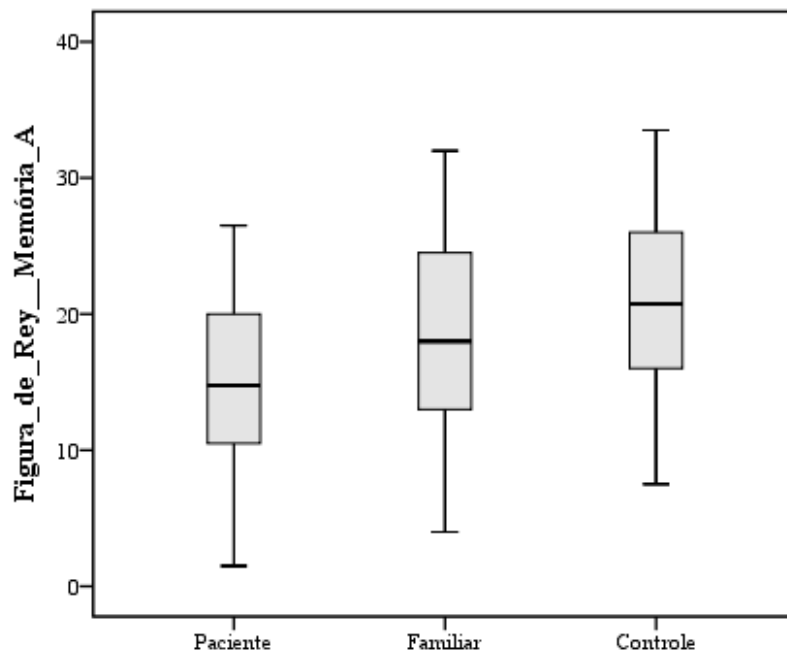
As comparações par a par mostraram que os sujeitos acometidos pelo transtorno bipolar do humor apresentam médias de escores significativamente mais baixas do que o grupo de familiares de primeiro grau, seguido pelo grupo de sujeitos saudáveis ($p < 0,001$; para as comparações entre controle e pacientes).

No gráfico 11, pode se observar a melhor distribuição amostral por grupo, os dados são normais e a variância entre os grupos está garantida, representado bem as bases de dados amostrais. E conclui-se que é representativo do modelo de endofenótipo para o transtorno bipolar do humor.

O que significa que, após minutos, o sujeito refaz a figura complexa de Rey, e verifica-se a memória para a cópia A. Portanto, a habilidade de reproduzir os elementos (visuo

construção) não deve estar comprometida. Seguindo pela memória de trabalho, para o grafismo e pela memória visual de curta duração.

Gráfico 11. Distribuição das médias por grupo, para Figura complexa de Rey (evocação imediata)



O teste de aprendizagem verbal e memória verbal no parâmetro aprendizagem descreve que as médias são diferentes entre os grupos (tabela 23). A análise do *post hoc* mostra que tal diferença entre as médias é justificada pela relação entre o grupo de pacientes e seu respectivo controle ($p=0,003$). Todos os outros parâmetros do teste auditivo verbal de Rey – RAVLT nas análises intra e intergrupos não mostraram resultados esperados para o modelo de endofenótipo, sem diferenças médias significativas entre os grupos.

Já a distribuição por grupos, que evidencia a diferença média nas amostras para uma das variáveis da memória auditiva verbal, a aprendizagem tem uma distribuição típica do modelo de endofenótipo, conforme o gráfico 12, em que o resultado dos pacientes é o menor, seguido pelo do grupo de familiares de primeiro grau e controle, evidenciando que os escores totais são dados normais, e que o dado da curva de aprendizagem já é ponderado, ou derivado de outros escores que requerem memória.

Tabela 23. Composição das médias para RAVLT (curva de aprendizagem), e teste “t” como ANOVA – One way por grupos

Variável de desfecho	GTBH (n= 50) ⁽¹⁾			GTBH – F(n= 50) ⁽¹⁾				GC (n= 50) ⁽¹⁾				
	Média	DP	N	NA	Média	DP	n	NA	Média	DP	n	NA
RAVLT	43,75	11,57	48	02	46,34	11,69	50	00	50,76	7,528	50	00
ANOVA DA VARIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS: GTBH, GTBH – F, GC												
COMPARAÇÃO	df	Quadrado das somas		Média quadrática		F _{2,145}	p - valor ⁽¹⁾					
Grupo	2	1236,00		617,8		5,68*	0,00422					
Resíduo	145	15773,00		108,8								
POST HOC GAMES-HOWELL comparações emparelhadas usando o teste de “t”												
COMPARAÇÕES	Valores do p											
	GC	GTBH – F										
GTBH – F	0,1074	--										
GTBH	0,0033	0,633										

(1) ANOVA, estatística de Welch (pois a homogeneidade não foi determinada no teste F).

(a) Significativamente diferente do grupo controle (GC) no *post hoc* de Games-Howell

* A diferença média é significativa no nível de 0,05

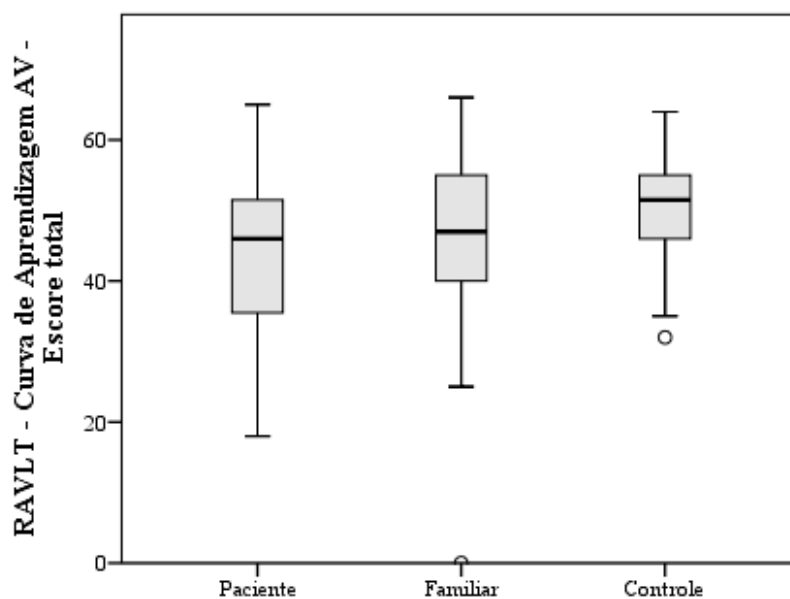


Gráfico 12. Distribuição das médias por grupo, para RAVLT – curva de aprendizagem

Confirma-se com a avaliação e estudo das variáveis neuropsicológicas, que somente as que obtiveram resultados significativos sobre a diferença média entre e intragrupos foram explicadas. E, ainda, optou-se por apresentar aquelas que respondiam ao modelo de endofenótipo. Quando se preferiu, dentre todas as variáveis, quais poderiam justificar e como estariam ligadas para identificar a comparação dentro dos grupos, aplicamos o modelo de regressão.

Agruparam-se as seguintes variáveis para o modelo de regressão, com o objetivo de ajustar os modelos marginais (GEE) para as variáveis respostas. São elas: [RAVLT (aprendizagem verbal), Erro-padrão do Hit RT, CPT Perseveração, Raven – escore z (Q.I), Figura complexa de REY (cópia e evocação imediata), CPT (Omissão, comissão, Hit RT) e WCST (total de respostas corretas, e respostas de nível conceitual)]. As variáveis de saídas ou explicativas para o modelo foram: [GTBH. GTBH-F, GC, anos de estudo, estado civil, idade, escores totais nas escalas Beck, escala de mania de Young, escala de impulsividade de Barrat – BIS 11, o Inventário de Temperamento de Caráter de Cloninger com os fatores busca por novidade (BN), esquiva aos danos (ED), dependência de recompensa (DR), persistência (P), autodirecionamento (AD), cooperativismo (C), e autotranscendência (AT)].

Na tabela 24, verificam-se as variáveis selecionadas para o modelo final, com valor-p menor que 0,25. São elas: grupo, gênero, idade, Inventário de Depressão de BECK- BDI, Inventário de Ideação Suicida – BSI, Inventário de Esperança *versus* Desesperança- BHS, Young, Busca por Novidades (BN), Autodirecionamento (AD), Cooperativismo (C) e Autotranscendência. Para a variável de saída memória verbal, de forma univariada, pode-se verificar a 5% de significância que:

- os valores médios da memória verbal dos familiares foram em média 3,482 (0,007; 6,958) pontos menores que do grupo controle;
- os valores médios da memória verbal dos pacientes foram em média 7,013 (4,153; 9,874) pontos menores que do grupo controle;
- os valores médios da memória verbal dos homens foram em média 4,049 (0,017; 8,081) pontos menores que das mulheres;
- o aumento em uma unidade na idade diminui a memória verbal em 0,233 (0,115; 0,352) pontos;
- o aumento em uma unidade de Inventário de Ideação Suicida - BSI diminui a memória verbal em 0,236 (0,049; 0,424) pontos;
- o aumento em uma unidade de Inventário de Esperança x Desesperança diminui a memória verbal em 0,258 (0,019; 0,498) pontos;
- indivíduos sem nenhum sintomas de mania apresentaram a memória verbal em média 5,878 (1,475; 10,280) pontos maior que indivíduos com alguns sintomas de mania;
- o aumento em uma unidade de Cooperativismo aumenta a memória verbal em 0,296 (0,065; 0,528) pontos.

Tabela 24. O modelo de regressão univariado para a Memória verbal (RAVLT)

Regressões Marginais Univariadas	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	50,760	48,694	52,826	1,054	0,000
Grupo – Familiar	-3,482	-6,958	-0,007	1,773	0,050
Grupo – Paciente	-7,013	-9,874	-4,153	1,459	0,000
Intercepto	47,362	45,458	49,265	0,971	0,000
Anos de Estudo	- 0,003	- 0,017	0,012	0,007	0,725
Intercepto	47,216	45,026	49,406	1,118	0,000
Estado Civil – Casado	0,225	-3,132	3,582	1,713	0,895
Intercepto	48,277	46,516	50,039	0,899	0,000
Gênero - Masculino	-4,049	-8,081	-0,017	2,057	0,049
Intercepto	57,594	52,025	63,163	2,841	0,000
Idade	-0,233	- 0,352	-0,115	0,060	0,000
Intercepto	48,344	46,181	50,507	1,104	0,000
BDI	-0,076	-0,186	0,034	0,056	0,178
Intercepto	48,202	46,442	49,962	0,898	0,000
BSI	-0,236	-0,424	-0,049	0,096	0,013
Intercepto	48,678	46,454	50,901	1,134	0,000
BHS	- 0,258	- 0,498	- 0,019	0,122	0,035
Intercepto	47,945	45,673	50,216	1,159	0,000
BAI	-0,047	-0,159	0,064	0,057	0,404
Intercepto	42,119	38,203	46,035	1,998	0,000
Young Total - Sem sintoma de Mania	5,878	1,475	10,280	2,246	0,009
Intercepto	47,415	45,537	49,294	0,958	0,000
Impulsividade Atencional	- 0,330	-2,021	1,361	0,863	0,702
Intercepto	47,498	45,410	49,585	1,065	0,000
Impulsividade Motora	0,080	-1,714	1,874	0,915	0,930
Intercepto	47,395	45,259	49,530	1,090	0,000
Impulsividade por Não Planejamento	0,079	-1,091	1,249	0,597	0,894
Intercepto	47,467	45,626	49,308	0,939	0,000
Impulsividade Geral	-0,045	- 1,345	1,254	0,663	0,946
Intercepto	44,610	39,379	49,841	2,669	0,000
Busca por novidade	0,146	-0,101	0,392	0,126	0,246
Intercepto	47,726	43,300	52,152	2,258	0,000
Esquiva a danos	-0,026	-0,251	0,200	0,115	0,823
Intercepto	46,175	40,928	51,422	2,677	0,000
Dependência de recompensa	0,075	-0,283	0,433	0,183	0,681
Intercepto	46,852	43,139	50,565	1,894	0,000
Persistência	0,105	- 0,621	0,831	0,370	0,777
Intercepto	43,726	38,830	48,623	2,498	0,000
Auto direcionamento	0,139	- 0,028	0,306	0,085	0,102
Intercepto	38,504	31,338	45,669	3,656	0,000
Cooperativismo	0,296	0,065	0,528	0,118	0,012
Intercepto	49,713	46,053	53,373	1,867	0,000
Auto transcendência	- 0,444	- 1,089	0,200	0,329	0,177

Tabela 25. O modelo de regressão multivariado para a memória verbal (RAVLT)

Regressão Marginal Múltipla	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	31,070	22,519	39,621	4,363	0,000
Grupo – Familiar	-3,032	-6,398	0,333	1,717	0,077
Grupo – Paciente	-5,347	-9,834	-0,861	2,289	0,019
Gênero – Masculino	-1,879	-4,571	0,813	1,373	0,171
Idade Avaliação	-0,257	-0,355	-0,159	0,050	0,000
Inventário de Depressão de BECK - BDI	0,435	0,232	0,638	0,103	0,000
Inventário de Ideação Suicida - BSI	-0,463	-0,773	-0,154	0,158	0,003
Inventário de Esperança x Desesperança - BHS	0,197	-0,298	0,692	0,253	0,435
Young- Sem sintoma de Mania	4,292	0,606	7,978	1,881	0,022
Busca por novidade	0,261	0,041	0,480	0,112	0,020
Autodirecionamento	0,167	-0,026	0,359	0,098	0,089
Cooperativismo	0,015	-0,220	0,250	0,120	0,899
Autotranscendência	-0,371	-0,930	0,187	0,285	0,192

Por sua vez, a tabela 25 apresenta o modelo completo com todas as variáveis selecionadas a partir do método *forward*.

Foram retiradas as variáveis que apresentaram p-valor menor que 0,25 e estas não foram selecionadas para o modelo multivariado, devido à existência de correlação significativa com outra variável presente no modelo.

Verificamos na tabela 25, que:

- controlando pelas variáveis: gênero, idade, BDI, BSI, Young, tem-se que indivíduos da família apresentaram memória verbal em média 3,054 menor que os do grupo controle;
- controlando pelas variáveis: gênero, idade, BDI, BSI, Young, tem-se que os pacientes apresentaram memória verbal em média 5,499 menor que os do grupo controle;
- controlando pelas variáveis: grupo, idade avaliação, BDI, BSI, Young tem-se que os homens apresentaram memória verbal em média 3,618 menor que as mulheres;
- controlando pelas variáveis: grupo, gênero, BDI, BSI, Young, cada aumento de uma unidade de idade, a memória verbal diminui em média 0,278 pontos;
- controlando pelas variáveis: grupo, gênero, idade, BSI, Young, cada aumento de uma unidade de BDI, a memória verbal aumenta em média 0,389 pontos;
- controlando pelas variáveis: grupo, gênero, idade, BDI, Young, cada aumento de uma unidade de BSI, a memória verbal diminui em média 0,309 pontos;
- controlando pelas variáveis: grupo, gênero, idade, BDI, BSI, Young, tem-se que indivíduos sem sintomas de mania apresentaram memória verbal em média 5,456 pontos maior que indivíduos com sintomas de mania.

O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,167 com erro padrão de 0,089, o que indica correlação positiva significativa do RAVLT- memória verbal entre os indivíduos de uma mesma família e seu respectivo controle (tabela 26).

Tabela 26. O modelo de regressão multivariado *stepwise* marginal para a Memória verbal (RAVLT)

Regressão marginal stepwise	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	45,022	34,984	55,059	5,121	0,000
Grupo – Familiar	-3,054	-5,929	-0,179	1,467	0,037
Grupo – Paciente	-5,499	-9,897	-1,101	2,244	0,014
Gênero – Masculino	-3,618	-7,166	-0,069	1,810	0,046
Idade	-0,278	-0,386	-0,170	0,055	0,000
Inventário de Depressão de BECK – BDI	0,389	0,208	0,570	0,092	0,000
Inventário de Ideação Suicida – BSI	-0,309	-0,583	-0,036	0,139	0,027
Young- Sem sintoma de Mania	5,456	1,695	9,218	1,919	0,004

Corr (Y_{ij} , Y_{ik}) = 0,167 (0,089)

Ao pesquisarmos correlação entre todas as variáveis, algumas foram selecionadas para garantir a mediação entre e intragrupos para o modelo final, com o valor p menor que 0,25. São elas: anos de estudo, idade, BHS, BAI, busca por novidade (NS) e esquivar aos danos (ED).

A tabela 27 explicita de forma univariada e com 5% de significância que:

- o aumento em uma unidade nos anos de estudo aumenta o erro no tempo de reação em 0,075 (0,007; 0,142) pontos;
- o aumento em uma unidade de idade aumenta o erro no tempo de reação em 0,95 (0,061; 1,838) pontos;
- indivíduos sem sintomas de mania apresentaram o erro no tempo de reação em média 21,26 (25,832; 68,352) pontos maior que indivíduos com alguns sintomas de mania;
- o aumento em uma unidade de esquivar a danos diminui o erro no tempo de reação em 2,237 (0,473; 4,001) pontos.

Tabela 27. O modelo de regressão univariado para a variável Hit RT Erro-Padrão

Regressões Marginais Univariadas	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	106,577	93,344	119,810	6,751	0,000
Grupo – Familiar	7,707	-20,363	35,777	14,321	0,590
Grupo – Paciente	-14,855	-79,240	49,530	32,850	0,651
Intercepto	102,860	75,502	130,218	13,958	0,000
Anos de Estudo	0,075	0,007	0,142	0,034	0,030
Intercepto	109,919	66,323	153,516	22,243	0,000
Estado Civil – Casado	-13,011	-61,963	35,941	24,975	0,602
Intercepto	107,303	75,162	139,444	16,398	0,000
Gênero - Masculino	-13,324	-60,981	34,333	24,315	0,584

Continuação da tabela 27

Regressões Marginais Univariadas	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	62,374	19,651	105,097	21,797	0,004
Idade	0,950	0,061	1,838	0,453	0,036
Intercepto	108,996	89,576	128,416	9,908	0,000
Inventário de depressão de BECK – BDI	-0,351	-2,259	1,558	0,974	0,719
Intercepto	106,751	80,022	133,480	13,637	0,000
Inventário de ideação Suicida de BECK–BSI	-0,693	-3,768	2,381	1,569	0,658
Intercepto	116,127	87,080	145,174	14,820	0,000
Inventário de esperança <i>versus</i> Desesperança– BHS	-2,283	-5,495	0,928	1,639	0,164
Intercepto	116,721	83,663	149,778	16,866	0,000
Inventário de ansiedade – BAI	-0,944	-2,196	0,307	0,639	0,139
Intercepto	85,486	43,897	127,074	21,219	0,000
Young – sem sintoma de mania	21,260	-25,832	68,352	24,026	0,376
Intercepto	104,542	73,538	135,546	15,818	0,000
Impulsividade atencional	5,181	-31,924	42,286	18,931	0,784
Intercepto	105,489	66,141	144,838	20,076	0,000
Impulsividade motora	4,219	-33,625	42,063	19,308	0,827
Intercepto	93,426	71,308	115,545	11,285	0,000
Impulsividade por não planejamento	12,006	-24,804	48,815	18,780	0,523
Intercepto	103,169	78,840	127,499	12,413	0,000
Impulsividade geral	8,369	-31,486	48,223	20,334	0,681
Intercepto	131,350	94,985	167,715	18,553	0,000
Busca por novidade total	-1,457	-3,375	0,460	0,978	0,136
Intercepto	145,294	101,873	188,714	22,153	0,000
Esquiva a danos	-2,237	-4,001	-0,473	0,900	0,013
Intercepto	66,959	-23,243	157,161	46,021	0,146
Dependência de recompensa	2,588	-4,830	10,006	3,785	0,494
Intercepto	62,552	2,242	122,861	30,770	0,042
Persistência	9,351	-8,477	27,178	9,096	0,304
Intercepto	124,532	24,756	224,309	50,906	0,014
Autodirecionamento	-0,791	-3,779	2,197	1,524	0,604
Intercepto	183,638	-31,067	398,343	109,543	0,094
Cooperativismo	-2,671	-9,133	3,790	3,297	0,418

Tabela 28. O modelo de regressão multivariado para a variável Hit RT Erro-Padrão

Regressão Marginal Múltipla	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	72,988	-51,962	197,938	63,750	0,252
Anos de estudo	0,077	-0,003	0,157	0,041	0,060
Idade	0,637	-0,403	1,676	0,530	0,230
Inventário de Esperança x Desesperança	-0,250	-4,345	3,845	2,089	0,905
Inventário de Ansiedade	-0,073	-1,778	1,632	0,870	0,933
Busca por novidade	-1,970	-4,107	0,166	1,090	0,071
Esquiva aos danos	-0,646	-3,515	2,223	1,464	0,659

Tendo o método *forward* como método de cálculo, a tabela 28 apresenta o modelo completo com todas as variáveis selecionadas:

para o modelo final, a tabela 29, conclui que:

- controlando pela variável idade, a cada unidade a mais nos anos de estudos o erro no tempo de reação aumenta em média 0,090;
- controlando pela variável anos de estudos, a cada unidade a mais na idade o erro no tempo de reação aumenta em média 0,965.

O coeficiente de correlação intra-classe foi de 0,069, com erro-padrão de 0,027. Logo, existe uma correlação positiva e significativa do CPT-Hit RT erro padrão entre os indivíduos de uma mesma família e seu respectivo controle.

Tabela 29. O modelo de regressão multivariado *stepwise* marginal para CPT-II (Hit RT) erro padrão

Regressão Marginal Stepwise	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	60,076	16,714	103,438	22,124	0,007
Anos de Estudo	0,090	0,026	0,153	0,033	0,006
Idade	0,965	0,079	1,852	0,452	0,033

Corr (Y_{ij} , Y_{ik}) = 0,069 (0,027)

O escore no teste CPT-II, como medida de correlação e associação das variáveis entre e intragrupos se mostrou significativo nas medidas de perseveração. Na tabela 29, podem-se verificar as variáveis que foram selecionadas para o modelo final, com o valor p menor que 0,25. São elas: grupo, anos de estudo, idade, inventário de ideação suicida, inventário de esperança *versus* desesperança, enfrentamento e autoafirmação, autodirecionamento, cooperativismo e autotranscendência.

De forma univariada, pode-se verificar a 5% de significância que:

- os valores médios de perseveração no CPT dos familiares foram em média 0,739 (0,096; 1,381) pontos maiores que do grupo controle;
- os valores médios de perseveração no CPT dos pacientes foram em média 3,456 (0,926; 5,986) pontos maiores que do grupo controle;
- indivíduos sem sintomas de mania apresentaram menor perseveração no CPT, em média de 0,031 (1,511; 1,574) pontos do que indivíduos com sintomas de mania;
- o aumento em uma unidade no escores de pontos de perseveração do CPT diminui em 0,053 (0,002; 0,103) pontos o fator auto direcionamento (AD).

Tabela 30. O modelo de regressão marginais univariadas para a perseveração no CPT-II

Regressões marginais univariadas	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	0,361	0,023	0,700	0,173	0,036
Grupo – Familiar	0,739	0,096	1,381	0,328	0,024
Grupo – Paciente	3,456	0,926	5,986	1,291	0,007
Intercepto	1,867	0,741	2,992	0,574	0,001
Anos de estudo	-0,006	-0,015	0,003	0,005	0,197
Intercepto	1,290	0,747	1,833	0,277	0,000
Estado civil – Casado	1,065	-1,060	3,189	1,084	0,326
Intercepto	1,452	0,888	2,015	0,287	0,000
Gênero – masculino	1,271	-2,602	5,144	1,976	0,520
Intercepto	-2,549	-6,684	1,585	2,109	0,227
Idade avaliação	0,098	-0,015	0,212	0,058	0,088
Intercepto	1,654	-0,266	3,573	0,979	0,091
Inventário de depressão de BECK	0,008	-0,071	0,086	0,040	0,849
Intercepto	1,466	0,255	2,677	0,618	0,018
Inventário de ideação suicida	0,078	-0,036	0,192	0,058	0,178
Intercepto	1,247	0,125	2,370	0,573	0,029
Inventário de esperança <i>versus</i> desesperança	0,095	-0,010	0,201	0,054	0,077
Intercepto	1,689	-0,207	3,586	0,968	0,081
Inventário de ansiedade	0,005	-0,080	0,090	0,043	0,905
Intercepto	1,730	0,544	2,917	0,605	0,004
Young Total – sem sintoma de mania	0,031	-1,511	1,574	0,787	0,968
Intercepto	1,735	0,774	2,696	0,490	0,000
Impulsividade atencional	-0,307	-1,129	0,514	0,419	0,463
Intercepto	1,799	0,802	2,796	0,509	0,000
Impulsividade motora	0,068	-0,482	0,619	0,281	0,808
Intercepto	1,769	0,443	3,095	0,676	0,009
Impulsividade por não planejamento	0,005	-0,534	0,543	0,275	0,987
Intercepto	1,780	0,721	2,839	0,540	0,001
Impulsividade geral	-0,075	-0,711	0,561	0,324	0,817
Intercepto	2,125	-0,567	4,818	1,374	0,122
Busca por novidade	-0,020	-0,120	0,081	0,051	0,702
Intercepto	1,814	0,329	3,299	0,758	0,017
Esquiva aos danos	-0,001	-0,056	0,054	0,028	0,966
Intercepto	1,614	0,148	3,080	0,748	0,031
Dependência de recompensa	0,012	-0,088	0,113	0,051	0,811
Intercepto	2,196	0,496	3,896	0,867	0,011
Persistência	-0,098	-0,311	0,115	0,109	0,367
Intercepto	3,110	1,078	5,143	1,037	0,003
Auto direcionamento	-0,053	-0,103	-0,002	0,026	0,042
Intercepto	4,169	0,986	7,352	1,624	0,010
Cooperativismo	-0,080	-0,166	0,006	0,044	0,068
Intercepto	-0,413	-2,637	1,812	1,135	0,716
Autotranscendência	0,400	-0,170	0,971	0,291	0,169

Verifica-se na tabela 31 o modelo completo com todas as variáveis selecionadas a partir do método *forward*, podendo ser observado que a variável Inventário de depressão de Beck,

apesar de apresentar valor-p menor que 0,25 foi excluída por formar uma combinação linear perfeita com outras variáveis presentes do modelo.

Tabela 31. O modelo de regressão marginal múltipla para a variável perseveração no CPT-II

Regressão Marginal Múltipla	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	-6,397	-19,540	6,745	6,706	0,340
Grupo – Familiar	1,498	0,232	2,764	0,646	0,020
Grupo – Paciente	4,644	-0,320	9,608	2,533	0,067
Anos de Estudo	0,001	-0,003	0,006	0,002	0,559
Idade	0,105	-0,007	0,217	0,057	0,067
Inventário de Ideação Suicida – BSI	0,026	-0,213	0,265	0,122	0,831
Inventário de Esperança x Desesperança – BHS	-0,157	-0,386	0,072	0,117	0,179
Auto direcionamento	-0,040	-0,144	0,064	0,053	0,449
Cooperativismo	0,024	-0,099	0,148	0,063	0,701
Autotranscendência	0,464	-0,235	1,163	0,357	0,194

Na tabela 32, com o modelo final, tem-se que:

- os indivíduos da família apresentam em média 0,739 pontos a mais do que os do grupo controle.
- os pacientes apresentam os resultados no teste de perseveração no CPT em média 3,456 pontos a mais do que os do grupo controle.

O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,090, com erro padrão de 0,013. Logo, existe uma correlação positiva e significativa da pontuação no teste de perseveração do CPT-II entre os indivíduos de uma mesma família e seu respectivo controle.

Tabela 32. O modelo de regressão multivariado *stepwise* marginal de perseveração no CPT-II

Regressão Marginal Stepwise	β	LI (β)	LS (β)	E.P (β)	p-valor
Intercepto	0,361	0,023	0,700	0,173	0,036
Grupo – Familiar	0,739	0,096	1,381	0,328	0,024
Grupo – Paciente	3,456	0,926	5,986	1,291	0,007

Corr (Y_{ij}, Y_{ik}) = 0,090 (0,013)

Para todas as outras variáveis [Raven – escore z (Q.I) Figura de REY (cópia e evocação imediata), CPT (omissão, comissão, Hit RT) e WCST (total de respostas corretas, e respostas de nível conceitual)], os coeficientes de correlação intraclasse foram calculados, mas não foram encontradas correlações significativas intraclasse que justificassem o modelo de mediação e correlação para endofenótipos.

Discussão

Os dados apresentados nos resultados sugerem que a personalidade, a habilidade social, a impulsividade, o sono e os domínios cognitivos (atenção, memória e funções executivas) podem ser considerados possíveis endofenótipos do transtorno bipolar do humor.

Nossa hipótese, *a priori*, foi baseada em estudos prévios em que alguns fatores de personalidade obedecem ao pressuposto teórico referente aos endofenótipos: a herdabilidade e hereditariedade (Greenwood et al., 2013). E o inventário de personalidade de temperamento e caráter foi desenvolvido sobre essas hipóteses, instrumento utilizado neste estudo partindo de um modelo teórico de endofenótipo (psicobiológico). Por isso, torna-se importante resgatar algumas considerações capazes de configurar a dimensão dos resultados encontrados e a sua importância para as Neurociências. Nos dias atuais, apesar de relevantes estudos realizados no Brasil, observa-se a predominância de estudos internacionais que abordam os fatores genéticos e ambientais como temática de endofenótipos na personalidade.

A habilidade social pode ser considerada parte da cognição social, uma vez que afeta a percepção dos sujeitos sobre o ambiente e a si mesmo (Del Prette e Del Prette, 2001). Portanto, autores enfatizam que a falta de adaptação social gera os mais diversos prejuízos na vida dos sujeitos. E especialmente entre os casos com início precoce, juntamente com perturbação significativa das capacidades cognitivas, comportamentais, educacionais, profissionais e interpessoal funcionamento (Leverich et al, 2007; Post et al, 2010). Por serem frequentes e persistentes, as dificuldades nas habilidades sociais podem afetar a adaptação e o ajustamento das pessoas portadoras do transtorno bipolar do humor ao ambiente social. E por isso, uma das inovações do estudo é relacioná-la ao fenótipo impulsivo (Moraes, 2013).

Dentre os fenótipos associados à patologia do transtorno bipolar do humor, deparamo-nos com a impulsividade, o comportamento suicida e os déficits cognitivos entre os mais estudados (Bora, 2009). Aydin (2013) afirma que menos estudado, contudo não aquém em relevância são os metabolismos, os aspectos genéticos associados ao sono no transtorno de humor. E nos nossos dados encontramos que a qualidade do sono como medida subjetiva, e associados à medicação pode vir a ser um possível endofenótipo do transtorno bipolar do humor.

Os déficits cognitivos medidos por meio da avaliação neuropsicológica de pacientes bipolares, familiares e grupo controle são temas recorrentes em artigos científicos e os resultados encontrados são similares aos apresentados na literatura (Bora, 2008). A

complexidade de avaliação de tais endofenótipos é fundamental para que, no futuro próximo, os padrões comparativos possam servir para o diagnóstico e permitam tratar antecipadamente das crises de mania ou depressão.

Ao comparar os resultados dos instrumentos que avaliam as funções neuropsicológicas foram observadas diferenças significativas entre os grupos, corroborando com a literatura investigada. O grupo de pacientes apresentou pior desempenho, seguido dos familiares de primeiro grau não afetados, e do grupo controle.

A premissa das relações entre as diferenças nos grupos que configuram o endofenótipo pode ser descrita por $R_{(GTBH)} > R_{(GTBH - F)} > R_{(GC)}$, em que R significa a taxa de resposta da variável e ilustra o *déficit* nas funções cognitivas.

Ressalta-se que não foi objetivo deste estudo buscar a análise de todas as relações possíveis entre as variáveis coletadas, muito menos sugerir relações de causa e efeito. Nossa meta foi evidenciar que a personalidade e as funções cognitivas podem trazer mais informações sobre a complexa relação com a doença e sua etiologia.

Considera-se ser esse um estudo pioneiro que indica uma série de possibilidades de análises realizadas a partir dos dados coletados. E avaliar como variáveis explicativas do desempenho poderiam explicitar tal modelo foi um dos nossos objetivos.

É possível sumarizar os achados da seguinte forma:

- 1) Sinais e sintomas em relação à depressão, esperança x desesperança, ideação suicida, ansiedade e mania, apresentados por pacientes diagnosticado com transtorno bipolar do humor em relação aos seus familiares e ao grupo de sujeitos saudáveis:
 - a) Médias e escores mais elevados de depressão, desesperança, ideação suicida e mania.
 - b) Média estatisticamente significativa intra e intergrupos em relação à ansiedade e superior em relação ao grupo controle e de familiares, nessa ordem.
- 2) Personalidade de portadores do TBH, em relação aos familiares e controles saudáveis:
 - a) Médias e escores mais elevados nas dimensões busca por novidades (BN) e esquivar aos danos (ED);
 - b) Médias e escores mais baixos nas dimensões auto direcionamento (AD) e cooperação (C), com diferença média significativa intra e entre grupos.
- 3) Os resultados na escala de impulsividade de Barrat – BIS apontam desenho atípico ao modelo de endofenótipo, em que o grupo de familiares não afetados pelo transtorno bipolar tem uma impulsividade menor que o grupo controle, com diferença média significativa intra e entre grupos não explicada por outra variável.

4) Quanto à inteligência geral (Raven) e função executiva (IGT e Wisconsin), em medidas, o desempenho segue o modelo de endofenótipo, (desempenho de participantes do grupo controle melhor do que os dos familiares) e com pior desempenho os pacientes com transtorno bipolar.

5) As funções cognitivas subjacentes às medidas de atenção e memória são influenciadas por outras variáveis e garantem diferenças significativas entre os grupos. Tal diferença não é causada apenas pelo grupo, mas mediada pelas variáveis explicativas: idade, anos de estudo, sexo, coabitação no mesmo ambiente (familiares e pacientes), sintomas de depressão e mania. Os resultados são confirmados pelo modelo de regressão uni e multivariados marginal.

O resultado de prejuízo da memória verbal encontrado em nosso estudo confirma e soma dados à literatura, que considera ser a memória, na população brasileira, endofenótipo do transtorno bipolar do humor.

Referências bibliográficas

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP (2010). Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB). <http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=139>. Accessed on June 10, 2012.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 22, n. 3, p. 106-115, Jun 2000.

ARTS, B. et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. **Psychol Med**, v. 38, n. 6, p. 771-85, Jun 2008. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922938> >.

American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. (DSM-IV). Washington (DC): APA, 1994.

AYDIN, A. et al. Mood and metabolic consequences of sleep deprivation as a potential endophenotype' in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 150, n. 2, p. 284-94, Sep 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664567> >.

ATWOOD, C. S. et al. Copper mediates dityrosine cross-linking of Alzheimer's amyloid-beta. **Biochemistry**, v. 43, n. 2, p. 560-8, Jan 2004. ISSN 0006-2960. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717612> >.

BAARÉ, W. F. et al. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. **Cereb Cortex**, v. 11, n. 9, p. 816-24, Sep 2001. ISSN 1047-3211. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532887> >.

BECHARA, A.; DAMASIO, A.R.; DAMASIO, H.; ANDERSON, S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. **Cognition**, v.50, p. 7-15, 1994.

BENEDETTI, F. et al. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. **Neurosci Lett**, v. 355, n. 1-2, p. 37-40, Jan 2004. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729229> >.

BENES, F. M. Searching for unique endophenotypes for schizophrenia and bipolar disorder within neural circuits and their molecular regulatory mechanisms. **Schizophr Bull**, v. 33, n. 4, p. 932-6, Jul 2007. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17575303> >.*

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier et al. Validation of the Brazilian portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. **Sleep medicine**, v. 12, n. 1, p. 70-75, 2011.

BORA, E. VAHIP, S., AKDENIZ, F., İLERISOY, H., ALDEMIR, E., ALKAN, M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. **Psychiatry Research**, v.161, n. 3, p.318-324, 2008.

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. **J Affect Disord**, v. 113, n. 1-2, p. 1-20, Feb 2009. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684514> >.

BRAMON, E. et al. A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. **Biol Psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 386-97, Mar 2014. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871474> >.

BURDICK, K. E. et al. The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders. **Cogn Neuropsychiatry**, v. 14, n. 4-5, p. 299-311, 2009. ISSN 1464-0619. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634032> >.

BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res**, v. 28, n. 2, p. 193-213, May 1989. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771> >.

CALETTI, E. et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. **Front Hum Neurosci**, v. 7, p. 661, 2013. ISSN 1662-5161. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146642> >.

CLONINGER, C.R., PRZYBECK, T.R., SVRAKIC, D.M., WETZEL, R.D., (1994). **The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its Development and Use**, Center for Psychobiology of Personality, St. Louis, MO.

CLONINGER, C.R., SVRAKIC, D.M., PRYZBECK, T.R. A psychobiological model of temperament and character. **Arch Gen Psychiatry**, v. 50, n. 12, p. 975-90. 1993.

CONNERS, C. K. Conner's Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows. MHS Staff Eds; 2003.

CONNOR, C. M.; CRAWFORD, B. C.; AKBARIAN, S. White matter neuron alterations in schizophrenia and related disorders. **Int J Dev Neurosci**, v. 29, n. 3, p. 325-34, May 2011. ISSN 1873-474X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691252> >.

CORRIGAN, P. W. et al. Strategies for disseminating evidence-based practices to staff who treat people with serious mental illness. **Psychiatr Serv**, v. 52, n. 12, p. 1598-606, Dec 2001. ISSN 1075-2730. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726749> >.

CRUZ, Vivian Lazzarotto Pereira da; TONI, Plínio Marco de; OLIVEIRA, Daiani Martinho de. As funções executivas na Figura Complexa de Rey: Relação entre planejamento e memória nas fases do teste. **Bol. psicol**, São Paulo, v. 61, n. 134, jun. 2011. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0006-59432011000100003&lng=pt&nrm=iso>.

CUNHA, J.A. (2000). **Psicodiagnóstico-V**, v. 5, Rio de Janeiro: Artmed.

DEL PRETTE, Z. A. P., DEL PRETTE, A. (2001). **Inventário de Habilidades Sociais (IHS-Del-Prete): Manual de Aplicação, avaliação e interpretação**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1, 70.

DEL PRETTE, Z. A.; DEL PRETTE, A. Habilidades sociais e análise comportamental: proximidades históricas e atualidades. **Revista Perspectivas**, v 1, n 2, p. 104-115, 2010.

EFROYMSON, M.A. (1960) Multiple regression analysis. **Mathematical Methods for Digital computers**.

FITZMAURICE, G. M., N. M. LAIRD, E J.H. WARE (2011). **Applied longitudinal Analysis**. New Jersey: Jonh Wiley & Sons.

FOX, N. A., RUBIN, K. H. CALKINS, S. D. et al. The development of emotional regulation: biological and behavioral considerations. **Monogr Soc Res Child Dev**, v. 59, p. 152-166, 1994.

FRANGO, S. et al. Telemonitoring of medication adherence in patients with schizophrenia. **Telemed J E Health**, v. 11, n. 6, p. 675-83, Dec 2005. ISSN 1530-5627. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430387> >.

FRANGO, S. Snipping at the endophenotypic space. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 11, p. 1223-5, Nov 2013. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185234> >.

FUENTES, D.; TAVARES, H.; CAMARGO, C.H.P.; GORENSTEIN, C. Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger – validação da versão em português. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW, editores. **Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p.363-76

GERSHON, E. S.; GOLDIN, L. R. Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. **Acta Psychiatr Scand**, v. 74, n. 2, p. 113-8, Aug 1986. ISSN 0001-690X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465198> >.

GLAHN, D. C. et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. **Bipolar Disord**, v. 6, n. 3, p. 171-82, Jun 2004. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117396> >.

GOTTESMAN, I.I.; GOULD, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **Am. J. Psychiatry** 160, 636–645.

GOODWIN, F.; JAMILSON, K. **Manic Depressive Illness**. New York/Oxford, Oxford University Press, 1990.

GOODWIN F. K.; JAMISON, K. R. **Doença maniaco depressiva: transtorno bipolar e depressão recorrente**. Tradução de I. S. Ortiz, R. Pizzato, R. C. Costa. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

GORENSTEIN C; ANDRADE L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev de Psiquiatr Clin**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 245-250, 1998.

GREENWOOD, T. A. et al. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 748-55, Nov 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972719> >.

HALL, M. H. et al. Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family **Study**. **Psychol Med**, v. 39, n. 8, p. 1277-87, Aug 2009. ISSN 1469-8978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250581> >.

HARLEY, J. A. et al. Bipolar Disorder and the TCI: Higher Self-Transcendence in Bipolar Disorder Compared to Major Depression. **Depress Res Treat**, v. 2011, p. 529638, 2011. ISSN 2090-133X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789279> >.

HASLER, G., DREVETS, W. C., GOULD, T. D., GOTTESMAN, I.I., MANJI, K.H. Toward Constructing an Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders. **Biological Psychiatry**, v.60, n. 2, p. 93-105, 2006.

HEATON, R. et al.. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: manual revisado e ampliado; adaptação e padronização brasileira Jurema Alcides Cunha et al. São Paulo: **Casa do Psicólogo**, 2005.

HIRAYASU, Y., SHENTON, M.E., SALISBURY, D.F., KWON, J.S., WIBLE, C.G., FISCHER, I.A. et al.. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. **Am J Psychiatry**, v.156, p. 1091–1093, 1999.

HUXLEY, N., BALDESSARINI, R. J. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. **Bipolar Disord**, v. 9, n 1-2, p.183-196, 2007.

JONES, S.H., HARE, D.J., EVERSLED, K. (2005). Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. **Bipolar Disord** 7:176 –186.

KAPCZINSKI, F.; ANDREAZZA, A. C.; SALVADOR, M. (2008). **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.

KAPCZINSKI, N. S.; MARTÍNEZ-ARÁN, A.; PEUKER, A. C. W. B.; NARVAEZ, J. C. M.; FONT, C. T.; PASCUAL, E. V. Funções cognitivas no transtorno bipolar. In: Kapczinski, F.; Quevedo, J. (Orgs) et al.. **Transtorno Bipolar: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p.102-27.

KELLER, M.C.; COVENTRY, W.L.; HEATH, A.C.; MARTIN, N.G. Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design. **Behavior Genetics**, v. 35, pp. 707–721, 2005a.

KELLER, M. B. et al. Untangling depression and anxiety: clinical challenges. **J Clin Psychiatry**, v. 66, n. 11, p. 1477-84, Nov 2005b. ISSN 0160-6689. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420087> >.

LARA, D. R.; AKISKAL, H. S. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. **J Affect Disord**, v.94, n. 1-3, p. 89, 2006.

LEZAK, M.D., HOWIESON, D.B., LORING, D.W. (2004). **Neuropsychological Assessment** (4th ed.). New York: Oxford University Press.

LEE, K. E. Immunohistochemical Assessment of O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) and Its Relationship with p53 Expression in Endometrial Cancers. **J Cancer Prev**, v. 18, n. 4, p. 351-4, Dec 2013. ISSN 2288-3649. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337565> >.

LEBOYER, M. et al. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. **Psychiatry Res**, v. 81, n. 2, p. 125-31, Nov 1998. ISSN 0165-1781. Disponível em: <

LENOX, R. H.; GOULD, T. D.; MANJI, H. K. Endophenotypes in bipolar disorder. **Am J Med Genet**, v. 114, n. 4, p. 391-406, May 2002. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992561> >.

LEVERICH, G. S., POST, R. M., KECK, P. E., ALTSHULER, L. L., FRYE, M. A., KUPKA, R. W., ... LUCKENBAUGH, D.. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. **The Journal of pediatrics**, 2007150(5), 485-490.

LIANG, K. Y., E S. L.ZEGER. Longitudinal Data Analysis using generalized linear models. **Biometrika**. 1986.

LOFTUS, S.T., GARNO, J.L., JAEGER, J. MALHOTRA, A.K. (2008). Temperament and character dimensions in bipolar I disorder: a comparison to healthy controls. **Journal of Psychiatric Research**, 42 (2008), pp. 1131–1136.

LOLICH, M., VAZQUEZ, G.H., ALVAREZ, L.M., TAMAYO, J.M. Psychosocial interventions in bipolar disorder: review. **Acta Esp Psiquiatr**, v. 40, p. 84 – 92, 2012.

LOMBARDO, L. E. et al. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder. **Bipolar Disord**, v. 14, n. 5, p. 565-70, Aug 2012. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22805501> >.

MALHI, G. S.; YATHAM, L. N. Mania matters! **Acta Psychiatr Scand Suppl**, n. 434, p. 1-2, 2007. ISSN 0065-1591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688457> >.

MALHI, G. S.; LAGOPOULOS, J. Making sense of neuroimaging in psychiatry. **Acta Psychiatr Scand**, v. 117, n. 2, p. 100-17, Feb 2008. ISSN 1600-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028255> >.

MALLOY-DINIZ, L. et al. Impulsive behavior in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 13, n. 4, p. 693-8, Jul 2007. ISSN 1355-6177. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521490> >.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 29, n. 4, p. 324-9, Dec 2007. ISSN 1516-4446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713697> >.

MALLOY-DINIZ, L., NEVES, F.S., ABRANTES, S.S.C., FUENTES, D., CORRÊA, H. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. **J Affect Disord**, v. 112, p. 231-236, 2009.

MALLOY-DINIZ, L.F.; MATTOS, P.; LEITE, W.B.; ABREU, N.; COUTINHO, G.; JARDIM, J.; HERMANO, T., VASCONCELOS, A.G.; FUENTES, D. Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **Jorn Bras Psiquiatr**, v. 59, n.2, p. 99-105, 2010.

MARQUES-TEIXEIRA, J. **Manual de Avaliação das Disfunções Cognitivas na esquizofrenia**. Vila-Velha: Vale & Vale Editores; 2005.

MARTÍNEZ-ARÁN, A.; PENADÉS, R.; VIETA, E.; COLOM, F.; REINARES, M.; BENABARRE, A.; SALAMERO, M.; GASTÓ, C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. **Psychother Psychosom**, v. 71, p. 39-46, 2002.

MARTÍNEZ-ARÁN, A.; VIETA, E.; COLOM, F.; REINARES, M.; BENABARRE, A.; GASTÓ, C.; SALAMERO, M. Cognitive Dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. **Psychother Psychosom**, v.69, p.2-18, 2010.

MC CULLANGH P. AND NELDER, J. (1989) **A generalized Linear Models**. London: Chapman and Hall.

MCDONALD, C. et al.; Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. **Arch Gen Psychiatry**, v. 61, n. 10, p. 974-84, Oct 2004. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466670>>.

MCELROY, S. L.; KOTWAL, R.; KECK, P. E. Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. **Bipolar Disord**, v. 8, n. 6, p. 686-95, Dec 2006. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156155> >.

MAZZOLA-POMIETTO, P. et al. [Are variations of structural neuro-anatomy promising endophenotype candidates in bipolar disorder?]. **Encephale**, v. 38 Suppl 3, p. S75-80, Dec 2012. ISSN 0013-7006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279992> >.

MONTAG, C. et al. COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. **Behav Neurosci**, v. 122, n. 4, p. 901-9, Aug 2008. ISSN 0735-7044. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18729643> >.

MORAES, M. O.; PACHECO, A. G. Genetics of complex diseases: knowing gene polymorphisms do matter. **Cad Saude Publica**, v. 29, n. 11, p. 2144-6, Nov 2013. ISSN 1678-4464. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24233030> >.

MURRAY, D. P. et al. Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? **Curr Psychiatry Rep**, v. 11, n. 6, p. 475-80, Dec 2009. ISSN 1535-1645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909670> >.

NESTLER, E.J., BARROT, M., DI LEONE, R.J., EISCH, A.J., GOLD, S.J., MONTEGGIA, L.M. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, p. 13–25, 2002.

OLIVEIRA, M.S.; RIGONI, M.S. (2010) Figuras Complexas de Rey: Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas. São Paulo: Casa do Psicólogo.

ÖNGÜR, D.; DREVETS, W.C.; PRICE, J.L. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, p. 13290–13295, 1998.

PENN, D. L. et al. Social cognition in schizophrenia. **Psychol Bull**, v. 121, n. 1, p. 114-32, Jan 1997. ISSN 0033-2909. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000894> >.

PENN, D. L.; MUESER, K. T.; DOONAN, R. Physical attractiveness in schizophrenia. The mediating role of social skill. **Behav Modif**, v. 21, n. 1, p. 78-85, Jan 1997. ISSN 0145-4455. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8995043> >.

PENN, J. V. et al. Recognition and treatment of depressive disorders by internal medicine attendings and housestaff. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 179-84, May 1997. ISSN 0163-8343. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218986> >.

PERUGI, G. et al. Adjunctive valproate in panic disorder patients with comorbid bipolar disorder or otherwise resistant to standard antidepressants: a 3-year "open" follow-up study. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 260, n. 7, p. 553-60, Oct 2010. ISSN 1433-8491. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238120> >.

PERUGI, G. et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on bipolar I Italian national sample. **J Affect Disord**, v. 136, n. 1-2, p. e41-9, Jan 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20129674> >.

PEZAWAS, L. et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. **J Neurosci**, v. 24, n. 45, p. 10099-102, Nov 2004a. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537879> >.

PEZAWAS, L., MEYER-LINDENBERG, A., DRABANT, E.M., VERCHINSKI, B.A., MUNOZ, K.E., KOLACHANA, B.S., et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. **Nat Neurosci**, v.8, p. 828-834, 2004b.

PIRKOLA, T.; TUULIO-HENRIKSSON, A.; GLAHN, D.; KIESEPPÄ, T.; HAUKKA, J., KAPRIO, J., LÖNNQVIST, J. CANNON, T. D. Spatial Working Memory Function in Twins with Schizophrenia and Bipolar Disorder. **Biological Psychiatry**, v.58, n.12, p. 930-936, 2005.

POST, R. M., LEVERICH, G. S., KUPKA, R. W., KECK Jr, P. E., MCELROY, S. L., ALTSHULER, L. L., NOLEN, W. A. et al., Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n.7, p. 864, 2010.

PURCELL, M. K. et al. Universal reverse-transcriptase real-time PCR for infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV). **Dis Aquat Organ**, v. 106, n. 2, p. 103-15, Oct 2013. ISSN 0177-5103. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24113244> >.

PURCELL, R. H. et al. Effects of an epilepsy-causing mutation in the SCN1A sodium channel gene on cocaine-induced seizure susceptibility in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 228, n. 2, p. 263-70, Jul 2013. ISSN 1432-2072. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494229> >.

PURCELL-DAVIS, A. The representations of novel neurotechnologies in social media: five case studies. **New Bioeth**, v. 19, n. 1, p. 30-45, 2013. ISSN 2050-2877. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707595> >.

RAVEN, J.C. (2000) *Matrizes Progressivas: escala geral*. São Paulo: Casa do Psicólogo.

REY, G. J. et al. Neuropsychological test development and normative data on Hispanics. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 14, n. 7, p. 593-601, Oct 1999. ISSN 0887-6177. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14590573> >.

ROBINSON, H. M. et al. Dopamine and social anxiety disorder. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 4, p. 263-4, Dec 2006. ISSN 1516-4446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242803> >.

SALGADO, J. V. et al. Applicability of the Rey auditory-verbal learning test to an adult sample in Brazil. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 33, n. 3, p. 234-7, Sep 2011. ISSN 1809-452X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971775> >.

SAVITZ, J. B.; RAMESAR, R. S. Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? **Bipolar Disord**, v. 8, n. 4, p. 322-37, Aug 2006. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879133> >.

SAVITZ, J. B. et al. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. **Bipolar Disord**, v. 10, n. 4, p. 479-94, Jun 2008. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452444> >.

STRAKOWSKI, S. M. et al. Impulsivity across the course of bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 12, n. 3, p. 285-97, May 2010. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565435> >.

STUSS, D.T.; LEVINE, B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. **Annual Review of Psychology**, v. 53, p. 401-433, 2002.

THOMPSON, J. M., GALLAGHER, P., HUGHES, J. H., WATSON, S., GRAY, J. M., FERRIER, I. N., & YOUNG, A. H. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 186, n. 1, p.32-40, 2005.

VASCONCELOS, A.G., MALLOY-DINIZ, L.F. & CORRÊA, H. Systematic review of psychometric proprieties of Barratt Impulsiveness Scale - version 11 (BIS-11). **Clinical Neuropsychiatry**, v. 9, n. 2, p. 61-74, 2012.

VÁZQUEZ, G. H.; LEONARDO TONDO, T.; UNDURRAGA , J.; BALDESSARINI, J.R. Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 07, p. 1673-1685, 2013.

YOUNG, R.C., BIGGS, J.T., ZIEGLER, V.E., MEYER, D.A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **Br J Psychiatry**, v. 133, p. 429-35, 1978.

ZABALA, A. et al., Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 260, n. 3, p. 225-233, 2010.

3. Polimorfismos genéticos

Introdução

Vários estudos tentam compreender a genética das desordens psiquiátricas, entre elas a do transtorno bipolar do humor (Duffy et.al., 2012). O termo endofenótipo pode se referir à vulnerabilidade genética, de origem hereditária, e manifesta em sujeitos portadores do transtorno psiquiátrico. Tal expressão genética pode chegar ao conceito de pródomos, que seriam sinais e, ou sintomas que precedem a doença. Por exemplo, familiares de primeiro grau, não afetados, ou seja, que não possuem os sintomas em maior grau que evidencie as desordens e são consideradas grupo de risco (Gottesman e Gould, 2003).

Abordar os grupos de risco como fatores de risco para o desenvolvimento da enfermidade, tem se tornado comum desde que haja uma maior frequência de fenótipos intermediários nesse grupo, quando comparado com a população geral (Goldman e Duci, 2007). Investiga-se nos diversos grupos (endofenótipo, fenótipo intermediário e fenótipo estabelecido) a contribuição dos efeitos genéticos, que poderiam influenciar o diagnóstico. Contudo, a crítica e conclusão do Consórcio Wellcome Trust WGA (2007) é de que a clínica é capaz de identificar a presença dos sinais e sintomas das doenças psiquiátricas e, portanto produzindo uma maior confiança nos locos, potencialmente envolvidos na suscetibilidade às desordens psiquiátricas.

Pesquisas do tipo caso-controle envolvendo inclusive familiares determinaram que algumas variações genéticas pudessem contribuir para o risco de uma pessoa ter esquizofrenia e transtorno bipolar (Psychiatric Genome-Wide Association Study - GWA Consortium, 2013 em Chuang et al., 2013; Psychosis Endophenotypes International Consortium e Wellcome Trust Case-Control Consortium, 2014, em Bramon et al., 2014; e Consórcio de Psiquiatria Genômica (PGC, sigla em inglês, 2013) em Ripke et al., 2013. De acordo com essas pesquisas foi demonstrado um mapa genético relativamente denso para o transtorno bipolar do humor, identificando em torno de 550.000 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), envolvidos nos transtorno bipolar de humor.

A preocupação com os fatores de risco e a genética é crescente e relevante, que a Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar realizou uma revisão dos conceitos de manifestação dos pródomos, segundo Faedda et.al., 2013.

Alves e colaboradores (2011) identificaram 92 genes associados ao transtorno bipolar do humor, em estudos. Contudo, avaliaram que destes, 76 genes estavam associados diretamente ao transtorno bipolar do humor. Os genes mais citados foram:

Tabela 01. Genes Candidatos nos cromossomos

Local	Genes	Nomenclaturas	Função	Autores	Polimorfismos
5p15.3	SLC6A3	<i>Solute Carrier Family 6 (Neurotransmitter Transporter), Member 3</i>	Transportador de amina. Faz a recepção da dopamina nos terminais pré-sinápticos	Mick et al., 2004	rs40184, rs11133767, rs3776512 e rs464049
5q11.2-q13	5-HT1a	Subtipo de neurotransmissor receptor de serotonina (5 - hidroxitriptamina)	Este gene codifica o subtipo 5HT do receptor de serotonina	Mansour et al., 2005	rs6296
5q31	GRIA1	<i>Ianotronico receptor de Glutamato (Glutamate Receptor, Ionotropic, AMPA 1)</i>	Receptor de glutamato ionotrópicos. L-glutamato atua como um neurotransmissor excitatório no muitas sinapses o sistema nervoso central.	Kerner et al., 2009	rs490922 e rs4385264
8p21	NRG1	<i>Neuregulin 1</i>	Neuregulin 1 foi originalmente identificada como uma glicoproteína de 44-kD que interage com o receptor tirosina kinase NEU/ERBB2	Georgieva et al., 2008	rs6994992 e rs3924999
9q22	NR4A3	<i>(Nuclear Receptor Subfamily 4, Group A, Member 3)</i>	Este gene codifica um membro da família de receptores do hormônio esteroide retinóide-tireóide	Novak et al., 2010	rs2603751 e rs2701124
10q21	ANK3	<i>Anquirina G</i>	Ligação à proteína	Ruberto et al., 2011 Quinn et al., 2010 et al., 2009 Schulze et al., 2009	rs10994336 rs10994336 rs10994336 rs10994336 rs9804190
11p13	BDNF	Gene de produção de fator neurotrófico derivado do cérebro (<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF</i>)	Neuroplasticidade sináptica, aprendizagem e desenvolvimento neuronal	Wang et. al, 2012	rs6265 (val66met)

Continuação da tabela 01

Local	Genes	Nomenclaturas	Função	Autores	Polimorfismos
12q15	TPH2	<i>Triptofano hidroxilase 2</i>	Função de ligação ao íon ferro, ligação ao íon	Chen et al., 2014 Roche e Mckeon et al., 2009 Cichon et al., 2008	rs10784941 rs1386494 rs2171363 rs4760816 rs1386486 e rs1872824 rs1386482 rs1386486 rs4290270 rs17110563 rs11178997 rs11178998 rs7954758
12p13.3	CACNA1C	Subunidade a - 1C do canal de cálcio tipo-L voltagem-dependente (<i>calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit</i>)	Ligação à calmodulina, ligação à proteína, voltagem-dependente do canal de cálcio atividade do canal voltagem-dependente da atividade de canais iônicos	Zhang et al., 2013	rs1051375
12q24	DAO	<i>D-amino-acid oxidase</i>	Este gene codifica a enzima peroxissomal D-aminoácido oxidase, com função biológica não conhecida; pode estar envolvido no balanço acidobásico do rim	Chumakov et al., 2002	rs2370419 e rs2470411
14q22.3	OTX2	(<i>OrThodenticle homeobox 2</i>)	Desempenha um papel no desenvolvimento do cérebro e dos órgãos dos sentidos	Sabunciyan, 2007	rs2277499 e rs28757218
15q14	CHRNA7	<i>Cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 7</i>	Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) são membros da superfamília de canais de íons dependentes de ligantes que mediam a rápida transmissão de sinal das sinapses	Ancín et al., 2011	rs883473, rs6494223 e rs904952
22q11	COMT	<i>Catechol-O-methyltransferase</i>	Catalisa a transferência de um metil S-adenosilmetionina para catecolaminas, incluindo dopamina	Bender et al., 2012 Tunbridge et al., 2012 e Wardle et al., 2012 Malloy-Diniz, 2013	rs4680 e rs4680 rs4818 rs4680 rs4680

Os autores citados na tabela 01 escreveram sobre os seguintes fenótipos caracterizados de acordo com as seguintes variáveis: cognição, atenção, memória, tomada de decisão, sintomas psicóticos, dependência química, doença secundária ao uso de medicamentos, memória emocional, número de hospitalização e internação, idade de início da doença, risco familiar da doença psiquiátrica.

O gene da COMT foi citado e associado aos aspectos cognitivos, em estudos sobre genes candidatos (Munafò e Flint, 2004). Entre os estudos sobre a COMT na tabela 01, temos estudos que tratam da descrição fisiológica da patologia, das vias biológicas da produção da COMT, e de associação entre genes e impulsividade.

Nos últimos vinte anos, o estudo de genes candidatos ao desenvolvimento do transtorno bipolar do humor tem encontrado diversos resultados, e ainda inconclusivos. Alguns genes apresentam uma evidência maior de suscetibilidade à patologia (Alves, et al., 2011). Uma das justificativas apresentadas é o pequeno tamanho da amostra e os diferentes *backgrounds* dos grupos étnicos, que podem explicar a ausência de replicação de resultados de associação entre os vários estudos (Lin, 2013).

Exemplos de associações controversas e por vezes não replicáveis identificam os genes (P2RX7, NR4A3, GRIN2B, OTX2, 5HT1A, 5HT6, GD72, G30, DAOA, GPR50, CHRNA7, RORB, DHHC, DAROO-32, PDLIM) e seus polimorfismos dentre outros segundo (Erk, et.al., 2010).

Os estudos de genes candidatos demonstraram regiões potencialmente associadas ao transtorno bipolar do humor. Porém essas regiões possuem marcadores genéticos distintos, tais como microssatélites e SNP (*Single Nucleotide Polymorfism*), os microssatélites são mais polimórficos. Contudo, o uso do SNP é mais comum por apresentarem uma frequência maior ao longo do gene (Michelon e Vallada, 2004).

Em uma meta-análise, Seifuddin et al., (2012) descreveram ter encontrado em pesquisas 362 genes únicos, avaliando relatos anteriores de 487 genes identificados em estudos de associação ao transtorno bipolar do humor. Os 50 genes foram examinados, par a par, em amostras de estudos de caso-controle ou estudos baseados em família. O gene mais estudado, ou o mais indicado como marcador endofenotípico foi o (gene SLC6A4), seguido por 5-hidroxitriptamina (serotonina) do receptor 1A (HTR1A).

O autor incluiu 25 SNPs, dois de inserção / deleção (*indels*), e seis VNTRs (*Variable Number of Tandem Repeats*), número de variável de repetições em ordem, incluindo quatro microssatélites, um minissatélite, Seifuddin et al., (2012). A maioria é de polimorfismos de

uma única base, e a proposta foi determinar as estruturas em desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium*) entre os marcadores em diferentes populações (Frazer et al., 2009).

As regiões de interesse com anormalidades cromossômicas associadas ao TBH são de números mais significativos, em outro consórcio (Sklar et al., 2011). Este estudo identifica dezesseis regiões de interesse: 17q11.2, 13q14.2, 11p14.1, 11q23.1-q23.2, 3q13.31, 11p15.5, 11p15.1, Xp11.3, 5p15.333, chr13q33.2, Xq23, chr1p36.22, chr12p13.31, chr3q13.33, chr17q23.3 e chr6p21.3. Outros relatos de anormalidades cromossômicas presentes em famílias de afetados indicam sítios potencialmente associados ao TBH: 8p21, 15q22-24, 18q23, 18p11.3 e 18q21.1, 9p24 e 11q23.1, 1q42.1 e 11q14.3 (Seifuddin et al., 2012). Contudo, as duas metas-análises estudadas não conseguem resultados conclusivos, quanto à homogeneidade dos estudos, e a determinação de marcadores mais relevantes, e sugerem o aumento de estudos para que os dados possam ser confiáveis.

Para se produzir o efeito considerável de um gene em distúrbios psiquiátricos são necessários estudos de ligação (*linkage*) e de Desequilíbrio de *Linkage* (LD). Por isso, os estudos de ligação descrevem o quanto dois *locus*, em proximidade física, contribuem para gerar a não separação, ou seja, serem herdados juntos. Quando ocorre o *crossing-over*, os alelos, que podem ser marcadores genéticos, tendem a ser transmitidos em blocos (co segregados). E se na mesma família, esse marcador genético com localização conhecida ocorre junto em mais membros afetados, existe uma probabilidade do gene da doença ter uma localização nas vizinhanças desse marcador. O desenho desse tipo de estudo para famílias exige que estas sejam grandes e com vários afetados, por isso um único gene com grande magnitude (Borecki e Suarez, 2001).

Estudos referem e encontram regiões, em que as ligações (*linkages*) ocorrem, e podem ser grandes com muitos genes (mega bases). Para isso, calcula-se o LOD score, (*Logarithm of an odds ratio*), que expõe a quantidade de genes (frequência), e garante às medidas de transmissão e penetrância. Computa-se o LOD score como o logaritmo da probabilidade de linkage, a razão entre a probabilidade de linkage para uma dada fração de recombinação e a probabilidade esperada assumindo que não existe linkage (hipótese nula). Para se atribuir o valor como estatisticamente significativo o padrão é considerar LOD maior ou igual a três. Significa que a hipótese de ligação entre os genes pode gerar a patologia em conjunto é mais provável que a hipótese nula, em que essa diferença não ocorre em razão dos dois *locos*, que não estão em *linkage* (Ott, 1999a e 1999b; Borecki and Suarez, 2001).

Tentar identificar os genes, dentro das patologias, a localização e se o fato existe co segregação com a doença dentro de famílias é tarefa dos estudos de marcadores genéticos e de estudos de ligação (*linkage*). Enquanto os estudos de associação procuram identificar os alelos de marcadores genéticos associados ao fenótipo na população. Nos estudos de *linkage*, nos transtornos mentais, existe uma dificuldade referente à transmissão, e o fenótipo de cada patologia, incluindo o transtorno bipolar do humor é amplo. Por isso, novas definições de “espectro” do transtorno bipolar, bem como a adoção do modelo de endofenótipo para a Psiquiatria.

A busca por regiões mais delimitadas do genoma oferecem uma maior validade sobre o uso dos estudos de *linkage* nos transtornos psiquiátricos, e procuram sobrevir aos marcadores ou genes contidos são associados ao fenótipo em grandes amostras de pacientes (Chapman e Thompson, 2001).

Já o desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium – LD*) acerta a seguinte situação no caso de dois ou mais alelos nos dois ou mais locos ligados e em processo de co segregação (*linkage*) produzirem a mesma probabilidade de combinação quanto à de associação aleatória das frequências alélicas individuais. Os desvios à ocorrência de alelos ao acaso são referidos como associação alélica ou LD. Os conceitos mais utilizados nos artigos estudados ao se referir aos estudos de associação consideram o (LD), nas populações, e ampliam que o equilíbrio entre as frequências devem obedecer ao equilíbrio de Hardy-Weinberg (Equilíbrio de Hardy-Weinberg-HWE).

O que determina tal equilíbrio são condições matemáticas ideais para se atingir a significância probabilística, ou seja, considerar uma população infinita, com cruzamentos ao acaso e ausência de seleção, mutação e migração, cujas frequências genotípicas se mantêm constantes e dependem apenas das frequências alélicas. Então, diz-se que esta população está em HWE (Nordborg e Tavaré, 2002).

Para o transtorno bipolar do humor muitos estudos encontraram um grande número de regiões cromossômicas com associação significativa. Mas, a quantidade de locos, em fenótipos tão diversos e a complexidade da interação gênica não conseguiram identificar quais as regiões seriam visíveis para inferir a patologia, por isso considera-se que as mais promissoras são as que possuem os maiores LOD scores (Espada, 2010).

Os estudos baseados em família procuram diminuir os problemas de estratificação populacional, o controle para as amostras torna-se controle interno. Aos progenitores pertencem os genes que não foram transmitidos para a prole afetada. O método mede a

transmissão de desequilíbrio (*Transmission Disequilibrium Test - TDT*), Spielman et.al., 1993. Os pais tem que ter o gene heterozigótico para o marcador, e a probabilidade é significativa se o probando afetado tiver a frequência muito maior do alelo transmitido do que do alelo que não é transmitido (Gordon e Finch, 2005), de acordo com a figura 01.

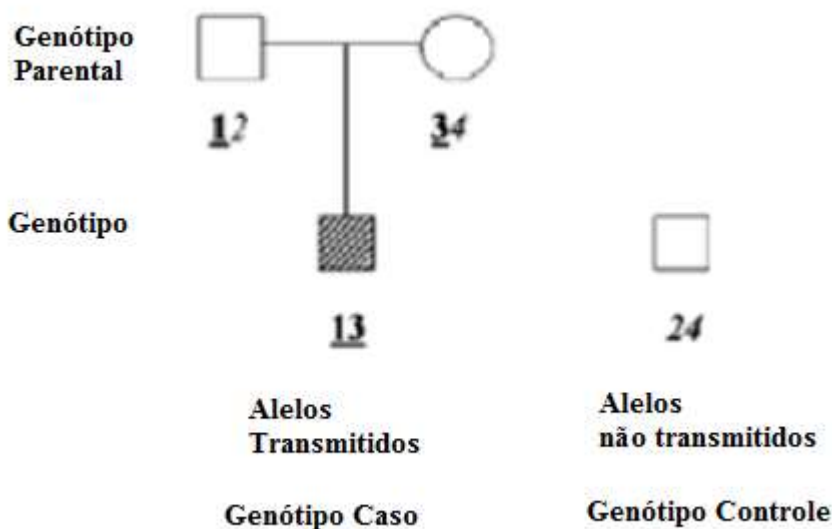


Figura 01. Modelo de transmissão do teste (TDT)

Legenda: Os alelos não transmitidos do sujeito portador do transtorno psiquiátrico (quadrado branco) e usados para construir os genótipos dos controles internos (adaptado Dekker e Van Duijn, 2003).

O TDT afirma que a hipótese nula, na qual não há diferenças quanto à herdabilidade, quer dizer que será transmitido ao acaso (50% das vezes), pelos pais heterozigóticos para os portadores, isto é não existe *linkage* e/ou associação entre a doença e o marcador. Contudo, a hipótese alternativa é de que o alelo tem uma maior frequência do que o esperado, ou seja, existe *linkage* e associação entre a doença e o locos do marcador (Borecki e Suarez, 2001).

Pesquisas com transtorno bipolar do humor mostram um alto risco para a transmissão nos estudos baseados em família (Goodwin e Jaminson, 2007; Mc Guffin et.al. 2010; Byerley e Badner, 2011 e Baldessarini et al., 2012). Os estudos mais comuns apontam para os polimorfismos genéticos, que avaliam a taxa de transmissão e como resultados encontram novos *locos* de susceptibilidade, outros mecanismos biológicos com intuito de compreender mais sobre a complexidade das relações entre o componente genético e a heterogeneidade fenotípica (Espada, 2010).

Entre as diversas funções em seus polimorfismos genéticos, a COMT influencia o sistema dopaminérgico, e assume a responsabilidade de mais de 60% da quebra catalítica da dopamina no córtex frontal. A enzima (*catecol-O-metiltransferase*) que degrada as

catecolaminas é codificada pela COMT, em um polimorfismo funcional, em que há mudança de base de um único nucleotídeo (uma variante normal comum) do gene Lindenberg e Weinberger, (2006).

De acordo com os autores acima citados, o polimorfismo funcional produz dois tipos de resultados para cada uma das mutações na que produz a substituição do aminoácido metionina (met) por valina (val) no códon 158 do gene da COMT são exemplos: (Val158Met), rs165599 (o resultado da guanina para adenosina muda no nucleotídeo de localização 1338 na região 3') e rs4680 (o resultado da guanina para adenosina muda na localização 472, no eixo 4 da região codificadora). A variante (val) transforma a dopamina quatro vezes mais do que a metionina, e resulta, com a variante (met), a diminuição de 40% na atividade da enzima funcional. Observa-se que tais reações são preferencialmente, no neurônio pós-sináptico, e os níveis de dopamina abaixam com o aminoácido (met) e aumentam com o aminoácido (val) após a liberação de neurotransmissores.

A Figura 02 ilustra as reações em termos de codificação da COMT, sobre a produção de duas enzimas: S-COMT (proteína solúvel) e MB-COMT (proteína transmembrana). Enquanto gene, a COMT contém seis eixos, dos quais os dois primeiros eixos não são codificáveis (Mannisto e Kaakola, 1999) e existem mais de seis regiões estudadas neste gene (Hong et al., 1998). E no loco 11.2q, códon 158, que o papel preferencial da COMT, em estabelecer a produção de aminoácidos que determinam a degradação da dopamina e que podem exercer efeitos sobre a cognição e que nos interessa.

Estudos com o objetivo de avaliar as diferenças funcionais entre indivíduos com diferentes polimorfismos Val158Met evidenciam que os alelos homozigóticos para alelos metionina mostraram melhor o desempenho das funções cognitivas relacionadas com as redes fronto estriatais, tais como função executiva e memória de trabalho (Brudger et al., 2005; Jump et al., 2009).

Estudos com pacientes e familiares com transtorno bipolar do humor indicaram a importância da COMT para o processamento emocional, além da ativação das estruturas de regiões pré-frontais e límbicas (Lelli-Chiesa,2011).

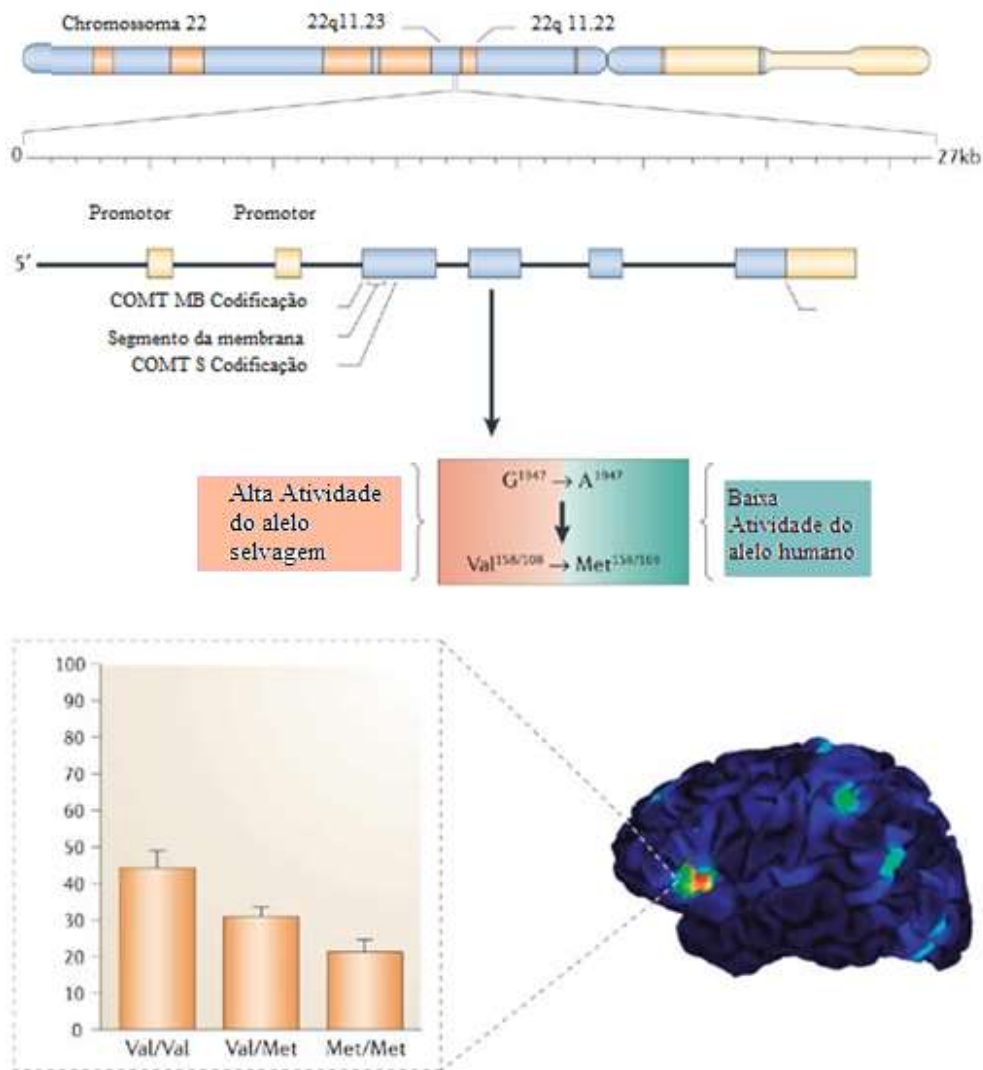


Figura 02. Codificação do Gene da COMT, para a variante valina e metionina

Adaptada de Nature Neuroscience, em www.nature.com. Lindenberg e Weinberger, (2006). E localiza no cromossomo 22, em que lugar está o *linkage* da COMT, para a produção das proteínas Valina (val) e Metionina (met) e concentração no sangue, relativo produção no córtex pré-frontal.

Quando se apontam as estruturas envolvidas na inabilidade das tarefas das pessoas portadoras do transtorno bipolar do humor, a literatura descreve perdas progressivas de volume-massa cinzenta no córtex pré-frontal, cíngulo anterior e córtex sub gental. Achados inconsistentes no lobo temporal e regiões subcorticais, como amígdala quanto ao volume, contudo não quanto ao funcionamento em exames de ressonância magnética funcional (Lin et al., 2013).

Referente a três estudos de revisão, sobre alterações em estruturas neuroanatomicas e funções cognitivas e achados neurocognitivos (Meyer et al., 2004; Gruber et al., 2008; Ancín et al., 2010; Bonin et al., 2010) apontam que entre as disfunções cognitivas são marcadores

endofenotípicos os déficits de funcionamento executivo. Afirmam ainda que como o comportamento disexecutivo podem estar presentes desde o início do transtorno bipolar e que parecem persistir ao longo do tempo, melhorando com o tratamento e remissão. As dificuldades atencionais também são alvo de diversos artigos, e apontam como manifestação sintomática da bipolaridade, entre as principais inabilidades encontram-se a sustentação da atenção, e a velocidade de processamento (Wingo et al., 2009; Van Rheenen, 2014).

A memória passa a ser outra sessão sobre as dificuldades encontradas no transtorno bipolar do humor, segundo Thompson, 2005. A memória é uma das variáveis mais pesquisadas, e os artigos evidenciam déficits, mas a memória de trabalho parece ser a mais afetada (Gruber et al., 2010; Ivleva et al., 2012; Henry et al., 2013).

Quanto aos aspectos da impulsividade e personalidade (Chiaroni et al., 2005; Evans et al., 2005; Mendlowicz et al., 2005) afirmam que parentes bipolares apresentam níveis mais elevados de traços temperamentais do que os controles normais. E Greenwood, 2013 assegura que tais resultados estão de acordo com estudos anteriores e que além de servir como um endofenótipo para transtorno bipolar, a julgar pelo fato de que estudos controlados mostrarem que a herdabilidade e o *linkage* de alguns genes. Ainda compara as características de familiares “cl clinicamente bem” obter escores mais elevados do que os controles.

A última variável candidata a endofenótipo do transtorno bipolar do humor seria o sono, mesmo que avaliado por meio de escala subjetiva, uma vez que existem poucos estudos confirmatórios de caráter objetivo, medidas fisiológicas do sono como endofenótipos (Birmaher, 2010). Portanto, indica-se que o sono e seus distúrbios pertencem ao grupo de endofenótipos.

O nosso estudo tem como objetivo estabelecer associações genéticas (genotipagem, equilíbrios/desequilíbrios entre grupos e *odds-ratio*) em um pequeno grupo amostral, portanto, é objetivo desse capítulo:

- Verificar a associação dos polimorfismos da COMT (rs4680 e rs4818) pesquisados entre os grupos de pacientes, familiares e controles ligados ao transtorno bipolar do humor.

Material e Métodos

Seleção dos grupos de pacientes, familiares e controles

A seleção da amostra clínica foi estabelecida por pacientes que aceitaram participar do estudo, e são tratados no Núcleo de Transtornos Afetivos – NTA, que integraram o projeto intitulado ‘Avaliação multidimensional do transtorno afetivo bipolar: estudo com pacientes e seus familiares de primeiro grau, impulsividade, comorbidades, cognição, ciclo de sono vigília, processamento emocional e traumas sofridos na infância’. Identificamos apenas uma parte deste, que está aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG – ÉTICA 553/08 – ANEXO).

No rastreio de variações genéticas realizadas em uma subamostra da população em atendimento no Hospital das Clínicas da UFMG, identificamos 43 pacientes com transtorno bipolar do humor (idade entre 18 e 68 anos). Estes indivíduos e o grupo controle foram pareados por sexo, idade e escolaridade a fim de garantir uma distribuição mais homogênea da amostra. As famílias participantes no estudo são majoritariamente mestiças (latinos) e o grupo de familiares (GTBH-F) tem média de idade de 44,20 anos (16,83), conforme a tabela 03.

Os pacientes com média de idade de 44,19 anos (13,68) foram diagnosticados e caracterizados por meio de escalas e diagnósticos para o transtorno bipolar do humor (DSM-IV e Mini Plus). Além de serem pacientes pré-selecionados por triagem para o atendimento no NTA, diagnóstico feito por profissional treinado. As escalas de avaliação clínica de depressão (Escala BECK) e de mania (Young) foram aplicadas para identificar se os pacientes estavam eutímicos e em remissão de sintomas do espectro bipolar.

Extração e quantificação do DNA genômico

O sangue do qual se extraiu o DNA, foi retirado por profissionais de enfermagem, e técnicos de enfermagem com intuito de garantir o menor risco aos pacientes, familiares e controles. A extração de DNA dos indivíduos que formam as amostras foi feita por meio de um protocolo adaptado para o Laboratório de Medicina Molecular da UFMG. A composição das soluções preparadas, e após a extração de DNA, a sua concentração foi estimada por meio do uso do espectrofotômetro Nanodrop ND-1000. Este aparelho mede a concentração e

pureza de amostras de ácidos nucleicos com elevada precisão necessitando apenas 1µl de volume da amostra, sem recurso a diluições, cuvets ou capilares. É possível aferir a qualidade do DNA, por meio dos rácios de absorvância 260/230 nm e 260/280 nm, determinados pelo espectrofotómetro. As soluções stock de DNA são armazenadas a 4°C assim como as soluções trabalho, preparadas posteriormente, com uma concentração final de 25 ng/µl e mantidas a 4°C, no freezer. As placas são montadas para a leitura das placas.

Sequência de DNA do gene COMT e Genotipagem

O método de Sanger (Darnell, Lodish, e Baltimore, 1990) conhecido por PCR (*Polymerase Chain Reaction*), é um método de reação em cadeia, que propõe ler a sequência de bases de nucleotídeos, ao longo da cadeia de DNA. Foram sequenciados dois produtos de PCR referente a dois códons do gene da COMT, a fim de nomear a existência de polimorfismos e determinar por inferência probabilística qual é a maior ou menor produção dos aminoácidos metionina (met) por valina (val).

A leitura sobre as bases nitrogenadas é feita por meio de sondas fluorescentes, que são complementares à região do SNP, dos quais são exemplos: CCAGCGGATGGTGGATTTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGA – rs4680 – VIC/FAM; GCCTGCTGTCACCAGGGGCGAGGCT[C/G]ATCACCATCGAGATCAACCCCGACT – rs4818 – VIC/FAM.

O fluoróforo *179epórter* VIC ® (de cor verde) é responsável por marcar o alelo contendo a base C (citosina) e o FAM™ é responsável por detectar o alelo que contém a base nitrogenada T (tiamina).

Todos os dados e os SNPs foram selecionados no banco de dados online HapMap (www.hapmap.org) e pelo banco de dados de SNPs do *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), descritos na tabela 01.

Tabela 02. Descrição dos marcadores dos genes

SNP	Polimorfismo	Alelo ancestral	Posição
rs4680	A/G	G*	COMT CROMOSSOMO 22
rs4818	C/G	G*	COMT CROMOSSOMO 22

A técnica de PCR em tempo real foi utilizada com o objetivo de discriminar os alelos, no equipamento Stratagene Mx3005, (MxPro QPCR System, 2007 Software, La Jolla, CA). Por fazer parte da rotina de genotipagem do Laboratório de Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais, usou-se o protocolo TaqMan® *Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Ao empregar o TaqMan®, desenvolvido por ABI (Applied Biosystems Inc., Foster, CA) e as versões *assay-on-demand* e *assay-by-design* constituído por dois pares de oligonucleotídeos: forward e reverse (oligonucleotídeos na concentração de 900 µM), um marcador – 1 VIC® dye – detecta a presença do alelo 1 (marcadores com concentração final de 200 µM), um marcador 2 FAM™ dye – detecta a presença do alelo 2 (marcadores com concentração final de 200 µM).

O eixo y representa a fluorescência FAM e o eixo x representa a fluorescência Hex (Figura 03).

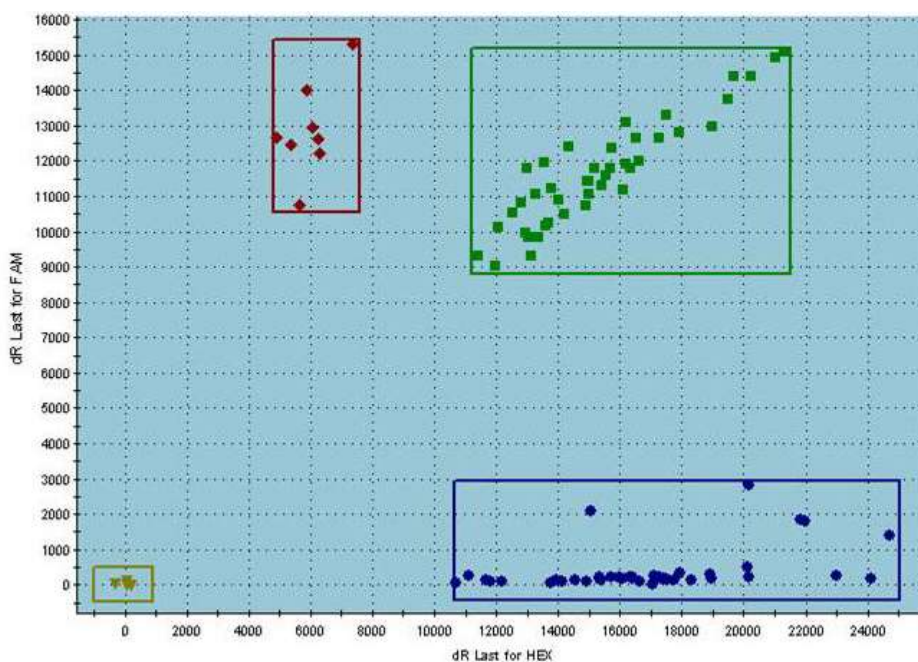


Figura 03. Exemplo de Gráfico do Real Time PCR – discriminação alélica para tag rs4680, da COMT

Análise Estatística

As frequências de haplótipos e o genótipo foram confrontadas entre os grupos com o teste χ^2 , os softwares utilizados na pesquisa foram Biostat (versão 5.0) para a análise de equilíbrio de Hardy-Weinberg e *linkage disequilibrium* (LD), *odds ratio* (OR) e cálculo das distribuições alélicas e genotípicas entre os grupos. O SPSS (versão 22) e R (versão 3.0.2) foram utilizados para os resultados descritivos e de associação. Considerou-se a significância

de $p < 0,001$ e $p \leq 0,05$.

Resultados

As características demográficas foram analisadas usando χ^2 (variáveis nominais) e análise de variância (variáveis contínuas), consideramos as variáveis idades, escolaridade, níveis sócios econômicos (tabela 03).

Tabela 03. Descrição das variáveis sóciodemográficas

Variável	GTBH	GTBH – F	GC	F (ANOVA)	p-valor
	n (%)	n (%)	n (%)		
Idade	39	42	38		
Média (DP)	44,36 (13,47)	44,52 (17,07)	43,76 (12,87)	0,029	0,971
18-35	11 (09,24)	17 (14,28)	12 (10,08)		
36-54	19 (15,96)	13 (10,92)	16(13,44)		
55-88	09 (07,56)	12 (10,84)	10 (08,44)	χ^2	p-valor
Total	39 (32,77)	42 (35,29)	38 (31,93)	2,860	0,581
Sexo					
Feminino	27 (22, 68)	34 (28,57)	31 (26,05)		
Masculino	12 (10,08)	08 (06,72)	07 (05,88)	χ^2	p-valor
Total	39 (32,77)	42 (35,29)	38 (31,93)	2,095	0,351
Escolaridade					
Fundamental Completo	02 (01,68)	03 (02,52)	00 (00,00)		
Fundamental Incompleto	05 (04,20)	07 (05,88)	07 (05,88)		
Médio/Técnico	17 (14,28)	12 (10,08)	16 (13,44)		
Superior Incompleto	04 (03,36)	05 (04,20)	01 (00,84)		
Superior Completo	09 (07,56)	13 (10,92)	13 (10,92)		
Pós-graduação	02 (01,68)	02 (01,68)	01 (00,84)	χ^2	p-valor
Total	39 (32,77)	42 (35,29)	38 (31,93)	9,941	0,446
Nível Sócio econômico					
A1	00 (00,00)	01 (00,84)	00 (00,00)		
A2	05 (04,20)	03 (02,52)	06 (05,04)		
B1	06 (05,04)	08 (06,72)	07 (05,88)		
B2	14 (11,76)	15 (12,60)	14 (11,76)		
C1	09 (07,53)	11 (09,24)	07 (05,88)		
C2	04 (03,36)	04 (03,36)	04 (03,36)		
D	01 (00,84)	00 (00,00)	00 (00,00)	χ^2	p-valor
Total	39 (32,77)	42 (35,29)	38 (31,93)	6,461	0,891

Na comparação das médias entre os grupos, a análise de variância foi considerada e não houve diferença estatisticamente significativa entre e dentre os grupos ($F_{123,1} = 0,029$; $p < 0,001$).

A idade foi dividida em intervalos por amostragem, com o objetivo de considerar o jovem adulto (18-35) anos, o adulto (36-54) anos e o adulto em fase de envelhecimento (55-88) anos. Por se considerar o fator de desenvolvimento para o traço de cognição e personalidade, e entre os grupos na variável categórica idade não houve diferenças significativas.

A variável gênero, no teste do χ^2 também não apresentou dados com diferenças significativas entre os grupos. Contudo, por frequência e porcentagem observa-se o maior número de mulheres na amostra. Como a frequência esperada e observada na contingência são proporcionais entre os grupos, com grau de liberdade 1.

Não houve associação significativa entre a escolaridade e os grupos, $\chi^2 (1) = 9,941$ e $p = 0,446$. Isso parece representar de fato de que não existe o risco relativo dos grupos serem muito diferentes quanto á escolaridade. Mesmo quando não pareamos o grupo, como no caso do grupo de familiares. A variável nível socioeconômico não foi controlada, e mesmo assim o, $\chi^2 (1) = 6,461$ e ($p < 0,001$) não apresentou diferenças estatisticamente significativa (tabela 03).

Os dados a seguir apresentados evidenciam os grupos de alelos encontrados na amostra, ou seja, o genótipo observado por grupo de sujeitos estudados. Foram genotipados 120 sujeitos, com dois SNPs, todos para o gene da COMT. Dentre os grupos, alguns são classificados por indeterminados, pois durante a PCR não obtiveram a expressão do gene determinada. Valores de p considerados significativos quando $\leq 0,05$, (tabela 04).

Tabela 04. Distribuição genotípica de tags SNP rs4680 e rs4818 por grupos

COMT	GTBH	GTBH-F	GC			
rs4680	N (%)	N (%)	N (%)			
A/A	09 (07,69)	15 (12,82)	18 (15,38)			
A/G	22 (18,80)	24 (20,51)	16 (13,67)			
G/G	07 (05,98)	02 (01,70)	04 (03,41)	χ^2	df	p-valor
Total	38 (32,47)	41 (35,04)	38 (32,47)	9,28	6	0,187
Indeterminados	05 (04,27)	01 (00,85)	01 (00,85)			
G*	29 (27,10)	26 (24,30)	20 (18,69)	χ^2	df	p-valor
A	09 (08,41)	15 (14,01)	18 (16,82)	6,29	4	0,178
rs4818	N (%)	N (%)	N (%)			
C/C	04 (03,73)	11 (10,28)	09 (08,41)			
C/G	20 (18,69)	16 (14,95)	09 (08,41)			
G/G	11 (10,28)	13 (12,14)	14 (13,08)	χ^2	df	p-valor
Total	35 (32,71)	40 (37,38)	32 (29,90)	10,20	6	0,116
Indeterminados	08 (07,47)	02 (01,86)	07 (06,54)			
G*	31 (28,97)	29 (27,10)	23 (21,49)	χ^2	df	p-valor
C	04 (3,73)	11 (10,28)	09 (08,41)	6,74	4	0,150

* Alelo Ancestral

Observa-se pela tabela 04 que no grupo de pacientes (GTBH) e familiares (GTBH-F) houve a expressão maior do genótipo AG, 22 (18,80); 24 (20,51), respectivamente. E no grupo de controle o maior número de sujeitos expressou o genótipo AA para o marcador

rs4680, 18 (15,38). Portanto ao classificarmos os grupos se percebe que não houve associação significativa (qui-quadrado) que justificasse diferenças entre os grupos.

Tabela 05. Equilíbrio de Hardy-Weinberg para tags SNP rs4680 por grupos

GTBH			
Sistema A/G	Genótipo AA	Genótipo AG	Genótipo GG
Observado =	09	22	07
Esperado =	10,52	18,94	08,52
Qui-Quadrado =	0,986		
Graus de liberdade =	1		
p-valor =	0,320		
	Alelo A	Alelo G	
Estimação =	0,5263	0,4737	
GTBH-F			
Sistema A/G	Genótipo AA	Genótipo AG	Genótipo GG
Observado =	15	24	02
Esperado =	17,78	18,43	04,78
Qui-Quadrado =	3,72		
Graus de liberdade =	1		
p-valor =	0,0535		
	Alelo A	Alelo G	
Estimação =	0,6585	0,3415	
GC			
Sistema A/G	Genótipo AA	Genótipo AG	Genótipo GG
Observado =	18	16	04
Esperado =	17,78	16,42	03,78
Qui-Quadrado =	0,025		
Graus de liberdade =	1		
p-valor =	0, 8744		
	Alelo A	Alelo G	
Estimação =	0,6842	0,3158	

Nenhuma associação alélica foi encontrada, nos SNPs rs4680 e rs4818 da COMT para a expressão do alelo selvagem. Os sujeitos foram classificados entre os três grupos (GTBH, GTBH-F e GC), em seguida de acordo com a genotipagem da COMT (AA, AG, GG) ou em dois grupos de acordo com a presença do alelo G da COMT [G+, G* (GG e AG ou CG)] ou G-, A, C (AA ou CC)]. A escolha do alelo G foi feita por ter um risco maior na esquizofrenia (Shifman et al., 2002) e no transtorno bipolar do humor (Burdick et.al., 2007; Shifman et al.,

2002; Soeiro-de-Souza, 2012; Malloy-Diniz, 2013) e ligados aos aspectos cognitivos (Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002; Barnett, Scoriels e Munafò, 2008).

Tabela 06. Equilíbrio de Hardy-Weinberg para tags SNP rs4818 por grupos

GTBH			
Sistema C/G	Genótipo CC	Genótipo CG	Genótipo GG
Observado =	04	20	11
Esperado =	05,60	16,80	12,60
Qui-Quadrado =	1,269		
Graus de liberdade =	1		
p-valor =	0,2598		
	Alelo C	Alelo G	
Estimação =	0,400	0,600	
GTBH-F			
Sistema C/G	Genótipo CC	Genótipo CG	Genótipo GG
Observado =	11	16	13
Esperado =	9,025	19,95	11,02
Qui-Quadrado =	1,568		
Graus de liberdade =	1		
p-valor =	0,2105		
	Alelo C	Alelo G	
Estimação =	0,4750	0,5250	
GC			
Sistema C/G	Genótipo CC	Genótipo CG	Genótipo GG
Observado =	09	09	14
Esperado =	05,69	15,60	10,69
Qui-Quadrado =	5,737		
Graus de liberdade =	1		
p-valor =	0,0166*		
	Alelo C	Alelo G	
Estimação =	0,4219	0,5781	

* Assumindo a hipótese nula no nível de 0,05

Ao calcularmos o equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, verificamos o desequilíbrio constatado com o marcador rs4818 para o grupo controle. O desequilíbrio constatado com o marcador rs4818 pode ser explicado devido à estratificação das amostras, e segregação para o fator doença ou por características étnicas. (tabelas 05 e tabelas 06).

O erro de genotipagem foi investigado com repetição de 10% de todas as amostras para todos os marcadores. E para o marcador rs4618, todos os grupos se encontram em equilíbrio, para $p < 0,05$.

Para melhor evidenciar as alterações entre os grupos, nas distribuições genotípicas, calculamos o odds-ratio que evidencia dentro de um intervalo de confiança qual a probabilidade do grupo de referência ser um controle interno para amostra estudada. Ou seja, referencia se existe ou não associação entre os grupos, no que se refere aos alelos estudados (tabela 07).

Tabela 07. Odds-ratio, distribuição genotípica rs4680 entre grupos

A/G	O.R. <i>Odds ratio</i>	I.C. Intervalo de confiança		Presença de G	
		95%Lo- 95%Hi	p	χ^2	p-valor
GC x GTBH-F	1,56	0,63 – 3,83	0,457	0,944	0,331
GC x GTBH	2,90	1,08 – 7,74	0,050*	4,721	0,030
GTBH-F x GTBH	1,85	0,69 – 4,96	0,316	1,566	0,232

* Assumindo a hipótese nula no nível de 0,05

Tabela 08. Odds-ratio, distribuição genotípica rs4818 entre grupos

C/G	O.R. <i>Odds ratio</i>	I.C. Intervalo de confiança		Presença de G	
		95%Lo- 95%Hi	p	χ^2	p-valor
GC x GTBH-F	1,03	0,36 – 2,91	0,836	0,003	0,953
GC x GTBH	3,03	0,83 – 11,07	0,156	3,029	0,083
GTBH-F x GTBH	3,04	0,86 – 10,66	0,132	3,130	0,094

* Assumindo a hipótese nula no nível de 0,10

Na análise alélica, o SNP rs4680 mostrou associação quanto à presença do alelo G ($p=0,055$) entre o grupo de pacientes acometidos pelo transtorno bipolar do humor e o grupo controle (tabela 07). Com os demais marcadores, não foram observadas associações na análise genotípica entre os grupos.

Para cada associação e *odds-ratio* calculado, o grupo de referência foi o próprio controle, e entre familiares e pacientes escolhemos o grupo de familiares como controle interno para a amostra, de acordo com a tabela 08.

Discussão

A partir de vários estudos sobre a cognição em pacientes com transtorno bipolar do humor, familiares de primeiro grau não afetados e pessoas saudáveis existe o modelo de endofenótipo parece estar definido para a cognição (Bora et al., 2006). Contudo, com o

aumento de diagnósticos de casos de transtorno bipolar do humor, torna-se cada vez mais urgente o conhecimento da doença de forma que permita a criação de ações que garantam a saúde física, psicológica e social dos acometidos. Portanto, estudos pormenorizados, a fim de se estabelecer diagnósticos mais confiáveis da doença são necessários, e dessa forma novos conhecimentos sobre as bases genéticas e os processos etiológicos, neurocientíficos e fisiopatológicos são imprescindíveis.

Ao estudar os efeitos cognitivos do genótipo da COMT em pacientes com transtorno bipolar do humor, vários efeitos foram observados, entre eles: a estratificação amostral, que gerou grupos muito pequenos, com comparações alélicas robustas e consequentemente com resultados por grupos insignificantes.

Os resultados por funções cognitivas, de personalidade, habilidades sociais e análises subjetivas do sono não foram considerados, por não expressarem dados conclusivos, ou que pudessem sofrer análises estatísticas pormenorizadas. Uma vez, que não preenchem os requisitos básicos da distribuição amostral por grupos.

Então, o primeiro ponto a ser considerado é a distribuição amostral. Esta não obedece à distribuição de Hardy-Weiberg para o SNP rs4818, o que não invalida os dados, mas nos faz considerar a hipótese de distribuição não representativa dos grupos amostrais.

Os principais efeitos encontrados são compatíveis com a literatura, que apontam diferenças significativas entre os grupos de pessoas saudáveis e o grupo de pacientes com transtorno bipolar do humor para o polimorfismo rs4680, se considerarmos um $p < 0,05$. E se considerarmos o $p < 0,10$ o polimorfismo rs4818 também apresenta diferença média significativa para o grupo de pessoas com transtorno bipolar do humor (Michelon et al., 2005; Kapczinski e Quevedo, 2009 e Alves et al., 2012).

Entre as principais limitações do nosso estudo, encontram-se a pequena amostra, a falta de controle medicamentoso e a não estratificação sobre o tipo de TBH, embora existisse um controle para a eutímia. Os pontos fortes desse estudo dizem respeito ao emparelhamento educacional quanto aos aspectos cognitivos, o uso de uma completa bateria de avaliação neuropsicológica e uma amostra mais uniforme quanto à idade e nível socioeconômico. E que os nossos resultados permitam propor que o alelo G + pode ser um fator de proteção para o grupo de familiares de primeiro grau e pessoas saudáveis que participaram do estudo, sem generalizar os dados para populações, apenas para uma pequena população de pacientes bipolares.

Referências bibliográficas

ALVES, Verônica de Medeiros et al . Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo , v. 39, n. 1, 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832012000100007&lng=en&nrm=iso>.

ANCÍN, I. et al. Sensory gating deficit is associated with catechol-O-methyltransferase polymorphisms in bipolar disorder. **World J Biol Psychiatry**, v. 12, n. 5, p. 376-84, Aug 2011. ISSN 1814-1412. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595525> >.

ANCÍN, I. et al. Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 122, n. 3, p. 235-45, Sep 2010. ISSN 1600-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105148>

BALDESSARINI, R. J. Comparing tolerability of olanzapine in schizophrenia and affective disorders: a meta-analysis. **Drug Saf**, v. 35, n. 12, p. 1183; author reply 1183-4, Dec 2012. ISSN 0114-5916. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137152> >.

BARNETT, J. H et al. Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158 Met polymorphism on cognitive function in children. *Am J Psychiatry*, v. 164, p. 142-149, 2007.

BELGROVE, M.A. et al., The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. **Exp Brain Res**, v.163, p. 352–60, 2005.

BENDER, S. et al. Time-resolved influences of functional DAT1 and COMT variants on visual perception and post-processing. **PLoS ONE**, v. 7, n 7, Jul 2012.

BIRMAHER, B. et al. Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 3, p. 321-30, Mar 2010. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080982> >.

BONIN, T. et al. In vivo Fourier-domain full-field OCT of the human retina with 1.5 million A-lines/s. **Opt Lett**, v. 35, n. 20, p. 3432-4, Oct 2010. ISSN 1539-4794. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20967090> >.

BORECKI, I. B.; SUAREZ, B. K. Linkage and association: basic concepts. **Adv Genet**, v. 42, p. 45-66, 2001. ISSN 0065-2660. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037313> >.

BRAMON, E. et al. A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. **Biol Psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 386-97, Mar

2014. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871474> >.

BRUDER, G. E. et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. **Biol Psychiatry**, v. 58, n. 11, p. 901-7, Dec 2005. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043133> >.

BYERLEY, W.; BADNER, J. A. Strategies to identify genes for complex disorders: a focus on bipolar disorder and chromosome 16p. **Psychiatr Genet**, v. 21, n. 4, p. 173-82, Aug 2011. ISSN 1473-5873. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453718> >.

CHAPMAN, C. R. et al. Sensory and affective dimensions of phasic pain are indistinguishable in the self-report and psychophysiology of normal laboratory subjects. **J Pain**, v. 2, n. 5, p. 279-94, Oct 2001. ISSN 1526-5900. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622807> >.

CHEN, J. et al. Association of Wnt-Inducible Signaling Pathway Protein 1 Genetic Polymorphisms With Lung Cancer Susceptibility and Platinum-Based Chemotherapy Response. **Clin Lung Cancer**, Dec 2014. ISSN 1938-0690. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656821> >.

CHIARONI, P. et al. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? **J Affect Disord**, v. 85, n. 1-2, p. 135-45, Mar 2005. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780684> >.

CHUANG, L. C. et al. Pathway analysis using information from allele-specific gene methylation in genome-wide association studies for bipolar disorder. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e53092, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326387> >.

CHUMAKOV, I. et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 21, p. 13675-13680, 2002.

CICHON, S. et al. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5'-region are associated with bipolar affective disorder. **Hum Mol Genet**, v. 17, n. 1, p. 87-97, Jan 2008. ISSN 0964-6906. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905754> >.

CONNERS, C. K. Conner's Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows. MHS Staff Eds; 2003.

CONSORTIUM, W. T. C. C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. **Nature**, v. 447, n. 7145, p. 661-78, Jun 2007. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554300> >.

DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. *Molecular Cell Biology*. Second Edition. **Scientific American Books**. Distributed by W. H. Freeman and Company, New York. p. 213. 1990.

DE FRIAS, C.M. et al., COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. **Behav Genet**, v.34, p. 533-539, 2004.

DEKKER, M. C.; VAN DUIJN, C. M. Prospects of genetic epidemiology in the 21st century. **European Journal of Epidemiology**. v. 18, n. 7, p. 607-616, 2003

DEL PRETTE, Z. A.; DEL PRETTE, A. Habilidades sociais e análise comportamental: proximidades históricas e atualidades. **Revista Perspectivas**, v 1, n 2, p. 104-115, 2010.

DIAZ-ASPER, C.M. et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. **Biol Psychiatry**, v. 63, p.72-79, 2008

DUFFY, A. et al. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. **Early Interv Psychiatry**, v. 6, n. 2, p. 128-37, May 2012. ISSN 1751-7893. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22182213> >

ERK, S. et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. **J Neurosci**, v. 30, n. 47, p. 15726-34, Nov 2010. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106812> >

ESPADA, J.; ESTELLER, M. DNA methylation and the functional organization of the nuclear compartment. **Semin Cell Dev Biol**, v. 21, n. 2, p. 238-46, Apr 2010. ISSN 1096-3634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892028> >

ESPADA, Maria Margarida Saial Santos Guiomar. Envolvimento da via de sinalização BDNF/TRKB na etiologia do autismo: análise genética. Lisboa, 2010. 100 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente) - Programa de Pós-Graduação em Biologia - PPGBHM, Universidade de Lisboa, 2010.

EVANS, T. C.; HUNTER, C. P. Translational control of maternal RNAs. **WormBook**, p. 1-11, 2005. ISSN 1551-8507. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050410> >.

FAEDDA, G. L. et al. Clinical risk factors for bipolar disorders: A systematic review of prospective studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 168, p. 314-321, 2014.

FRAZER, L. N.; LOVELL, S. C.; O'KEEFE, R. T. Analysis of synthetic lethality reveals genetic interactions between the GTPase Snu114p and snRNAs in the catalytic core of the *Saccharomyces cerevisiae* spliceosome. **Genetics**, v. 183, n. 2, p. 497-515-1SI-4SI, Oct 2009. ISSN 1943-2631. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620389> >.

GEORGIEVA, S. S. et al. The extraction of 3D shape from texture and shading in the human brain. **Cereb Cortex**, v. 18, n. 10, p. 2416-38, Oct 2008. ISSN 1460-2199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281304> >.

GOLDMAN, D.; DUCCI, F. Deconstruction of vulnerability to complex diseases: enhanced effect sizes and power of intermediate phenotypes. **ScientificWorldJournal**, v. 7, p. 124-30, 2007. ISSN 1537-744X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982585> >.

GOODING, D. C.; GRABOWSKI, J. A.; HENDERSHOT, C. S. Fixation stability in schizophrenia, bipolar, and control subjects. **Psychiatry Res**, v. 97, n. 2-3, p. 119-28, Dec 2000. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166084> >.

GORDON, D.; FINCH, S. J. Factors affecting statistical power in the detection of genetic association. **J Clin Invest**, v. 115, n. 6, p. 1408-18, Jun 2005. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15931375> >.

GOTTESMAN, I.I.; GOULD, T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **Am. J. Psychiatry** 160, 636–645; 2003.

GREENWOOD, T. A. et al. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 748-55, Nov 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972719> >.

GRUBER, J.; EIDELMAN, P.; HARVEY, A. G. Transdiagnostic emotion regulation processes in bipolar disorder and insomnia. **Behav Res Ther**, v. 46, n. 9, p. 1096-100, Sep 2008. ISSN 1873-622X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684436> >.

GRUBER, J.; KRING, A. M. Narrating emotional events in schizophrenia. **J Abnorm Psychol**, v. 117, n. 3, p. 520-33, Aug 2008. ISSN 0021-843X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18729606> >.

GRUBER, O. et al. Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. **Hum Brain Mapp**, v. 31, n. 1, p. 115-25, Jan 2010. ISSN 1097-0193. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603410> >.

HARRIS, S.E. et al., The functional COMT polymorphism, Val158Met is associated with logical memory and personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 years olds. **Neurosci Lett**, v. 385, p. 1-6, 2005.

HEATON, R. et al.. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: manual revisado e ampliado; adaptação e padronização brasileira Jurema Alcides Cunha et al. São Paulo: **Casa do Psicólogo**, 2005.

HENRY, B. L. et al. Inhibitory deficits in euthymic bipolar disorder patients assessed in the human behavioral pattern monitor. **J Affect Disord**, v. 150, n. 3, p. 948-54, Sep 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759280> >.

HONG, J. et al. Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. **Neuroreport**, v. 9, n. 12, p. 2861-2864, 1998.

IVLEVA, E. I. et al. Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. **Psychiatry Res**, v. 196, n. 1, p. 38-44, Mar 2012. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342122> >.

JUMP, A. S.; MARCHANT, R.; PEÑUELAS, J. Environmental change and the option value of genetic diversity. **Trends Plant Sci**, v. 14, n. 1, p. 51-8, Jan 2009. ISSN 1360-1385. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19042147> >.

KERNER, B. et al. Polymorphisms in the GRIA1 gene region in psychotic bipolar disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 150B, n. 1, p. 24-32, Jan 2009. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484081> >.

KERNER, B. Glutamate Neurotransmission in Psychotic Disorders and Substance Abuse. **Open Psychiatr J**, v. 3, p. 1-8, Jan 2009. ISSN 1874-3544. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898680> >.

KERNER, B.; NORTH, K. E.; FALLIN, M. D. Use of longitudinal data in genetic studies in the genome-wide association studies era: summary of Group 14. **Genet Epidemiol**, v. 33 Suppl 1, p. S93-8, 2009. ISSN 1098-2272. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924713> >.

LELLI-CHIESA, G. et al. The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. **Psychol Med**, v. 41, n. 4, p. 779-88, Apr 2011. ISSN 1469-8978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667170> >.

LIM, C. S. et al. Neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, p. 418-435, 2013.

MACDONALD, A.W. et al., COMT val 158Met and executive control: A test of the benefit of specific to translational research. **J Abnorm Psychol**, v. 116, p. 306-312, 2007.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Association between the Catechol O-methyltransferase (COMT) Val158met polymorphism and different dimensions of impulsivity. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e73509, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039968> >.

MALLOY-DINIZ, L. F.; PAULA, J. J.; LOSCHIAVO-ALVARES, F. Q.; FUENTES, D.; LEITE, W. B. Exame das funções executivas. In: Malloy-Diniz, L. F.; Fuentes, D.; Mattos, P.; Abreu, N. E Cols. **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MANNISTO, P. T.; KAAKKOLA, S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the new selective COMT inhibitors. **Pharmacological Reviews**. v. 51, n. 4, p. 593-628, 1999. Disponível em: < <http://www.pharmrev.org>>

MANSOUR, H. A. et al. Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: Focus on the serotonin transporter. **Annals of Medicine**. v. 37, n. 8, p. 590-602, 2005.

MCGUFFIN, P. et al. The genetics of affective disorder and suicide. **Eur Psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 275-7, Jun 2010. ISSN 1778-3585. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462744> >.

MENDLOWICZ, M. V. et al. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. **J Affect Disord**, v. 85, n. 1-2, p. 147-51, Mar 2005. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780685> >.

MEYER, P. T. et al. Quantification of cerebral A1 adenosine receptors in humans using [18F]CPFPX and PET: an equilibrium approach. **Neuroimage**, v. 24, n. 4, p. 1192-204, Feb 2005. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670697> >

MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 10, p. 818-827, 2006.

MICHELON, L.; VALLADA, H. Genetics of bipolar disorder. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26 Suppl 3, p. 12-6, Oct 2004. ISSN 1516-4446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15597133> >.

MICK, V. E. et al. The regulated expression of a diverse set of genes during thymocyte positive selection in vivo. **J Immunol**, v. 173, n. 9, p. 5434-44, Nov 2004. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494490> >.

MUNAFÒ, M. R.; CLARK, T. G.; FLINT, J. Assessing publication bias in genetic association studies: evidence from a recent meta-analysis. **Psychiatry Res**, v. 129, n. 1, p. 39-44, Nov 2004. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572183> >.

MUNAFÒ, M. R.; FLINT, J. Meta-analysis of genetic association studies. **Trends Genet**, v. 20, n. 9, p. 439-44, Sep 2004. ISSN 0168-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313553> >.

NORDBORG, M.; INNAN, H. Molecular population genetics. **Curr Opin Plant Biol**, v. 5, n. 1, p. 69-73, Feb 2002. ISSN 1369-5266. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788311> >.

NOVÁK, P.; NEUMANN, P.; MACAS, J. Graph-based clustering and characterization of repetitive sequences in next-generation sequencing data. **BMC Bioinformatics**, v. 11, p. 378, 2010. ISSN 1471-2105. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633259> >.

NOVAK, R. et al. The MAPK/ERK and PI3K pathways additively coordinate the transcription of recombination-activating genes in B lineage cells. **J Immunol**, v. 185, n. 6, p.

3239-47, Sep 2010. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709952> >.

OTT, J. Methods of analysis and resources available for genetic trait mapping. **J Hered**, v. 90, n. 1, p. 68-70. Jan-Feb 1999a. ISSN 0022-1503. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9987907> >.

OTT, J.; RABINOWITZ, D. A principal-components approach based on heritability for combining phenotype information. **Hum Hered**, v. 49, n. 2, p. 106-11, Mar 1999b. ISSN 0001-5652. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077732> >.

QUINN, E. M. et al. Evidence for cis-acting regulation of ANK3 and CACNA1C gene expression. **Bipolar Disord**, v. 12, n. 4, p. 440-5, Jun 2010. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636642> >.

RAVEN, J.C. (2000) *Matrizes Progressivas: escala geral*. São Paulo: Casa do Psicólogo.

RIPKE, S. et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*, v. 45, n. 10, p. 1150-9, Oct 2013. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974872> >.

ROCHE, S.; MCKEON, P. Support for tryptophan hydroxylase-2 as a susceptibility gene for bipolar affective disorder. **Psychiatr Genet**, v. 19, n. 3, p. 142-6, Jun 2009. ISSN 1473-5873. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352219> >.

RUBERTO, G. et al. The cognitive impact of the ANK3 risk variant for bipolar disorder: initial evidence of selectivity to signal detection during sustained attention. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e16671, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304963> >.

SABUNCIYAN, S. et al. Polymorphisms in the homeobox gene OTX2 may be a risk factor for bipolar disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 144B, n. 8, p. 1083-6, Dec 2007. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541950> >.

SALGADO, J. V. et al. Applicability of the Rey auditory-verbal learning test to an adult sample in Brazil. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 33, n. 3, p. 234-7, Sep 2011. ISSN 1809-452X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971775> >.

SCHULZE, T. G. et al. Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 487-91, May 2009. ISSN 1476-5578. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088739> >.

SEIFUDDIN, F. et al. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 159B, n. 5, p. 508-18, Jul 2012. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573399> >.

SKLAR, P. et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. **Nature genetics**, v. 43, n. 10, p. 977, 2011.

SOEIRO-DE-SOUZA, M. G. et al. COMT polymorphisms as predictors of cognitive dysfunction during manic and mixed episodes in bipolar I disorder. **Bipolar disorders**, v. 14, n. 5, p. 554-564, 2012.

STARR, J.M. et al., COMT genotype and cognitive ability: A longitudinal aging study. **Neurosci Lett**, v. 421, p.57-61, 2007.

SPIELMAN, D. M. et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging of ethanol in the human brain: a feasibility study. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 17, n. 5, p. 1072-7, Oct 1993. ISSN 0145-6008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8279668> >.

SPONHEIM, S. R. et al. Fragile early visual percepts mark genetic liability specific to schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 39, n. 4, p. 839-47, Jul 2013. ISSN 1745-1701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446567> >.*

THOMPSON, W.; MCCUE, L. A.; LAWRENCE, C. E. Using the Gibbs motif sampler to find conserved domains in DNA and protein sequences. **Curr Protoc Bioinformatics**, v. Chapter 2, p. Unit 2.8, Jul 2005. ISSN 1934-340X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428748> >.

TUNBRIDGE, E. M. et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) influences the connectivity of the prefrontal cortex at rest. **Neuroimage**, v. 68, p. 49-54, Mar 2013. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228511> >.

TUNBRIDGE, E. M. et al. The role of catechol-O-methyltransferase in reward processing and addiction. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 11, n. 3, p. 306-23, May 2012. ISSN 1996-3181. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483300> >.

VAN RHEENEN, T. E.; ROSSELL, S. L. An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 16, n. 3, p. 318-25, May 2014. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119238> >.

VILELA J.; LOUREIRO S. Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. In: Gorentsein C, Andrade L, Zuardi A., editores. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 113- 23.

WANG, Z. et al. Association of BDNF gene polymorphism with bipolar disorders in Han Chinese population. **Genes, Brain and Behavior**. v. 11, p. 524-528, 2012.

WARDLE, M. C. et al. Lack of association between COMT and working memory in a population-based cohort of healthy young adults. **Neuropsychopharmacology**. v. 38, p. 1253-1263, 2013.

WINGO, A. P.; HARVEY, P. D.; BALDESSARINI, R. J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 2, p. 113-25, Mar 2009. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267694> >.

ZHANG, Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. **Neural Regen Res**, v. 8, n. 28, p.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo compõe também um projeto maior desenvolvido pelo núcleo de transtornos afetivos – NTA, do departamento de saúde mental da Universidade Federal de Minas Gerais. O projeto é designado de “trios” – Avaliação dos polimorfismos do Vat 2, BMAL1, Per3, CRHR1, CRHR2, SLC6A4, DAOA, DTNBP1, NRG1, DISC1, CLOCK e BDNF em pacientes com diagnóstico do transtorno bipolar e familiares de primeiro grau.

Portanto, faz-se uma inserção de um novo polimorfismo, o da COMT ao projeto e aprovado junto ao Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (ANEXO).

Para a escolha metodológica, diversos fatores foram considerados, mas o de maior relevância foi o de adequação do método ao problema de pesquisa. Ao entrar em contato com um novo modelo de estudo, definiu-se o objeto, a validade de conteúdo, o critério, a previsão e a replicabilidade. E que as pesquisas baseadas em “porque” e “como” sugerem uma base de diferentes metodologias, entre elas a qualitativa (Remenyi et al, 1998).

Durante o processo de revisão da literatura, fatores importantes provocaram a escolha metodológica, o primeiro foi o fato de o próprio modelo considerar aspectos ambientais, psicológicos e genéticos. O segundo refere-se à existência de linhas de pesquisas de instituições utilizando essas “novas” metodologias, no caso a Análise de Redes Sociais, bem como associação de polimorfismos aos estratos cognitivos.

O terceiro diz respeito à formação acadêmica, pertencer a um programa de Neurociências da UFMG, interdisciplinar por natureza, base epistemológica e que insere no processo acadêmico as diversas metodologias em questão.

Cada capítulo da tese se apresenta com base em uma metodologia ímpar. O primeiro diz respeito à Análise de Redes Sociais, técnicas de interface entre as Ciências da Computação e as Ciências Sociais, de natureza qualitativa e quantitativa e utiliza de ferramentas de estatísticas. O segundo capítulo é baseado de forma integral nas metodologias psicológicas, dos campos da Psicometria e Neuropsicologia, para a avaliação de sujeitos. E o terceiro,

voltado ao desenvolvimento da Biologia e Medicina Molecular, baseia-se em técnicas modernas e altamente eficazes, como a PCR em tempo real. Conclui-se que, em cada capítulo, os objetivos, e os métodos de pesquisa foram delimitados de forma objetiva.

RESULTADOS

Consideram-se resultado dessa tese os artigos, (publicados, submetidos ou em apreciação) os seus dados, seus desdobramentos teóricos e as discussões baseadas nos estudos da literatura científica.

ARTIGO PUBLICADO

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

Autores: Naraiana de Oliveira Tavares, Fernando da Silva Neves e Leandro Fernandes Malloy-Diniz;

DOI: 10.1590/S0080-62342014000800031.

Trabalho premiado no 3º Congresso Ibero-Americano en Investigación Cualitativa – Universidad de Extremadura, España (ANEXO);

Referência Bibliográfica:

TAVARES, N DE O.; NEVES, F.DA S.; MALLOY-DINIZ, L.F. Modelo de Endofenótipo do Transtorno Bipolar: Análise qualitativa, fatores etiológicos e âmbitos de investigação abordados”. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 53, 2014.

ARTIGOS SUBMETIDOS

Neuropsychology assesment as predictor of endophenotype in bipolar disorders: study of trios, patients, relatives and controls – submetido à revista Cuadernos de Neuropsicología, aguardando parecer;

Social skill knowledge as endophenotype for bipolar disorders – submetido à revista Psicologia, Saúde & Doenças, aguardando parecer;

DOI: 10.1590/S0080-623420140000800030

Model endophenotype for bipolar disorder: Qualitative Analyse, etiological factors and research areas

CRITICAL REVIEW

MODELO DE ENDOFENÓTIPO DO TRANSTORNO BIPOLAR: ANÁLISE QUALITATIVA, FATORES ETIOLÓGICOS E ÂMBITOS DE INVESTIGAÇÃO ABORDADOS

MODELO ENDOFENÓTIPO DE TRANSTORNO 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

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

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.

DESCRIPTORES

Endofenótipos
Transtorno bipolar
Modelos de saúde
Análise qualitativa

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

¹Professor of Psychology, School of Education, Federal University of Goiás and Doctoral student of the Post Graduate Program in Neurosciences at the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. ²Professor of Mental Health Department and Psychiatry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. ³Professor of Mental Health Department and Psychiatry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

204

Rev Esc Enferm USP
2014; 48(Esp2):204-212
www.ee.usp.br/reeusp/

Received: 30/04/2014
Approved: 16/07/2014

OnLine

Português / Inglês
www.scielo.br/reeusp

INTRODUCTION

Bipolar Disorder (BD) is one of the most studied psychiatric disorders in mental health literature. Its nature involves various concepts of health areas, models of prevention, treatment, and rehabilitation. The model of the World Health Organization aggregates the biological, psychological, and social spheres in various aspects of research. The endophenotype model, a new psychiatric model, involves searching for biological and behavioral neuroscience for the origin patterns of psychiatric disorders.

The endophenotype model is a multi-causal model proposed in of 1973. The model emphasizes the genetic factors or genetic vulnerability as determinants of major environmental changes⁽¹⁾. The concept has gained strength and direction since the 90s. The aim of this work is to present an updated view of the research on the endophenotypes of bipolar disorder using analytical methodologies with scientific literature. Through examining the etiology, signs, and symptoms, we sought to identify how academia aggregates the factors.

One of the most widely accepted theories explains that the causal models of bipolar disorder are based on the first modification by a triggering condition that occurs due to stress, which would disrupt the environment and neuronal circuitry⁽²⁾. This change would be systematized and reach three major pathways (serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic), and then affect the cycles of sleep and wakefulness. Producing changes in circadian cycles and the functioning of neurons would result in the onset of bipolar disorder.

Genetic vulnerability and risk factors

The factor that best describes the etiology of mood disorders appears to be genetics. The first association between patients and first-degree relatives showing a correlation between symptomatology and genetic variables has been observed for over a century⁽³⁾. Thus, it is assumed that the risk of developing bipolar spectrum disorder could be 9%, and family members would have a nearly 10-fold increased risk of developing the disease than the general population⁽⁴⁾. As in other psychiatric disorders known for their influences and genetic bases, the inheritance pattern of bipolar disorder likely involves a complex interaction of several genes. Researchers have proposed possible chromosomal differences on chromosomes 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 21, 22, and the X chromosome in people with bipolar disorder. Therefore, there are several candidate genes for the development of pathology. It should be noted that the model is multifactorial, with environmental and individual factors contributing to the onset of the disease. The effects of each factor are small and cumulative, and since there are combined effects, the factors could have some critical value, perhaps caused by signaling cascades that make the disorder manifest^(5,6).

Stress in bipolar disorder

Stress is defined as an event that involves changes of any nature, whether good, bad, drastic, or sudden. The endophenotype model considers etiological causes for the bipolar spectrum, and stress would be the starting point for developing the disease⁽⁷⁾. By examining the psychosocial aspects such as the impact on quality of life, the time in which the subject was exposed to a stressful environment, and the symptoms and manifestations of the disease, one study recently revealed the association between traumatic life events and the highest levels of basal cortisol⁽⁸⁾.

Increasing evidence suggests that BD is accompanied by structural changes in the brain that may be mediated by interactions between hypercortisol and glutamate neurotoxicity. This mechanism is induced by stress and reduces neurotrophic factors and neurogenesis⁽⁹⁾. It is assumed that the environmental stress factors trigger the development cascade of BD.

Neuroscience of bipolar mood disorder

Analyses with images of patients with bipolar disorder (BD) led to preliminary conclusions distinguishing two areas that change in the paralimbic system and the prefrontal cortex, including the amygdala. The prefrontal areas are significant in cognitive function, especially executive functions, which may explain behavioral and neuropsychological changes⁽¹⁰⁾. Another specific difference observed in subjects affected by BD could be described by way of resonances, showing significant loss of asymmetry of the left/right caudate nucleus and in the right anterior frontal region. Changes in the structure of the cerebellum are still being investigated, including ventricular asymmetry. The amygdala is one of many small structures deep inside the brain which are called basal ganglia. These structures are implicated in automatic movements and behaviors that are important in maintaining the sleep-wake cycle⁽¹¹⁾.

Circadian rhythms

The changes in people with bipolar disorder can suggest specific errors in the regulation of the sleep/waking. Many involve the body's internal clock, which controls the phenomenon known as circadian rhythms. These are the regular rhythmic changes of waking and sleeping, decreased activity levels, and the sensations of hunger, thirst, and satisfaction. The chemical and biological clock that governs these rhythms is located in a part of the hypothalamus called the suprachiasmatic nucleus gland. The rhythms are based on the standard light-dark cycles and are set slowly in rhythm with the seasons. An important finding in the literature is that people with bipolar disorder seem to have more difficulty in regulating this system⁽¹²⁾.

The regulation of serotonin affects mood and appetite. In people with bipolar disorder, serotonin and other neurotransmitters may be issued in disproportionate amounts

(serotonin hypothesis). Noradrenergic and dopaminergic hypotheses use the interaction models in cascade, such that the variation of the serotonin would cause a reduction in noradrenergic and dopaminergic activities. All these biochemical mechanisms can be directly linked to BD⁽¹³⁾.

Endophenotype of bipolar disorder

The first description of the endophenotype concept in psychiatric literature was revisited 20 years later thanks to the development of laboratory techniques⁽¹⁴⁾. The genome project has made led to review of the endophenotype concept. Today, there is a whole area called the biology of molecular genetics and molecular medicine, which studies the expression of endophenotypes⁽¹⁴⁾.

Another reason with greater importance in psychiatry and BD is the gap in the causal chain between genes and distal disease⁽¹⁴⁾ which casts doubt on the etiology. There are two additional conditions necessary to meet the criteria of an endophenotype: (a) the endophenotype should be an independent state and demonstrable in patients without symptoms; and (b) endophenotypes should be more frequent in affected relatives than in relatives of patients compared with the general population⁽¹⁵⁾. The main difference between the concepts of exophenotype and endophenotype is that the first gene expression could be seen directly in the exophenotype. The endophenotype involves "internal phenotypes," which may not be visible to the naked eye (i.e. it relies on inferences). The endophenotype concept originally arose in evolutionary biology in an article published in 1966, which proposed that the differences in biochemical and microscopic insects would be "internal phenotypes," which cannot be seen with the naked eye, requiring the use of some instruments to be measured. With the objective of defining the number of genes involved in endophenotype variations that determine the whole phenomenon of a psychiatric disorder, one realizes the description of elementary phenomena (versus behavioral macros found in the DSM-IV), which may not be able to delimit the total number of genes involved in producing the disease altogether⁽¹⁵⁾.

The heuristic model for BD offers up various assessments to identify endophenotypes, including possible measures of cognitive, neurophysiological, and neuro-anatomical changes, images of brain structures, and biochemical measures. This includes environmental data in the model of the disease as possible causes of BD, in addition to risk and protection factors⁽¹⁵⁾. Other neuroimaging studies with family members and patients have demonstrated brain abnormalities in bipolar patients, including a reduced size of the prefrontal cortex^(17,18).

Some authors have pointed out roles of brain structures such as the nucleus accumbens and amygdala in the regulation of motivation in the sleep-wakefulness cycle, as well as social behaviors in bipolar patients. The

anatomy of the hippocampus appears to be impaired in people affected by bipolar disorder⁽¹⁹⁾. There is also a decrease in the volume of the cingulate gyrus according to magnetic resonance imaging (IMR)⁽²⁰⁾. A set of brain structures (such as the medial temporal lobe, temporal cortex, and frontal cortex) was directly involved in the pathological functioning, and other structures that are no less important but have different functions (the hippocampus, amygdala, and cingulate) would also be modified. Although the reduction in the volume of the anterior cingulate cortex and white matter changes in neuroimaging findings are more consistent and specific in BD, others such as the increased volume of the right lateral ventricle and changes in volume of the amygdala and hippocampus may also be quantified as structural endophenotypes of bipolar disorder⁽²¹⁾.

A review article⁽¹⁴⁾ discussed the strategies and the advantages of using the endophenotype model. The model was suggested to be a huge advantage in clinical psychiatry, since the approach would bring possible answers to open questions in the long history of modern psychiatry, particularly psychiatric disorders and bipolar. However, the article stated that further investigation on all models and variables involved in the research of BD is required. These include neuropsychological deficits, instability of circadian rhythms, modulation of motivation, reward circuitry, neuropathological dimorphisms, and response to symptoms. Given the relative scarcity of twin studies, few prospective studies on families evaluating candidate genes for bipolar disorder have been gradually developed with the aim of improving the theoretical model endophenotype⁽²⁰⁾. Therefore, in the case of mental disorders, a new classification system based on etiology and pathophysiology is necessary. A clearer definition of the endophenotype of BD will probably facilitate the understanding of the underlying causal structure.

By proposing a phenotypic variance, the endophenotype model that may correspond to different data from the clinical sample identifies and takes into account the aspects of heritability and heredity. Aspects of the personality may be associated with BD, and variation in performance that is observed in patients with mood disorders are useful genetic markers for endophenotypes^(22,23). An understanding of the genetic relationships between personality factors and bipolar disorder should elucidate the way in which these traits can develop.

The model of personality that identifies the biological characteristics of the subjects is the Temperament and Character Inventory (TCI)⁽²⁴⁾. In this model, personality is a dynamic interaction between two complementary elements: temperament, which is structured as a constitutional component, and biological and hereditary character, which consists of experiences acquired through learning and emotional experiences. Temperament is described as the emotional valence of personality and relates to associative learning, perceptual memory, visuo-spatial processing,

and the formation of habits, involving cortico-striatal projections and a structure-function relationship. The second element is designated as the essence of personality and is related to long-term memories. It involves the formation of concepts and is involved in the cortico-diencephalic-limbic projections⁽²⁴⁻²⁶⁾. These dimensions of temperament and character interact, form the individual and their personality, and may indicate bipolar mood disorder^(27,28). Thus, individuals with mood disorders seem to have personality traits that are significantly different from the general population. The TCI demonstrates psychometric features of good reliability, internal consistency, and stability over time^(29,30).

Neuropsychology of bipolar disorder

Neuropsychology evaluates and ranks the relations between cognition and its different functions and processes in the brain structure⁽³¹⁾. A review of the subject in order to differentiate the broader and specific cognitive processes indicates that the impairment of cognitive functions in BD is an endophenotype marker. Interest in investigating the cognitive functions of bipolar has been growing, especially in the last decade. This is due to the need to explain whether the cognitive impairments would be traces of the disease or if they occur due to a cognitive impairment, as a neurodegenerative process⁽³¹⁾.

In three analyses of the endophenotype of bipolar disorder with patients, unaffected first-degree relatives (fathers, mothers, brothers, twins, and children), and control targets, the endophenotype markers were shown through neuropsychological measures^(10, 33). However, a meta-analysis claims that these findings should be interpreted with caution, as it is very likely that the confusion of factors such as medication, chronicity, and affective symptoms below the threshold are also contributing to the observed results⁽³⁴⁾.

The cognitive functions that are affected and have been proven as an endophenotype for BD are sustained attention, verbal memory, and executive functions⁽³⁵⁾. Studies suggest that some cognitive decline can already be identified after the first episode of BD, which worsens with the number of episodes of the illness⁽³⁵⁾.

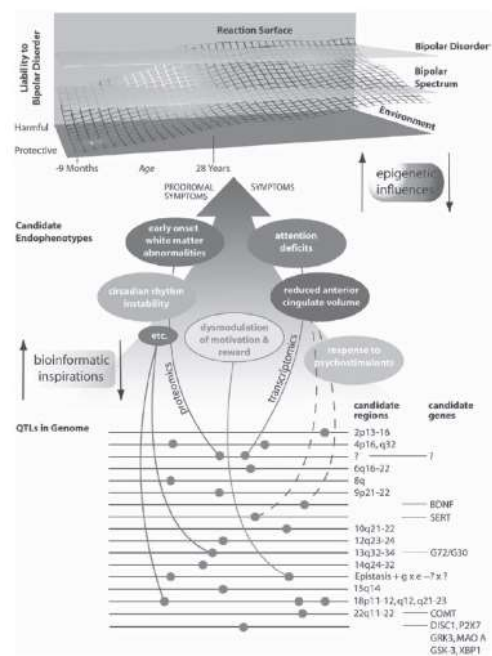


Figure 1 - Heuristic Model of endophenotypes for bipolar mood disorder (adapted from Gotsman, 2003 and modified in Hasler, 2006).

Several authors argue that when crises of bipolar mood disorder are acute, beyond the cognitive loss, there are implications for the quality of sleep and general functionality health⁽³⁶⁾. Therefore, bipolar disorder is a degenerative process and is directly related to the amount and severity of crises, demonstrating a decline in cognitive subjects with bipolar disorder⁽³⁷⁾.

From results on the general intelligence factor of patients with BD, small changes could be observed depending on the mood state⁽³¹⁾. Surveys report that individuals in the manic phase have greater difficulty in processing visuo-spatial information and verbal fluency⁽³³⁾. There is a clear potential for losses due to the level of disorganization of behavior and acceleration of mental activity, especially in the presence of psychotic symptoms⁽³⁷⁾. Thus, manic patients may also present greater difficulties in sustaining attention, recognizing faces, and encoding information⁽³²⁾.

It is known that during a depressive episode, patients show cognitive deficits in multiple domains. Such deficits have been observed in memory, verbal and nonverbal learning, selective attention and sustained attention, reaction time, and executive functions⁽³²⁾. Some authors claim that deficits in executive

functions are an endophenotype of BD⁽³³⁾. In this sense, they would present both as a feature of clinical manifestations and a feature of neurodevelopment, meaning that they would be present even before the emergence of BD⁽³²⁾. In the period of euthymia, cognitive impairments are also observed in sustained attention⁽³⁷⁾, declarative memory⁽³⁵⁾, verbal memory⁽³¹⁾, the recognition of facial expressions⁽³²⁾, the capacity for learning⁽³⁵⁾, difficulties in recovery⁽³²⁾, and the organization of information⁽¹⁰⁾. The scientific literature indicates significant differences in several cognitive domains between bipolar patients and controls and unaffected first-degree relatives. The most cited cognitive functions in meta-analysis include the following functions: verbal fluency, problem solving, planning, and divided attention⁽³⁷⁾.

METHOD

a) Selection of databases and research documents

Unique articles in the PubMed/Medline databases were identified and selected by means of word association as follows: bipolar endophenotype(s). The access and retrieval of documents formed a profile of research on endophenotypes and bipolar disorder. Among the results of these 290 specific items with descriptors, we considered only those contained in the full text, with the number of articles being 275. The terms were extracted from the Medical Subject Heading (MeSH) thesaurus of PMC (Pub Med Central), and the synonyms and derivatives were considered to recover any grammatical variants as well as the terms of the semantic family that have the same root. Table 1 shows the full list of terms found.

Table 1 - List of terms that characterize the model of endophenotypes

Descriptors	List the terms of the documents on endophenotype and bipolar mood disorder	
	English	Portuguese
Endophenotypes	Endophenotype; phenotype; biological markers; genetic phenomena; endophenotypes; polymorphism genetic	Endofenótipo, fenótipo, marcadores biológicos; fenômeno genético; endofenótipos, polimorfismo genético
Bipolar Disorders (BD)	Bipolar Disorder(s); Psychosis(es) Manic (-) Depressive; Psychosis Affective; Psychosis Bipolar; Bipolar Affective Psychosis; Psychoses, Bipolar Affective; Mania; Manias; Manic State(s) Bipolar; Bipolar Depression; Manic Disorder(s)	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

The surveys were adapted to the idiomatic patterns and opportunities for information retrieval from databases. Only texts with the following documentary typology were used: original research articles, clinical notes, and reviews of literature in the period of 1992-2014. A manual review of documents was conducted concerning the titles, descriptors, keywords, and abstracts. Only empirical articles items were separated, resulting in 37 articles.

b) Selection of documents, standardization, and institutional collaboration networks

We believe that the references of selected articles were not used as a source, and since we only examined articles written in English, we removed seven articles in French with elements that characterize the endophenotype model. Likewise, a standardization process was performed by authors, year, criterion of researched sources, bibliographic database, and institutional data. We surveyed institutions, institutes research centers, or hospitals that operate independently, with their own resources, or autonomously with their political scientific, which depends on organizations, universities, ministries, or public agencies.

To characterize the thematic areas, we determined the frequency of occurrence of the descriptors and keywords identified in the documents dealing with bipolar disorder as an endophenotype model. Then, we separated the descriptors by the most constant themes within a larger group. For example, all the articles that had the words, *genes, loci, heritability, and heredity* were grouped under the subject of genetic polymorphism and genetic vulnerability. By approaching content and qualitative analysis, we have chosen the term polymorphism among others. Networks with the thematic relations between the terms were determined from the frequency of their joint appearance in the documents, as were representations which determine the greater or lesser density of the various thematic groups, and the interrelationship between them.

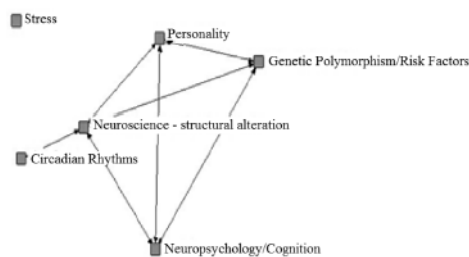
c) Network Diagramming

The analysis of the network of keywords, abstracts, and full texts showed relations between contents, which was done with the help of UCINET and Web endnote 6.1 software for the purpose of processing information. To form the network, we used the theory of graphs, in which each item represents a graph, and a set of articles on the same theme is a node (a group)⁽³⁸⁾. The relations were divided according dichotomy (happens or not), non-oriented/oriented (\rightarrow), strong-weak (thick arrows), and where they were cited. We illustrated the relationship between nodes termed weak when compared occur causality, explanation and effect point out as strong relations between arrays of nodes and the set of lines or adjacent space (Graph 1) The distance between nodes identifies localized themes.

RESULTS

In the end, we selected 37 articles with full text and empirical research that identified the model of endophenotypes in patients with bipolar disorder (BD). We formed a set in which nodes and lines arranged in pairs comprised a matrix. By positioning the articles and networks, institutional collaboration and research themes were identified by the relationships within the endophenotype model. When researching each article that characterizes bipolar disorder endophenotypes, we verified the network described by Figure 1.

The analytic network indicates within research themes that the constructs and etiology of bipolar disorder seem to be more associated with psychological aspects (cognition and personality) than the related environmental aspects, such as stress, and that the biological mechanisms (neuroscience and genetics) complement the network. The current model of biopsychosocial health indicates that no factor alone explains psychiatric illness. In each network node is a blue square, and each digraph is associated by means of a component adjacent to the discussion in the article for the systematic analysis of the collected matrix. The thematic approaches addressed by different authors led to the qualitative analysis and network formation.



Graph 1- Key relationships between the content of articles that discuss the empirical endophenotype model

DISCUSSION

In performing the study, we characterized the state of the art on the development of research on the model of endophenotypes as a model of health. It was possible to identify the research groups and the main subjects studied within a proposed group since 1973^(1,5). This can be verified empirically in the current year model⁽¹⁵⁾.

The following points present the limitations of the study: a) The search for an empirical research profile

may be the reason for the non-appearance of relevant articles. b) Although other types of research were on the databases, the agglomeration of themes and models was ultimately limited to journals of Medicine, Biology, and Psychology. Unveiling the contributions of the humanities and social sciences and their epistemological bases on the psychiatric disorder contribute little to the discussion in the empirical context. c) The items that comprised the social network analysis on the subject were work published in scientific journals, excluding other document types such as books and book chapters, oral presentations, reports, dissertations, or doctoral theses. d) Only articles in English were used due to a lack of indexing or to the low impact factor of journals in French, Japanese, or Scandinavian⁽¹⁶⁾. However, one can point out that the methodology applied is the most appropriate in relation to the purpose of the study, since it allows for the recovery of the works of an area of knowledge characterized by a large dispersion among various journals and disciplines⁽¹¹⁾ in order to minimize the non-retrieval of relevant documents. Therefore, it appears that scientific articles are the most frequent document type, with bigger and better impact. Thus, using only research journals gives validity to the approach performed⁽¹⁸⁾. This also verifies the character of qualitative research⁽¹²⁾.

Compared with the analysis of institutional typologies that the funding models for healthcare will prioritize intervention continues as a form of research, i.e. the analysis of themes found dealing research through magazines are produced by organisms relevant administrative and clinical nature. Mostly, research points at generated devices of public and political services (consortia or collaborative networks for genetic mapping, observatories, and research partnerships) and health (hospitals, health centers, clinics linked to public, private hospitals or psychiatric services bound to universities and research centers), which comprise 70 percent of the institutions. Although there is an interrelationship between the signs and symptoms of the pathology of bipolar mood disorder (BD) is most common. When research resemble those disciplines stand out in this study Biology, Psychiatry, Genetics, Psychology, Public Health and Epidemiology, though medical specialty magazines on the subject (such as Journal of Affective Disorders – Journal of Affective Disorders and bipolar disorder - Bipolar Disorders) most work on bipolar disorder and endophenotypes, the which tends to confirm the multidisciplinary character of the area, about the approach of endophenotypes models with empirical data is small compared to other models of qualitative or quantitative research, described here as an administrative medical and psychological character. On the other hand, international publications include a greater measure of character of basic research involving large workgroups, with a greater weight of collaborative research between different areas of knowledge and studies released by leading universities and research centers.

Based on observations found in the various themes, it becomes desirable to foster the causal inter-relation among all types of research mentioned, favoring communication between different levels⁽²⁾. The aim is to reduce the watertight increase the level of relationship between the themes, since all types of research are fundamental to the advancement of knowledge and professional practice. Therefore, the use of social network analysis to highlight what is being researched in psychiatric pathology shows the importance of these inter-relationships, and we deduce that they are also works of interest and usefulness to the scientific community.

CONCLUSION

Bipolar mood disorder (BD) has been studied by several researchers at different times and in different areas of knowledge. The search for common characteristics in people without the condition led us to the concept of endophenotype. The search for endophenotypes of BD arises from a number of etiological disease characteristics. When starting the theoretical literature review, we saw the dominance of nosographical characteristics, which are relevant. However, because it is such a complex process, the possible causes could be covert (genetic vulnerabil-

ity, stressors, changes in the circadian cycle, changes in neurotransmitters, cognitive deficits), because there is no single intermediate phenotype.

In this context, it is important to consider the individual, the environment, and first-degree relatives. How might the implications of the study be questioned: What are the risks of a healthy person in an environment that causes them stress or trauma to develop a pathology. Are there changes or markers that could trigger the disease. Risk factors for the development of psychiatric disorders are still largely unknown. The influence of the endophenotype has been recognized, and studies are seeking potential biomarkers. The identification of such markers could shed light on the discussion about developing the disorder. In addition to compiling data for diagnostic manuals, risk factors could help predict and understand bipolar disorder and bring the concept.

ACKNOWLEDGEMENTS

Support for the study was provided the University of Goiás (UFG) and the University of Minas Gerais (UFMG). E DFBR (Deleted for Blind Review).

REFERENCES

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]. 1st 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 [cited 2014 Jan. 18]; 123C (1), 48-58 *Part C (Semin. Med. Genet)* Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.20013/abstract?sessionid=1859C0E189D138C75CF0084F883F8C53_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 [cited 2014 Feb. 4]; 35(6):1161-1178. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685995/>
7. Manji HK and Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: Implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull*. [Internet]. 2001 [cited 2014 Mar 15]; 35(2):45-49. Available from: <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 [cited 2014 Mar 15]; 10(4): 437-447. Available from: <http://journals.cambridge.org/ez27.periodicos.capes.gov.br/action/displayAbstract?fromPage=online&id=1051056>
9. Nestler EJ, Barrot M, Di Leone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* [Internet]. 2002 [cited 2014 Apr. 2014]; 34(1), 13-25. Available from: <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 [cited 2014 Feb. 28]; 58(10), 838-839. Available from: <http://www.sciencedirect.com/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 [cited 2014 mar. 10]; 95(22), 13290-13295. Available from: <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. [cited 2014 mar.13]; 368(2),123–126. Available from: <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. [cited 2014 mar.13]; 7(2), 176–186. Available from: <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. [cited 2014 mar.20]; 60(2), 93-105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406007>
15. Gottesman II and Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatr*. [Internet] 2003.[cited 2014 mar.13]; 160 (4), 636–645. Available from: <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.[cited 2014 mar.13]; 113(1), 1-20. Available from: <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.[cited 2014 mar.13];6 (3), 171–182. Available from: <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.[cited 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. [cited 2014 mar.13]; 8 (6), 828–834. Available from: <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.[cited 2014 mar.13]; 156 (7), 1091–1093. Available from: <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.[cited 2014 mar.13]; 61(10), 974-84. Available from: <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.[cited 2014 mar.13];94(1-3), 89-103. Available from: <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.[cited 2014 mar.13]; 8(4), 322-37. Available from: <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 .[cited 2014 mar.13];50(12),975-990. Available from: <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.[cited 2014 mar.13];42(11),920-929.Avaliable from: <http://www.sciencedirect.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0022395607001823>
26. Greenwood TA, Badnerb JA, Byerley W, Kecke PE, McElroy SL, Remickg RA, Sadovnickh D, Kelseoa JR. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2013. [cited 2014 mar.13];151(2), 748-755. Available from: <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.[cited 2014 mar.13]; (yr:2011 vol:2011), 529-638. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/drt/2011/529638/>

28. Loftus ST, Garro JL, Jaeger J, Malhotra AK. Temperament and character dimensions in bipolar I disorder: a comparison to healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*. [Internet] 2008. [cited 2014 mar.13];42(13):1131-1136. Available from: <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. [cited 2014 mar.13]; 35 (6), 707-721. Available from: <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 clinica*. 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. [cited 2014 mar.13];38 (6), 771-785. Available from: <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. [cited 2014 mar.20];113(1), 1-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684514>
35. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasó C, Salamero M. Cognitive Dysfunctions. *Bipolar Disorder: Evidence Of Neuropsychological Disturbances*. *Psychother Psychosom*. [Internet] 2010. [cited 2014 mar.13];69 (1), 2-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601830>
36. Kapczinski F, Andreazza 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. Available from: <http://200.18.45.28/sites/pago/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. [cited 2014 mar.13]; 21(3), 207-217. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675740>
38. Pirkola T, Tuulio-Henriksson, Glahn AD, Kieseppä T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD. Spatial Working Memory Function in Twins with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*. [Internet] 2005. [cited 2014 mar.13];58(12),930-936. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112657>
39. Paquali L. *Psicometria*. *Revista da Escola de Enfermagem USP*. [Internet] 2008; 43(Esp):992-999. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342009000500002&script>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre o modelo de endofenótipo apresenta um arcabouço para o planejamento e análise de uma patologia. Contudo, em virtude da complexidade do transtorno e dos aspectos do modelo, a definição de um protocolo de pesquisa se torna essencial, pois permite que o investigador converta a hipótese conceitual em operacional.

A hipótese conceitual surgiu da revisão da literatura científica em que o transtorno bipolar do humor constituiu a patologia de escolha, fundamentada em um modelo que considera os aspectos ambientais, individuais e genéticos. Primeiramente, teríamos que conceituar não somente a doença, como também a evolução histórica do transtorno bipolar do humor. Observa-se que o desenvolvimento da definição da doença ainda está em construção, segundo o DSM-V (APA, 2013).

Contudo, sinais e sintomas que caracterizam a síndrome, bem como possíveis raízes etiológicas e nosográficas, são descritos de forma clara e objetiva, com métodos clínicos e técnicas (escalas e instrumentos psicométricos). As relações de frequência, prevalência, incidência e causalidade, assim como as questões de diagnóstico, tratamento e prevenção são diversas, temos variações concordantes e controversas em manuais, tratados e compêndios de Neuropsiquiatria (Akiskal, 2006; Bender e Alloy, 2011 e DSM-IV).

Não tratamos de todos os pontos da discussão, pois a revisão da literatura nos fez perceber que os aspectos clínicos são os mais adotados pelos pesquisadores (DSM-IV). Os livros e manuais apontam vasto conhecimento consolidado em revisões sistemáticas e modelos com hipóteses conceituais como: hipótese serotoninérgica, dopaminérgica e fatores etiológicos como a causa do transtorno bipolar do humor (Goodwin e Jamilson, 1990).

Buscamos compreender a hipótese com base no modelo de endofenótipo e seu desenvolvimento na literatura (Gottesman e Gould, 2003). Escrevermos sobre a hipótese operacional, após a revisão da literatura e a compreensão da complexidade do transtorno e do modelo, resolveu-se identificar, por meio de perguntas chave, como e quais eram os temas mais estudados dentro do modelo de endofenótipos para o transtorno bipolar do humor.

Propomos os seguintes questionamentos sobre o modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor: quais são as condições para ser um endofenótipo do transtorno bipolar do humor, e como tais critérios são estabelecidos pela literatura e por estudos empíricos. Os primeiros critérios relativos à definição se tal construto constitui ou não endofenótipo do transtorno bipolar do humor se referem ao fato de este ser hereditário, às evidências que

validem a patologia ser ou não transmitida entre gerações (1); ao fato de este estar sempre associado à doença, seja como sinal ou sintoma (2); ao fato de poder ser manipulável pelo pesquisador, embora não dependa de algum padrão da doença ou da clínica (3), cosegregar com o transtorno, ou seja, familiares não afetados apresentarem comprometimento em alguma área que seja relativa à doença, mesmo sem apresentar a patologia e esses os sintomas serem mais frequentes do que na população geral (4) e apresentar dados ligados à replicação genética (5) (Lenox et al., 2002; Gottesman e Gould, 2003; Matsuo, 2012; Glanh, 2014).

Depois de conseguir estabelecer os critérios, definimos quais seriam os temas mais estudados e verificamos se eles preenchiam tais critérios. Observamos que os estudos terminavam por determinar se os critérios para endofenótipos eram ou não preenchidos. Mas a resposta à pergunta inicial pôde ser sistematizada para entender as relações entre os conceitos de endofenótipos, os transtornos estudados e quais seriam os temas ou variáveis investigadas.

Por essa razão, escolhemos a análise de redes sociais, o que nos permitiu compreender quais eram as principais temáticas, teoria e sistemas que tratavam o modelo. Quem eram as equipes de investigação, quais os autores e as suas linhas de pesquisas, e compreendermos as ligações e o grau de associação entre os autores, as instituições de pesquisas, e os temas mais abordados.

Ao expandirmos os temas abordados para as variáveis das pesquisas, deparamo-nos, ainda, em relação à revisão da literatur, com a classificação proposta pelos autores de diferentes revisões sistemáticas. A proposta de formar categorias de temas e abordagens foi denominada de caracterização do modelo de endofenótipo em Flint e Munafò (2007). As alterações das funções bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatomicas e neurocognitivas que são determinadas por fatores genéticos e ambientais e que em conjunto mostram quais são os processos fisiopatológicos que podem estar encobertos à desordem neuropsiquiátrica, Miranda (2003).

O tema central dessa tese foi à caracterização do modelo de endofenótipos para o transtorno bipolar do humor e no artigo 01 buscamos qualificar os aspectos abordados e que descreviam o modelo por meio da revisão da literatura (Tavares; Neves e Malloy-Diniz, 2014). Portanto, a rede final do artigo considera apenas 37 estudos com o mesmo delineamento do nosso. Tal desenho de estudo é chamado na pesquisa empírica de trios (grupos formados por pacientes, familiares e controles), de coorte transversal e que apresenta a medida de endofenótipo de neurocognição e riscos genéticos.

Embora não tenhamos gerado dados de todos os aspectos que caracterizam o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor (medidas bioquímicas, neurofisiológicas e neuroanatomicas) nos grupos pesquisados, apontando a primeira limitação do estudo. Contudo, não encontramos material de pesquisa a respeito desse assunto.

Concluimos que o padrão de herança multifatorial torna difícil caracterizar de forma precisa o modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor em termos das bases genéticas e dos polimorfismos do transtorno. E ainda, que o trabalho de geração de dados por meio da recolha de artigos científicos revele uma enorme quantidade de genes, que podem estar associados ao transtorno psiquiátrico, e que estudos de correlação, influência e interação existam nenhum deles contribuiu para ser representativo do modelo em questão.

Assim, a expressão de vários genes que representam um pequeno efeito e que interagem entre si (epistasia) em conjunto com ambiente também pode ser objeto de análise. E na maioria das doenças já determinadas geneticamente como síndrome velocardial apresentam padrões de normalidade fixas para a população geral, o que nos transtornos psiquiátricos torna-se mais difícil de ocorrer.

Com as dificuldades de definição de um fenótipo único, seja para o fenômeno intermediário ou para o transtorno bipolar do humor, vários estudos têm o objetivo de examinar a definição do fenótipo e as características complexas, para os riscos psiquiátricos e neuropsiquiátricos (Leal, 2001).

Uma das tentativas diz respeito aos transtornos de comportamento, pois, nas avaliações psicológicas e neuropsicológicas, de forma psicométrica, estabelecemos com os estudos de validade de conteúdo, critério, e normalização dos testes psicológico, além de padrão de resposta para a população geral.

O motivo da escolha da análise neuropsicológica foi o de aferir e comparar os dados dentro do modelo que condicione e que cumpra com os critérios de herdabilidade, estabilidade, especificidade e replicabilidade. Para todas as variáveis cognitivas, encontramos os dados que comprovam os critérios (MacQueen, Hajek e Alda, 2005). Quanto à variável de personalidade, encontramos estudos que apontam que o temperamento constitui marcador bem estabelecido para o transtorno bipolar do humor (Greenwood, 2013). Quanto às variáveis ligadas às habilidade social e ao sono, não encontramos dados que apontem para serem endofenótipos em trabalhos experimentais, contudo, estudos com ritmos circadianos apontam em suas discussões tal possibilidade (Birmaher, 2010).

Os nossos dados confirmam tal hipótese por meio do trabalho de campo, verificamos que alguns aspectos subjetivos ligados à qualidade do sono, medicação para dormir, dores e sonhos ruins são dimensões da qualidade do sono, que, na análise estatística, mostrou diferenças entre os grupos, capítulo 02.

Os dados com maior relevância da tese consolidam que os domínios cognitivos (atenção, memória e função executiva) na apropriação dos trios mostrou resultados que apontam diferenças estatisticamente significativas e com desenho do estudo que comprovam os critérios do modelo de endofenótipo.

Por serem pacientes em eutimia, pode-se avaliar que os sinais e sintomas em relação à depressão, esperança *versus* desesperança, ideação suicida, ansiedade e mania, apresentados por pacientes diagnosticado com transtorno bipolar do humor em relação aos seus familiares e ao grupo de sujeitos saudáveis, mostraram que os sintomas, mesmo em eutimia, aparecem mais evidentes na autoavaliação e com esta de acordo com Chiaroni et al., 2005.

O escore médio por grupo, referente à personalidade, que são mais elevados nos fatores busca por novidades (BN) e esquivar aos danos (ED), nos pacientes seguido por familiares e controles. Em média os escores mais baixos são nas dimensões auto direcionamento (AD) e cooperação (C), com diferença média significativa intra e entre grupos. Reativo aos dados, obtivemos resultados semelhantes em uma amostra de apenas pacientes e irmãos na dissertação de mestrado intitulada: avaliação de personalidade em transtorno afetivo bipolar por meio do estudo de pares de irmãos, de Almeida, 2010.

Relativo à impulsividade, encontramos que o grupo de familiares não afetados pelo transtorno bipolar apresenta impulsividade menor que o grupo controle, com diferença média significativa intra e entre grupos não explicada por outra variável. Autores como (Stanford et al., 2009, Hidiroğlu, 2013) apresentaram os mesmos resultados na comparação intragrupo nas mesmas dimensões de impulsividade atencional e por não planejamento.

Já a inteligência geral, e nas funções executivas, o desempenho segue o modelo de endofenótipo, (desempenho de participantes dos grupos controle melhor do que os dos familiares) e com pior desempenho os pacientes com transtorno bipolar, de acordo e concordância e controvérsias com Bora et al., 2009 em sua meta análise.

Na análise de risco genético, encontramos muitas limitações, a maior refere-se à divisão para a análise estatística de associação, ou seja, a distribuição dos grupos na amostra tornou-se muito desigual, e para o genótipo da COMT, SNP rs4818 o equilíbrio entre os grupos não foi satisfeito, equilíbrio de Hardy-Weiberg. Contudo, dividimos o p-valor por três e

encontramos dados na literatura que aceitam violar essa hipótese aceitando o equilíbrio para amostras muito pequenas (Crow, 2005). E ainda, justificamos que a não expressão dos alelos, na leitura da PCR, na nossa amostra ocorreu por ser uma população muito heterogênea.

Os diversos efeitos da COMT são associados aos déficits cognitivos, e afirmam a maioria dos autores, que os não portadores do alelo G obtêm melhor desempenho cognitivo, e que os portadores do alelo G tem pior desempenho em inteligência, memória de trabalho e funções executivas (Bellgrove et al., 2005; Brudner et al., 2005 e MacDonald et al., 2007). Outros resultados encontram o melhor desempenho ligado ao Met/Met (AA ou CC), Starr et al., 2007 e Barnett et al., 2008. Os resultados são significativos para adultos, sem alterações cognitivas, conclui-se que os nossos resultados não são replicáveis em todos os aspectos com a literatura (Soeiro-de-Souza, 2012).

O modelo de endofenótipo do transtorno bipolar do humor foi bastante explorado, neste trabalho. Contudo, a dificuldade de coleta de dados e maiores inferências ocorreram em virtude do tamanho amostral. O que implica discutir dados em grupos muito pequenos aumenta o tamanho do efeito, mas diminui as chances de comparações.

Não trabalharmos com mais características do modelo de endofenótipo (anatômicos, desenvolvimental, eletrofisiológicos e metabólicos) e usamos o modelo da neuropsicologia e do polimorfismo genético para analisarmos os dados. Os pontos fracos dentro dessas análises sugerem: o não controle medicamentoso dos pacientes, a não estratificação da amostra por tipo de TBH, e a falta dos fatores de agregação familiar para a homozigose e heterozigose.

A coleta e controle dos dados, assim como a busca por uma amostra homogênea no que se refere ao nível educacional, aos aspectos psíquicos e neuropsicológicos (o uso de um protocolo de pesquisa denso e com avaliação completa dos domínios cognitivos apresentaram diferenças significativas no transtorno bipolar do humor) são pontos fortes do estudo.

Conclui-se que o uso do modelo de endofenótipos do transtorno bipolar do humor pode, além de compilar dados aos processos de diagnóstico, e tratamento aumentar as avaliações funcionais sobre as características genéticas e bioquímicas subjacentes aos processos de pesquisa na clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS FINAIS

American Psychiatry Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed. ed.). Arlington: **American Psychiatric Publishing**. pp. 123–154. ISBN 0890425558

AKISKAL, H.S; BENAZZI, F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: Evidence that they lie on a dimensional spectrum. **J Affect Disord**, v.92, n. 1, p. 45–54, 2006. doi:10.1016/j.jad.2005.12.035

BEARDEN, C. E.; FREIMER, N. B. Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? **Trends Genet**, v. 22, n. 6, p. 306-13, Jun 2006. ISSN 0168-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697071> >

BENDER, R.E.; ALLOY, L.B. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. **Clin Psychol Rev**, v. 31, n. p. 383–98, 2011

BIRMAHER, B. Psychiatric Disorders in Preschool Offspring of Parents with Bipolar Disorder: The Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS). **Am J Psychiatry**, v. 167, p. 321-330, 2010

BLANGERO, J. Localization and identification of human quantitative trait loci: king harvest has surely come. **Curr Opin Genet Dev**, v. 14, n. 3, p. 233-40, Jun 2004. ISSN 0959-437X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172664> >

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. **J Affect Disord**, v. 113, n. 1-2, p. 1-20, Feb 2009. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684514> >

BURMEISTER, M.; MCINNIS, M. G.; ZÖLLNER, S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. **Nat Rev Genet**, v. 9, n. 7, p. 527-40, Jul 2008. ISSN 1471-0064. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560438> >

CHIARONI, P. et al. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? **J Affect Disord**, v. 85, n. 1-2, p. 135-45, Mar 2005. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780684> >

CROW, J.F. Hardy, Weinberg and language impediments, **Genetics**, v.152, p. 821-825, 2005

COMUZZIE, A. G. et al. Exploiting pleiotropy to map genes for oligogenic phenotypes using extended pedigree data. **Genet Epidemiol**, v. 14, n. 6, p. 975-80, 1997. ISSN 0741-0395. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433610> >

DEL-PORTO, J.A., DEL-PORTO, K.O. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. **Rev Psiq Clín**, v. 32, n. 1, p. 7-14, 2005

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS: DSM-IV (1994). Washington, DC: **American Psychiatric Association**

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS: DSM-IV (4th, text revision ed.), (2000). Washington, DC: **American Psychiatric Association**

DIAZ-ASPER, C.M. et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. **Biol Psychiatry**, v. 63, p.72–79, 2008

FLINT, J.; MUNAFÒ, M. R. The endophenotype concept in psychiatric genetics. **Psychol Med**, v. 37, n. 2, p. 163-80, Feb 2007. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978446> >

FREIMER, N.; SABATTI, C. The human phenome project. **Nat Genet**, v. 34, n. 1, p. 15-21, May 2003. ISSN 1061-4036. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721547> >

FREIMER, N.; SABATTI, C. The use of pedigree, sib-pair and association studies of common diseases for genetic mapping and epidemiology. **Nat Genet**, v. 36, n. 10, p. 1045-51, Oct 2004. ISSN 1061-4036. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454942> >

GLAHN, D. C. et al., High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. **Biol Psychiatry**, v. 71, n. 1, p. 6–14, Jan 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982424>>

GLAHN, D. C. et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 165B, n. 2, p. 122-30, Mar 2014. ISSN 1552-485X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464604> >

GOODWIN, F.; JAMILSON, K. MANIC Depressive Illness. New York/Oxford, Oxford University Press, 1990

GOTTESMAN, I.I., SHIELDS J. (1972) Schizophrenia and genetics: A twin study vantage point. New York: Academic Press

GOTTESMAN, I.I., SHIELDS, J. Genetic theorizing and schizophrenia. **Br J. Psychiatry**, v.122, p.15–30, Jan. 1973

GOTTESMAN, I.I.; GOULD, T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **Am. J. Psychiatry**, n.160, p. 636–645, 2003

GOULD, D.T., GOTTESMAN, I.I. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. **Genes Brain Behav**, v. 5, n. 2, p.113–119, Jan. 2006

GREENWOOD, T. A. et al. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 748-55, Nov 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972719> >.

HARRIS, S.E.et al., The functional COMT polymorphism, Val158Met is associated with logical memory and personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 years olds. **Neurosci Lett**, v. 385, p. 1-6, 2005.

HIDIROĞLU, C. et al. Can risk-taking be an endophenotype for bipolar disorder? A study on patients with bipolar disorder type I and their first-degree relatives. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 19, n. 4, p. 474-82, Apr 2013. ISSN 1469-7661. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410848> >.*

HRANOV, L. G. et al. Bipolar disorder - from endophenotypes to treatment. **Psychiatr Danub**, v. 25, n. 3, p. 284-91, Sep 2013. ISSN 0353-5053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048399> >

JOHN, B., LEWIS, K. R., Chromosome variability and geographical distribution in insects: chromosome rather than gene variation provide the key to differences among populations. **Science**. v. 152, p. 711-21; 1966

KATHIRESAN, S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. **Nat Genet**, v. 41, n. 3, p. 334-41, Mar 2009. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19198609> >

LEAL, S. Phenotypes and genetic analysis of psychiatric and neuropsychiatric traits. **Am J Med Genet**, v.105, p. 4-8. 2001.

LENOX, R. H.; GOULD, T. D.; MANJI, H. K. Endophenotypes in bipolar disorder. **Am J Med Genet**, v. 114, n. 4, p. 391-406, May 2002. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992561> >

MACQUEEN, G. M.; HAJEK, T.; ALDA, M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. **Mol Psychiatry**, v. 10, n. 9, p. 811-26, Sep 2005. ISSN 1359-4184. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970930> >

MANOACH, D. S.; AGAM, Y. Neural markers of errors as endophenotypes in neuropsychiatric disorders. **Front Hum Neurosci**, v. 7, p. 350, 2013. ISSN 1662-5161. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882201> >

MATSUO, K. et al. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 412-20, Apr 2012. ISSN 1476-5578. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321565> >

MITCHELL, B. D. et al. Genes influencing variation in serum osteocalcin concentration are linked to markers on chromosomes 16q and 20q. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 4, p. 1362-1366, 2000

MIRANDA, ANA LUCÍA et al. El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. **Rev Colomb Psiquiatr**, Bogotá, v. 32, n. 3, July 2003. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502003000300003&lng=en&nrm=iso>.

MUNAFÒ, M. R. et al. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. **Mol Psychiatry**, v. 10, n. 8, p. 765-70,

Aug 2005. ISSN 1359-4184. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824744> >

PERUGI, G.; AKISKAL, H. S. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 25, n. 4, p. 713-737, 2002

REMENYI, D., WILLIAMS, B., MONEY, A., SWARTZ, E. Doing research in business and management: an introduction to process and method. London: **Sage Publications**, 1998

SMOLLER, J. W.; FINN, C. T. Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder. **American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)** 123C:48–58, 2003

STARR, J.M. et al., COMT genotype and cognitive ability: A longitudinal aging study. **Neurosci Lett**, v. 421, p.57-61, 2007.

WILLER, C. J. et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. **Nature genetics**, v. 41, n. 1, p. 25-34, 2009

YUDOFISKY, S. et al. Compêndio de Neuropsiquiatria. Porto Alegre: **Artes Médicas**.

ANEXOS



ELSEVIER PERMISSION REQUEST AND LICENSE

DATE: 06/04/2014

TO: Naraiana de Oliveira Tavares/Universidade Federal de Goiás/tavares.naraiana@gmail.com

FROM/RETURN TO: Naraiana de Oliveira Tavares/tavares.naraiana@gmail.com/00556282003955

Elsevier requests permission to republish the materials identified in this request, per the terms below, in the following: [WORK/PRODUCT]. Full credit to the original source will be given. *If you do not control the rights to this material, please supply the name and address of the person to whom requests should be directed.*

ORIGINAL SOURCE INFORMATION

WORK TITLE/PRODUCT TITLE : Toward Constructing and Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders

AUTHOR : Gregor Hasler

VOLUME/EDITION NO./OTHER: 60

FIGURE/TABLE & PAGE NO./OTHER : figure 01

ARTICLE/CHAPTER TITLE/OTHER: Toward Constructing and Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders

PUBLISHER & YEAR OF COPYRIGHT : 2006

APPROVAL OF REQUEST

The undersigned grants Elsevier and its licensees, affiliates, successors and assigns the non-exclusive permission to reproduce (and if necessary to redraw or modify) the material listed above in this and all subsequent editions, revisions, versions, derivative works, translations, ancillaries, adaptations, supplementary materials, custom editions, and in advertising and promotion thereof, in all languages, in all formats and media now known or hereafter developed, throughout the world and in perpetuity. The undersigned rightsholder has the right to grant this permission and represents that the use of the material as set forth herein will not infringe the rights of any third party. In the event that use of the material exceeds the rights granted herein, Elsevier's sole obligation to the rightsholder shall be to pay for such additional use in accordance with the rightsholder's standard fees for such use, and the terms and conditions of this Permission Request and License shall apply to such additional uses.

Name: Naraiana de O. Tavares Signature: *Naraiana de Oliveira Tavares* Date: 06/04/2014

Company: Universidade Federal de Goiás

BiolPsych <Biol.Psych@utsouthwestern.edu>

Dear Dr. Tavares,

All permissions are handled through our publisher, Elsevier, using RightsLink®. Simply locate the desired article on either ScienceDirect or the journal website. From ScienceDirect, select “Get Rights and Content” from the right-hand side of the page. From the journal website, select “Rights/Permissions” from the right-hand toolbox. Then, just complete the request form that opens in your browser. Please note that authors do not need to request permission to reuse portions or extracts from their own Biological Psychiatry article in other works.

Further assistance is available through the Permissions Helpdesk via phone: [\(+1\) 800-523-4069 x 3808](tel:+18005234069) or

via e-mail: permissionshelpdesk@elsevier.com. Please advise if you have additional questions.

Sincerely,

Becca Mayers

Editorial Assistant

Biological Psychiatry



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 553/08

Interessado(a): Prof. Fernando Silva Mendes
Departamento de Saúde Mental
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de janeiro de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação multidimensional do transtorno afetivo bipolar: estudo com pacientes e seus familiares de primeiro grau, impulsividade, comorbidades, cognição, ciclo sono vigília, variabilidade da frequência cardíaca, resposta ao tratamento, processamento emocional e traumas sofridos na infância"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (controle)

Título da Pesquisa: Avaliação dos polimorfismos do VAT2, BMAL1, Per3, CRHR1, CRHR2, SLC6A4, TPH2, DRD4, SLC6A3, DAOA, DTNBP1, NRG1, DISC1, CLOCK e BDNF em pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar e familiares de primeiro grau

Prezado (a) Participante,

Este é um convite para você participar voluntariamente de uma pesquisa que está sendo realizada pelo Núcleo de Transtornos Afetivos da Universidade Federal de Minas Gerais. Estas informações estão sendo fornecidas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre o estudo e obter o seu consentimento.

1 Objetivo das informações:

Este projeto está sendo proposto uma vez que várias evidências científicas mostram que pode haver determinantes moleculares que ajudariam a explicar as diferenças em termos de prevalência de transtorno bipolar na mesma família e na população geral. As evidências sugerem que tais diferenças poderiam provocar modificações nos neurotransmissores (substância que permite a comunicação entre os neurônios) que estariam associadas ao transtorno bipolar.

Esse estudo tem como objetivo avaliar em um grupo de pessoas portadoras do transtorno bipolar e em seus familiares de primeiro grau em tratamento no serviço psiquiátrico do HC-UFMG se elementos ligados à neuro-transmissão poderiam estar associados ao desenvolvimento do transtorno bipolar.

2 Procedimentos:

Esse estudo irá consistir inicialmente de uma entrevista para coletarmos algumas informações sobre o seu histórico médico, que terão garantia de sigilo restrito ao responsável pelo projeto (Dr. Fernando).

Algumas pessoas da comunidade sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos, assim como você, serão convidadas a participar desse estudo que consiste em realizar uma série de entrevistas que visa nos dar maior clareza sobre algumas características de sua personalidade. A seguir faremos a coleta de 5 ml de seu sangue que será identificada por código de conhecimento exclusivo dos pesquisadores responsáveis para que seja realizado o estudo. A amostra de seu sangue será desprezada após realizarmos os procedimentos não sendo aproveitada por nosso grupo ou qualquer outro, em estudos futuros ou de qualquer outra natureza.

3 Benefícios:

Esse estudo é primariamente dirigido para que possa haver melhor compreensão de parâmetros clínicos e biológicos que possam estar associados ao transtorno bipolar. Não há para o senhor(a) nenhum benefício direto na participação desse estudo, e não é prevista qualquer compensação financeira, porém esses dados podem nos auxiliar a, no futuro, desenvolvermos métodos mais eficientes no diagnóstico e tratamento de pessoas com transtorno bipolar. O senhor(a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar desse estudo não implicará em prejuízo de cunho profissional ou pessoal.

4 Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do projeto você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. O profissional responsável é o Dr. Fernando Silva Neves (31 3409-9785). A comissão de ética em pesquisa da UFMG poderá ser contatada por meio do endereço Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. CEP: 31.270-901 – BH-MG telefax (031) 3409-4592- email: coep@prpq.ufmg.br

5 Confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas pela equipe em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito à privacidade e os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade de seus registros. Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo.

Agradeço a sua atenção e valiosa colaboração.

Prof. Dr. Fernando Silva Neves

Coordenador do Núcleo de Transtornos Afetivos HC-UFMG

Av. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde-UFMG, Sala 240 - Tel: (031)3409-9785

Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos desse estudo e livremente aceito participar do estudo.

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos do estudo.

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____



CIAIQ <info@ciaiq.org>

Estimados Autores,

No âmbito da selecção dos melhores trabalhos e artigos para publicação nas Revistas que apoiaram o 3º Congresso Ibero-Americano em Investigação Qualitativa, informamos que o Seu artigo foi seleccionado para ser publicado na Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. Esta Revista, editada no Brasil, mas de circulação internacional, em 2014, recebeu da JCR o Fator de Impacto 0,497.

O artigo deverá ser enviado em dois idiomas (um deles o Inglês) e só serão aceites artigos com Inglês de elevada qualidade. Brevemente será disponibilizada uma lista de tradutores que já colaboram com a Revista e que podem ser contratados directamente pelos autores para garantir a qualidade necessária da tradução para a versão inglesa. Além disso, em razão do trabalho de edição (paginação e conversão para XML), a organização suportará uma parte desta despesa, no entanto a outra parte, correspondente a 150 euros, deve ser paga pelos autores à Ludomedia (via PayPal).

Desta forma, solicitamos que confirme **até ao dia 24 de agosto**, se pretende publicar o artigo na Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. A versão final do artigo (nos dois idiomas) deverá ser enviada **sem exceção até ao dia 24 de Setembro**.

Após a resposta a este e-mail serão enviadas as restantes indicações para o processo de submissão e publicação.

Saudações Académicas

Comité Organizador/Comissão Organizadora do CIAIQ 2014

<http://www.ciaiq.org> -- <http://www.ciaic.net>