

BOLETIM

08.20

www.sbnpbrasil.com.br

Qual a importância da genética na neuropsicologia?



Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)

Presidente

Rochele Paz Fonseca

Vice-presidente

Annelise Júlio-Costa

Tesoureira Geral

Andressa Moreira Antunes

Tesoureira Executiva

Beatriz Bittencourt Ganjo

Secretária Geral

Caroline de Oliveira Cardoso

Secretário Executiva

Victor Polignano

Conselho delibetativo

Deborah Amaral de Azambuja

Márcia Lorena Fagundes Chaves

Nicole Zimmermann

Rodrigo Grassi-Oliveira

Conselho Fiscal

Laiss Bertola

Maicon Albuquerque

Natália Martins Dias

SBNp Jovem

Presidente

Maila Rossato Holz

Vice-presidente

Giulia Moreira Paiva

Secretária Geral

Patrícia Ferreira

Membros da SBNp Jovem

Ana Carolina R.B.G. Rodrigues

Ana Paula Cervi Colling

Andressa Hermes-Pereira

Elissandra Serena de Abreu

Érika Pelegrino

Luciano da Silva Amorim

Lycia Machado

Monique Pontes

Patrícia Fernandes

Roniolo Ribeiro

Luana Teixeira

Expediente

Editora

Andressa Hermes-Pereira

Editora Assistente

Ana Paula Cervi Colling

Projeto gráfico e editoração

Luciano da Silva Amorim

Editada em: agosto de 2020

Última edição: julho de 2020

Publicada em: agosto de 2020



Sociedade Brasileira de Neuropsicologia

Sede em: Avenida São Galter, 1.064 - Alto dos Pinheiros
CEP: 05455-000 - São Paulo - SP

sbnp@sbnpbrasil.com.br

www.sbnpbrasil.com.br



Sumário

- 05** **REVISÃO HISTÓRICA**
Genética do comportamento: Como o avanço da genética tem contribuído para a compreensão de traços complexos?
- 14** **REVISÃO ATUAL**
Revisão de estudos atuais sobre a relação de Teoria da Mente e genética em transtornos psiquiátricos
- 19** **ENTREVISTA**
Genética e cognição
- 22** **HANDS ON**
Inteligência, genética e fatores ambientais

REVISÃO HISTÓRICA

Genética do Comportamento: Como o avanço da genética tem contribuído para a compreensão de traços complexos?

André Henrique Barbosa de Carvalho

Como quatro bases nitrogenadas em um biopolímero são, resumidamente, responsáveis pela infinita variabilidade de seres vivos que a ciência conhece atualmente? Como essas mesmas bases nitrogenadas fornecem uma arquitetura básica para a enorme variabilidade entre os indivíduos de uma mesma espécie? E como essas variações são transmitidas através das gerações e dão origem a traços e comportamentos complexos de uma espécie como, por exemplo, a atenção, a memória, a linguagem e a inteligência? Conhecer os mecanismos de transmissão das características de um indivíduo e conhecer a origem dessas características traz inúmeras possibilidades. A genética do comportamento se propõe a responder parte dessas perguntas, embora ainda sejam necessários anos de desenvolvimento científico para se obter respostas definitivas. Para entendermos quais as contribuições da genética para o avanço da neuropsicologia, é preciso compreender como o avanço da genética tem contribuído para a compreensão de características complexas.

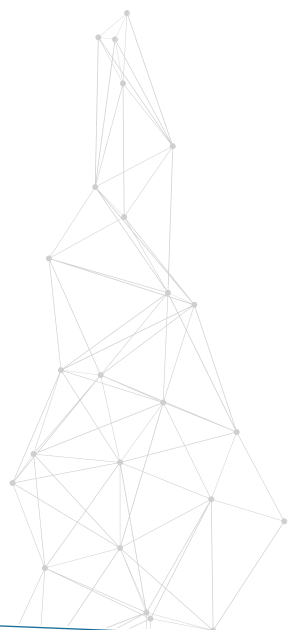
Em 1866 Gregor Mendel publicou no periódico "Proceedings of the Natural History Society" os resultados de seu trabalho seminal sobre a herança de características em ervilhas. Embora publicado em 1866, o trabalho de Mendel obteve reconhecimento apenas 34 anos depois, em 1900. Os estudos mendelianos deram origem ao que hoje é conhecido como "herança mendeliana", principal componente da genética

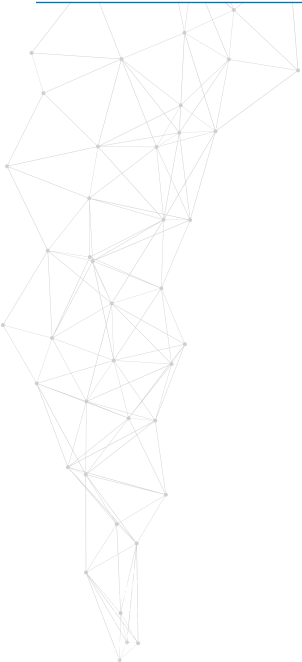
clássica, que anos depois viria se tornar um dos principais pilares das ciências biológicas e às leis da hereditariedade de Mendel: a lei da dominância, a lei da segregação e a lei da segregação independente. Essas leis possibilitaram a formação de uma estrutura para se estudar a transmissão das características de uma espécie através das gerações. Entretanto, há vários aspectos acerca da hereditariedade que não foram previstos pelos estudos mendelianos, como os conceitos de codominância e alelos letais e as heranças poligênicas. Enquanto a genética mendeliana refere-se às heranças relacionadas a um único locus (local em um cromossomo ocupado por um gene), a genética quantitativa se ocupa das heranças que variam num espectro contínuo, e, portanto, estão relacionadas a dois ou mais loci. Como exemplo, temos a altura, a inteligência e a personalidade de um indivíduo. Essas heranças possuem origens poligênicas, ou seja, são codificadas por um conjunto de genes e o fenótipo é o resultado da interação entre esses genes. Assim, traços complexos podem se referir a qualquer traço que seja codificado por dois ou mais genes (Pas, Madsen, Calus, & Smits, 2017).

Na segunda metade do século XX e início do século XXI houve um grande avanço no campo da genética, permitindo o surgimento de técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase (PCR), o sequenciamento de Sanger e os métodos de sequenciamento de nova geração. Todo esse avanço possibilitou o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano, que tinha o objetivo de realizar o sequenciamento completo do genoma humano, com a primeira sequência tendo sido publicada em 2003. Atualmente, em conjunto a esse sequenciamento, essas técnicas possuem várias aplicações, como, por exemplo, na identificação de genes candidatos em doenças raras (Wright, FitzPatrick, & Firth, 2018) e no diagnóstico de doenças infecciosas (Won, et al., 2020).

A genética do comportamento

Durante muitos anos, parte dos estudos acerca do comportamento humano dizia respeito à sua origem, sendo motivo de controvérsia entre psicólogos de diferentes correntes teóricas. O termo "nature or nurture" foi cunhado por Francis Galton em 1869, antes mesmo da popularização do trabalho de Mendel na comunidade científica (Galton, 1869). Essa pergunta era motivo de controvérsia durante muito tempo: o comportamento humano é inato ou aprendido? O surgimento da genética do comportamento, porém, traz a ideia de que grande parte dos traços humanos são resultado de uma interação entre o genoma e o ambiente





(Bulbena-Cabre, Nia, & Perez-Rodriguez, 2018). Entretanto, ainda faltava compreender parte de como essa interação ocorria. Após a conclusão do sequenciamento do genoma humano houve a explosão da epigenética, campo da genética que estuda alterações genéticas que não envolvem mudança na sequência de bases e que são herdáveis. Essas mudanças ocorrem por meio das interações do indivíduo com o ambiente. Portanto, por meio da genética do comportamento, em conjunto com a epigenética, foi possível consolidar a interação gene mais ambiente como resposta para a origem dos comportamentos humanos.

Até o início do século XXI as pesquisas em genética do comportamento eram baseadas em estudos de adoção, estudos com gêmeos idênticos e não-idênticos, dentre outros desenhos experimentais que permitissem observar os efeitos genéticos e ambientais de determinado fenótipo. Além disso, os estudos que envolviam genes candidatos eram bastante limitados e muitas vezes baseados em um único gene. Um dos principais pesquisadores em comportamento humano é o psicólogo estadunidense Eric Turkheimer. Em 2000, baseando-se em anos de observações empíricas e nos estudos existentes até então, Turkheimer postulou 3 princípios sobre a genética do comportamento: (1) todos os traços comportamentais humanos são herdáveis; (2) o efeito de ser criado na mesma família é menor que o efeito dos genes; (3) uma parte considerável da variação dos traços comportamentais humanos não é explicada pelos genes ou pelo ambiente familiar. (Turkheimer, 2000). Embora todos os traços comportamentais sejam herdáveis, essa herdabilidade (ou seja, a porção das diferenças interindividuais que são explicadas pela variação genética) pode variar conforme o traço e ao longo do desenvolvimento. Um estudo de 2010 com 11.000 pares de gêmeos monizogóticos e dizigóticos identificou que a herdabilidade da inteligência (aqui usada como sinônimo de "habilidade cognitiva geral") aumenta de 41% na infância a 66% no início da idade adulta (Haworth, et al., 2010).

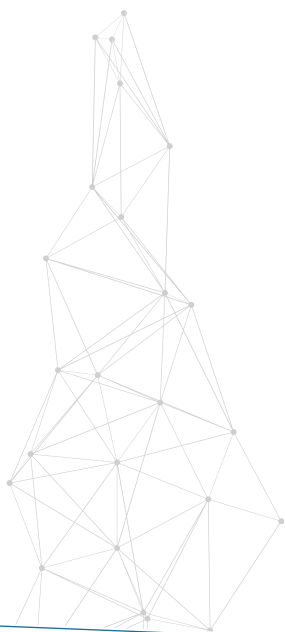
Com o surgimento das ferramentas de análise genômica, tornou-se possível estudar as bases hereditárias das mais variadas doenças poligênicas e dos transtornos mentais, bem como suas estruturas. Os estudos genéticos moleculares permitiram uma revolução no campo da genética do comportamento. Assim, era possível estudar o genoma em larga escala, analisando variações genéticas estatisticamente significantes em uma população, por meio dos estudos de associação ampla do genoma (GWAS, do inglês "Genome-wide association study").

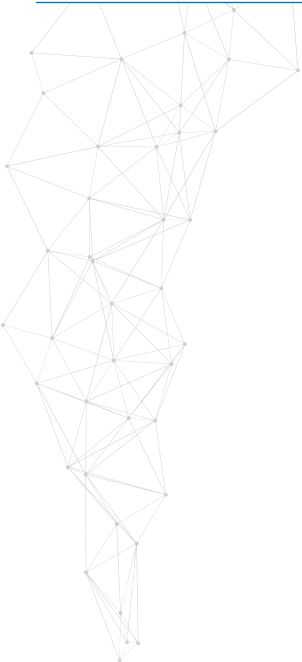
A partir dos resultados observados em vários desses estudos, Chabris e colaboradores adicionaram um quarto princípio aos princípios de Turkheimer: (4) um traço comportamental humano típico está associado a uma série de variantes genéticas, com cada uma delas contribuindo com uma pequena porcentagem da variabilidade deste traço. (Chabris, Lee, Cesarini, Benjamin, & Laibson, 2015). Embora os GWAS tenham o potencial de destacar variantes que sejam relevantes para determinado fenótipo, existem algumas limitações com esse tipo de estudo como, por exemplo, não permitir a detecção de mutações raras e demandar um grande tamanho amostral para se detectar certas variantes (Tam, et al., 2019).

Como se estudar uma grande quantidade de variantes genéticas?

À medida que os estudos moleculares genéticos foram avançando e cada vez mais o quarto princípio da genética do comportamento foi se mostrando verdadeiro, um grande volume de loci foram gerados nos mais variados fenótipos comportamentais. Uma rápida busca na base de dados Malacards, utilizando o termo "autism spectrum disorder", retornou 291 loci associados com o transtorno do espectro autista. Em muitos traços complexos há uma enorme heterogeneidade fenotípica, o que torna o trabalho de entender a genética desses traços mais difícil. Com o pressuposto de se facilitar a análise e melhorar a compreensão acerca da biologia dos traços complexos, uma abordagem que ganhou relevância no início do século foi o uso de endofenótipos. Os endofenótipos podem ser definidos como uma medida biológica, seja ela fisiológica, bioquímica ou anatômica, comportamental ou cognitiva, que seja relativamente herdável (Pas, Madsen, Calus, & Smits, 2017). Por exemplo, o processamento visual pode ser estudado como um endofenótipo cognitivo do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (Gau & Huang, 2013). O problema com os endofenótipos se deve ao fato de que ocasionalmente a estrutura genética pode ser tão complexa quanto ao do fenótipo em si e um endofenótipo pode compor diferentes fenótipos. Além disso um gene pode compor diferentes endofenótipos, como, por exemplo, a variante presente no promotor do gene transportador de serotonina (5HTT-LPR), associado com flexibilidade cognitiva (Gloster, et al., 2015) e com sintomas depressivos (Åslund & Nilsson, 2018).

Uma maneira de se complementar os estudos com endofenótipos é por meio do uso de escores poligênicos. No início do texto foi apresentado o conceito de genética quantitativa, que se refere aos traços quantitati-





vos ou contínuos que possuem herança poligênica, ou seja, quando um traço é codificado pela expressão de dois ou mais genes. E ao longo da história da genética do comportamento isso se tornou ainda mais corroborado. Mas como é possível avaliar o efeito de um determinado alelo em um fenótipo? Os escores poligênicos permitem que se estime a porcentagem da herdabilidade explicada pela variação num determinado conjunto de genes (Plomin & Deary, Genetics and intelligence differences: five special findings, 2014). Para exemplificar, vamos considerar o escore poligênico para inteligência em um locus hipotético A com dois alelos (1 e 2). Como existem pelo menos quatro modelos de interação gênicas possíveis, vamos considerar um modelo codominante, ou seja, não há relação de dominância entre os alelos: A1/A1; A1/A2 e A2/A2. No caso do alelo 2 ter sido associado com melhores resultados em testes de inteligência, pode-se atribuir para A1/A1 = 0; A1/A2 = 1 e A2/A2 = 2. E assim por diante para dezenas, centenas ou milhares de genes diferentes, fazendo uma ponderação desses valores por meio do efeito desse gene para o fenótipo, ou seja, quanto maior a quantidade de loci analisados, maior a porcentagem da herdabilidade que será explicada por esse escore poligênico. É importante destacar que o escore poligênico não deve ser utilizado como forma de “determinar” ou não a apresentação de um determinado fenótipo, uma vez que o desfecho desse fenótipo é resultado da interação entre genes e ambiente. Uma variação dos escores poligênicos é denominada de escores poligênicos genômicos (GPS, do inglês, “Genome-Wide polygenic score”). Os GPS utilizam o mesmo princípio dos escores poligênicos tradicionais, mas adicionam polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês, “Single nucleotide polymorphism”) (Plomin & Stumm, The new genetics of intelligence, 2018). Os SNP são polimorfismos que possuem alteração de um único nucleotídeo na sequência de bases. Esses polimorfismos normalmente possuem um efeito muito pequeno nos traços complexos, quando analisados individualmente. Entretanto, por meio da criação dos GPS, que agregam não apenas os SNP, mas todas as variações presentes num determinado genoma, é possível atingir uma maior porcentagem da herdabilidade que é representada pelo GPS.

Uma nova revolução? Desafios da genética do comportamento

A genética do comportamento é um campo em constante evolução e é evidente que a evolução da área tem permitido uma maior compreensão dos traços complexos que envolvem os comportamentos humanos. Entretanto, à medida que perguntas são respondidas, outras perguntas

são criadas.

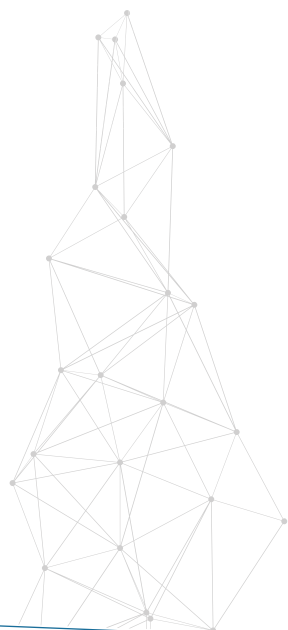
Pleiotropia

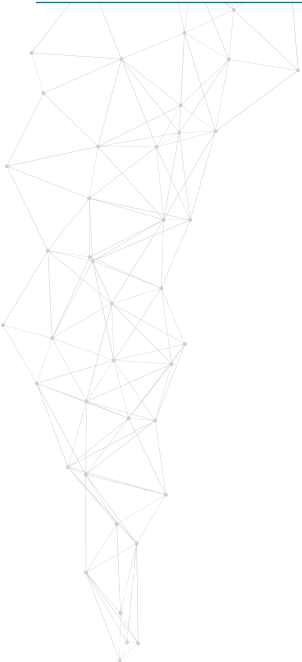
A pleiotropia se refere ao fenômeno no qual diversos fenótipos são influenciados por um mesmo gene. É importante não confundir com um único gene afetando um fenótipo, o que seria caracterizado como uma herança monogênica. Alguns exemplos clássicos de genes (ou variantes) pleiotrópicos são os genes FOXP2, DRD4, e AUTS2. Esses três genes foram previamente associados em diferentes transtornos do neurodesenvolvimento, como dislexia (Wilcke, et al., 2012); (Hsiung, Kaplan, Petryshen, Lu, & Field, 2004); (Oksenberg, Stevison, Wall, & Ahituv, 2013); (Becker, et al., 2017), autismo (Oksenberg, Stevison, Wall, & Ahituv, 2013) e TDAH (Hong, Hwang, Lim, Kwon, & Jin, 2018); (Ribasés, et al., 2012). Esses resultados não necessariamente indicam uma origem etiológica comum para diferentes traços complexos, mas podem permitir uma melhor compreensão acerca da estrutura biológica de diversos traços fornecendo, por exemplo, pistas sobre endofenótipos cognitivos ou neurológicos que estejam relacionados com esses traços.

Mudança de paradigma?

Um outro desafio que a genética do comportamento enfrenta diz respeito à alta comorbidade entre diversos transtornos mentais, como, por exemplo, transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade generalizada e esquizofrenia e transtorno bipolar. Nos últimos anos, tem-se demonstrado uma alta correlação entre esses transtornos e entre grupos de transtornos (internalizantes, externalizantes, etc.). Essa alta correlação tem suscitado o debate de um fator geral para transtornos mentais e um estudo de 2018 (Selzam, Coleman, Caspi, Moffitt, & Plomin, 2018) identificou um fator p poligênico, ou seja, uma arquitetura genética que explica parte da variabilidade desse fator.

A genética do comportamento possui uma estrutura de análise na qual a replicabilidade dos estudos muitas vezes não é tão possível. Isso pode ocorrer por diversos fatores relacionados ao desenho experimental: diferentes critérios para inclusão de sujeitos em um determinado estudo, diferentes instrumentos de avaliação de determinado traço, tamanho amostral insuficiente para detectar variantes de menor efeito, dentre outros. Os critérios de inclusão dos sujeitos, em conjunto com os diferentes instrumentos de avaliação podem ser problemáticos ao incluir (ou excluir) de uma amostra participantes que, na realidade, não pos-





suem determinado fenótipo ou que não possua determinado endofenótipo. Uma proposta que visa diminuir a heterogeneidade de traços complexos é a do Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) do departamento de saúde dos Estados Unidos, que lançou em 2008 a iniciativa Research Domain Criteria (RDoC) (National Institute of Health, s.d.), com o intuito de se tornar uma estrutura para o desenvolvimento de pesquisa em transtornos mentais, envolvendo múltiplos níveis de análise ao invés de se usar critérios categóricos nos estudos científicos (Ross & Margolis., 2019). As soluções apresentadas para esses desafios, embora possuam suas limitações, têm o potencial de dar mais um avanço na compreensão acerca dos traços complexos que envolvem o comportamento humano, além de possivelmente representar uma mudança de paradigma no campo da genética do comportamento.

Conclusões

No início desse texto foram feitas três perguntas e, agora, entendendo um pouco mais sobre a genética do comportamento, é possível respondê-las, ainda que de forma parcial. As duas primeiras perguntas possuem uma resposta em comum. As quatro bases nitrogenadas, adenina, timina, guanina e citosina, juntas, são capazes de gerar uma enorme variabilidade. Entretanto, não há determinismo genético ou biológico. O comportamento humano é resultado de uma fina interação entre o DNA e o ambiente, sendo que a quantidade de influência genética e ambiental para cada traço é variável. A transmissão genética das características comportamentais de um indivíduo ocorre não apenas pela transmissão dos genes, mas pelas marcas epigenéticas que o ambiente deixa no DNA e que são transmitidas através das gerações. A genética do comportamento não possui todas as respostas e dificilmente algum dia terá, mas com o avanço da tecnologia nos permitindo aumentar cada vez mais o conhecimento acerca das interações entre os genes e o ambiente, chegamos mais perto da compreensão de como traços complexos são determinados nos humanos.

Referências

Åslund, C., & Nilsson, K. W. (2018). Individual biological sensitivity to environmental influences: testing the differential susceptibility properties of the 5HTTLPR polymorphism in relation to depressive symptoms and delinquency in two adolescent general samples. *Journal of Neural Transmission*, pp. 977-993.

Becker, N., Vasconcelos, M., Oliveira, V., Santos, F. C., Bizarro, L., Almeida, R. M., ... Carvalho, M. R. (2017). Genetic and environmental risk factors for developmental dyslexia in children: systematic review of the last decade. *Developmental Neuropsychology*, pp. 433-445.

Bulbena-Cabre, A., Nia, A. B., & Perez-Rodriguez, M. (2018). Current Knowledge on Gene-Environment Interactions in Personality Disorders: an Update. *Current Psychiatric Reports*.

Chabris, C., Lee, J., Cesarini, D., Benjamin, D., & Laibson, D. (2015). The Fourth Law of Behavior Genetics. *Current Directions in Psychological Science*, pp. 304-312.

Galton, F. (1869). *Hereditary genius: An enquiry into its laws*. World.

Gau, S. S.-F., & Huang, W.-L. (2013). Rapid visual information processing as a cognitive endophenotype of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological medicine*, pp. 435-446.

Gloster, A. T., Gerlach, A. L., Hamm, A., Höfler, M., Alpers, G. W., Kircher, T., & ... Reif, A. (2015). 5HTT is associated with the phenotype psychological flexibility: results from a randomized clinical trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, pp. 399-406.

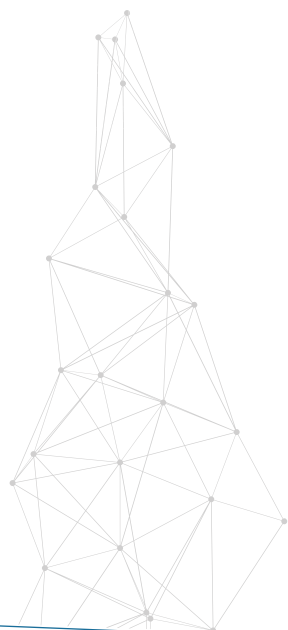
Haworth, C., Wright, M., Luciano, M., Martin, N., Geus, E. d., Beijsterveldt, C. v., ... Hart, S. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Molecular Psychiatry*, pp. 1112-1120.

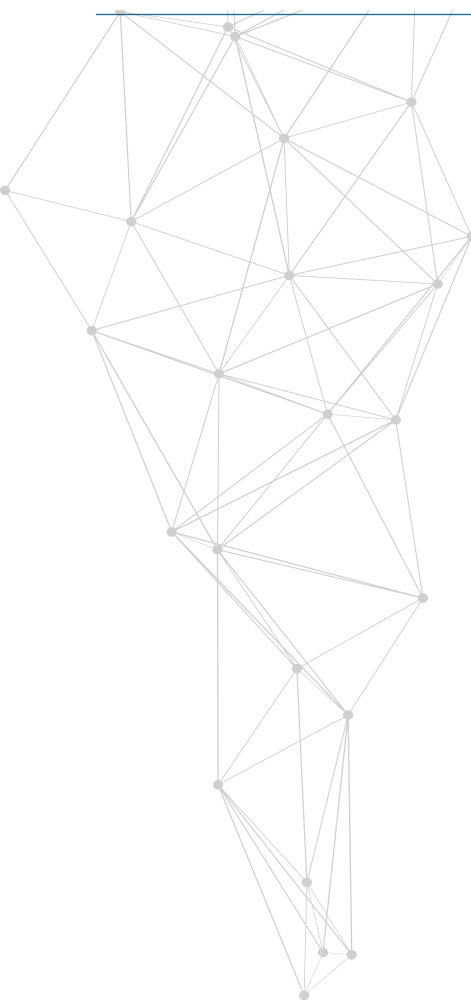
Hong, J. H., Hwang, I. W., Lim, M. H., Kwon, H. J., & Jin, H. J. (2018). Genetic associations between ADHD and dopaminergic genes (DAT1 and DRD4) VN-TRs in Korean children. *Genes & Genomics*.

Hsiung, G.-Y. R., Kaplan, B. J., Petryshen, T. L., Lu, S., & Field, L. L. (2004). A dyslexia susceptibility locus (DYX7) linked to dopamine D4 receptor (DRD4) region on chromosome 11p15.5. *American Journal of Medical Genetics*, pp. 112-119.

National Institute of Health. (s.d.). Research Domain Criteria Initiative. Fonte: National Institute of Mental Health: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/index.shtml>

Oksenberg, N., Stevison, L., Wall, J. D., & Ahituv, N. (2013). Function and Regulation of AUTS2, a Gene Implicated in Autism and Human Evolution. *PLoS Genetics*.





Pas, M. F., Madsen, O., Calus, M. P., & Smits, a. M. (2017). The Importance of Endophenotypes to Evaluate the Relationship between Genotype and External Phenotype. *International Journal of Molecular Science*.

Plomin, R., & Deary, I. (2014). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Molecular Psychiatry*, pp. 98-108.

Plomin, R., & Stumm, S. v. (2018). The new genetics of intelligence. *Nature Reviews Genetics*, pp. 1-12.

Ribasés, M., Sánchez-Mora, C., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Gómez, N., Nogueira, M., & ... Bayés, M. (2012). An association study of sequence variants in the forkhead box P2 (FOXP2) gene and adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder in two Europe. *Psychiatric Genetics*, pp. 155-160.

Ross, C. A., & Margolis., R. L. (2019). Research Domain Criteria: Strengths, Weaknesses, and Potential Alternatives for Future Psychiatric Research. *Molecular Neuropsychiatry*, pp. 218-236.

Selzam, S., Coleman, J., Caspi, A., Moffitt, T., & Plomin, R. (2018). A polygenic p factor for major psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*.

Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*.

Turkheimer, E. (2000). Three Laws of Behavior Genetics and What They Mean. *Current Directions in Psychological Science*, pp. 160-164.

Weizmann Institute of Science. (s.d.). Malacards. Fonte: <http://www.malacards.org/>

Wilcke, A., Ligges, C., Burkhardt, J., Alexander, M., Wolf, C., Quente, E., & ... Kirsten, H. (2012). Imaging genetics of FOXP2 in dyslexia. *European Journal of Human Genetics*, pp. 224-229.

Won, J., Lee, S., Park, M., Kim, T. Y., Park, M. G., Choi, B. Y., ... Lee, C. J. (2020). Development of a Laboratory-safe and Low-cost Detection Protocol for SARS-CoV-2 of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Experimental neurobiology*.

Wright, C., FitzPatrick, D., & Firth, H. (2018). Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nature Reviews Genetics*, pp. 253-268.

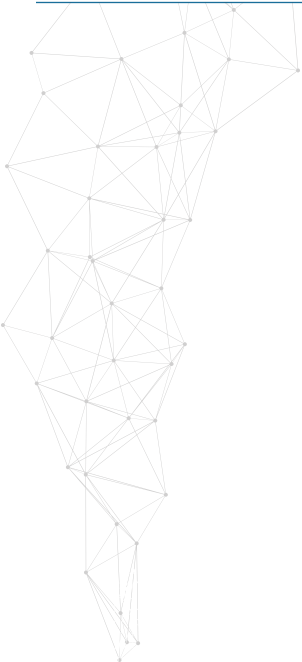
REVISÃO ATUAL

Revisão de Estudos Atuais sobre a Relação de Teoria da Mente e Genética em Transtornos Psiquiátricos

Elissandra Serena de Abreu

A teoria da mente (Theory of Mind, ToM) é a função cognitiva responsável pela capacidade de atribuir estados mentais a si mesmo e aos outros, para que assim, as pessoas possam compreender e prever comportamentos (Wellman, 2018). Como se pode imaginar, é uma função bastante complexa, em que o indivíduo deve ter consciência e compreensão sobre seus próprios pensamentos, emoções, conhecimentos, e que esses podem ser diferentes dos de outras pessoas. Desde os primeiros anos observa-se o seu desenvolvimento, sendo que entre 3 e 5 anos de idade, as crianças em desenvolvimento típico geralmente são capazes de passar em testes de ToM de primeira ordem (por exemplo, "eu penso que ela está triste"). Com o passar do tempo, essa capacidade fica mais complexa, como na ToM de segunda ordem (por exemplo, "eu penso que ela acha que ele está triste") e assim sucessivamente (Hoogenhout, & Malcolm-Smith, 2017).

Indivíduos com condições psiquiátricas como no Transtorno do Espectro Autista (Hoogenhout, & Malcolm-Smith, 2017), Esquizofrenia (Bora, 2017), Transtorno Depressivo Maior (Bora, & Berk, 2016), Transtornos Alimentares (Bora, & Köse, 2016), entre outros, geralmente apresentam déficits em ToM. Assim, há interesse da comunidade científica em compreender as causas e fatores que podem contribuir para as dificuldades nessa habilidade que é tão importante para que os indivíduos possam



conviver de forma adaptativa e funcional na sociedade (Reimers, & Oakley, 2017). Em consequência disso, déficits em ToM relacionados a genética vem sendo investigados para que se possa identificar biomarcadores em diferentes transtornos mentais (Warrier, & Baron-Cohen, 2018).

Por exemplo, um estudo verificou os correlatos genéticos de ToM de primeira ordem utilizando o Emotional Triangles Task. Nessa tarefa, os indivíduos devem atribuir estados emocionais às animações. Foram avaliados 4577 adolescentes de 13 anos de idade. Os resultados demonstraram que não houve contribuição genética significativa nos escores de ToM na amostra avaliada. Porém, foram encontradas variantes genéticas de transtornos mentais que geralmente apresentam déficits em ToM. Assim, os autores acreditam que há outros fatores biológicos e não biológicos que podem mediar o desempenho na tarefa utilizada (Warrier, & Baron-Cohen, 2018).

Outra pesquisa avaliou a ToM por meio do Reading the Mind in the Eyes Task de 38 adultos com Transtorno Depressivo Maior e 58 controles saudáveis. Foram encontradas evidências preliminares de que poliformismos nos genes da serotonina e dopamina estavam associados aos escores de ToM nos pacientes deprimidos e não nos controles. Os autores sugerem que isso pode ter ocorrido devido a alterações no circuitos neurais de base da ToM de pacientes deprimidos que os tornam mais suscetíveis aos efeitos dos neurotransmissores investigados (Zahavi et al., 2016).

Em um outro estudo, uma amostra de irmãos de crianças com Transtorno do Espectro Autista e controles saudáveis foram avaliados com tarefas de falsa crença (que avaliam ToM) e escalas de reconhecimento de emoções. Os resultados demonstraram os irmãos de autistas apresentaram fraquezas significativas em ambos os construtos avaliados e um número maior de sintomas de autismo subsindrômico, quando comparadas aos controles saudáveis. Essas características subclínicas são descritas na literatura como fenótipo amplo de autismo (Eyuboglu, Baykara, & Eyuboglu, 2018).

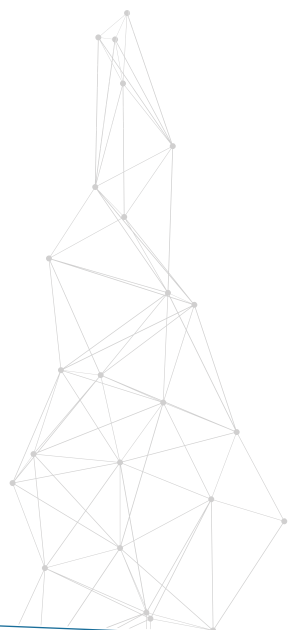
Com o intuito de também avaliar indivíduos com fenótipo amplo de autismo, Green, Brown, Yap, Scheffer e Wilson (2019) investigaram a ToM avançada e funções executivas de 29 pessoas com parentes diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista. Metade da amostra que

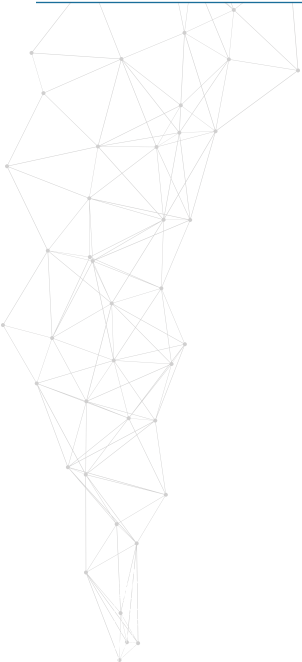
apresentava traços leves de autismo teve dificuldades na tarefa de ToM. Além disso, as funções executivas de inibição, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e linguagem verbal estavam relacionadas com o desempenho em ToM.

Tapajóz, Soneira, Catoira, Aulicino e Allegri (2019) comparam o desempenho em ToM de parentes de primeiro grau de indivíduos com Anorexia Nervosa (AN) com controles saudáveis, por meio do Reading the Mind in the Eyes e Faux Pas Test. Os indivíduos com familiares com AN apresentaram escores significativamente piores que os controles nas tarefas utilizadas. Já Caldú e colaboradores (2019) comparam o desempenho em ToM de 50 pacientes obesos com o desempenho de 47 controles com peso normal. Um poliformismo funcional em um regulador dopaminérgico foi determinado para todos os indivíduos. Assim, os pacientes obesos obtiveram maior dificuldade em reconhecer estados emocionais negativos do que os indivíduos com o peso normal. Além disso, houve efeito significativo de determinado alelo no genótipo da amostra de obesos que obtiveram melhores escores de ToM. Desse modo, os resultados de ambos os estudos sugerem que os déficits em ToM apresentados podem ser de origem genética.

Uma revisão sistemática recente demonstrou que pacientes esquizofrênicos, seus parentes e indivíduos com alto risco para psicose apresentaram comprometimento em ToM. Além disso, a ToM e o processamento emocional foram correlacionados com sintomas psicóticos e funcionalidade (Mondragón-Maya, Ramos-Mastache, Román, & Yáñez-Téllez, 2017).

Como se pode observar nesta breve revisão, os estudos que abordam a temática da genética e ToM em Transtornos Psiquiátricos ainda não apresentam resultados consistentes, mas caminham para que se possa ter uma melhor compreensão desses construtos. Há diferentes metodologias, onde se tem estudos com coleta de material genético e avaliação neuropsicológica e outros que apenas há avaliação neuropsicológica dos pacientes psiquiátricos e seus familiares. Além disso, a diferença de resultados, em que alguns estudos demonstram associação de genótipos/fenótipos com ToM e outros não, pode ser em função da variedade de instrumentos utilizados, visto que a ToM é uma habilidade que tem subcomponentes e também depende de outras funções mentais. Nesse sentido, além dos fatores genéticos, fatores ambientais e outros fatores biológicos podem estar mediando o desempenho em ToM.





Referências

Bora, E. (2017). Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 190, 11-17.

Bora, E., & Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 191, 49-55.

Bora, E., & Köse, S. (2016). Meta-analysis of theory of mind in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A specific impairment of cognitive perspective taking in anorexia nervosa?. *International Journal of Eating Disorders*, 49(8), 739-740.

Caldú, X., Ottino-González, J., Sánchez-Garre, C., Hernan, I., Tor, E., Sender-Palacios, M. J., ... & Jurado, M. Á. (2019). Effect of the catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism on theory of mind in obesity. *European Eating Disorders Review*, 27(4), 401-409.

Eyuboglu, M., Baykara, B., & Eyuboglu, D. (2018). Broad autism phenotype: theory of mind and empathy skills in unaffected siblings of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 36-42.

Green, C. C., Brown, N. J., Yap, V. M., Scheffer, I. E., & Wilson, S. J. (2019). Cognitive processes predicting advanced theory of mind in the broader autism phenotype. *Autism Research*.

Hoogenhout, M., & Malcolm-Smith, S. (2017). Theory of mind predicts severity level in autism. *Autism*, 21(2), 242-252.

Mondragón-Maya, A., Ramos-Mastache, D., Román, P. D., & Yáñez-Téllez, G. (2017). Social Cognition in Schizophrenia, Unaffected Relatives and Ultra-High Risk for Psychosis: What Do We Currently Know?. *Actas espanolas de psiquiatria*, 45(5), 218.

Reimers, M., & Oakley, B. (2017). Empathy, Theory of Mind, Cognition, Morality, and Altruism. In *On Human Nature* (pp. 355-363). Academic Press.

Tapajóz, F., Soneira, S., Catoira, N., Aulicino, A., & Allegri, R. F. (2019). Impaired theory of mind in unaffected first degree relatives of patients with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 27(6), 692-699.

Warrier, V., & Baron-Cohen, S. (2018). Genetic contribution to 'theory of mind' in adolescence. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.

Zahavi, A. Y., Sabbagh, M. A., Washburn, D., Mazurka, R., Bagby, R. M., Strauss,

J., ... & Harkness, K. L. (2016). Serotonin and dopamine gene variation and theory of mind decoding accuracy in major depression: A preliminary investigation. PloS one, 11(3).



ENTREVISTA

Genética e Cognição

Lycia Machado

Nesta edição, Lycia Machado entrevistou Alexandra Martini de Oliveira. Possui graduação em Terapia Ocupacional pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Mestrado e Doutorado pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Especialista no Método TAP (Tailored Activity Program) para treinamento de cuidadores de pessoas com Demência, pelo Johns Hopkins University School (Baltimore, EUA). Especialista no Método Lifestyle Redesign pela Universidade do Sul da Califórnia (USC-LA/EUA). Especialista em Reabilitação Cognitiva-Funcional em Psicogeriatria e Saúde Mental. Pesquisadora e colaboradora do Laboratório de Neurociências (Lim-27) do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP. Supervisora do Curso de Especialização de Reabilitação Cognitiva-Funcional em Neuropsiquiatria e Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP.

O que os profissionais da área de neuropsicologia precisam saber em relação aos endofenótipos?

O termo "endofenótipo" está relacionado a um conjunto de características resultantes da expressão gênica que pode estar associado a uma determinada doença. Na Psiquiatria, por exemplo, conhecemos inúmeras características endofenotípicas relacionadas aos transtornos mentais.

Para identificar os endofenótipos nos transtornos mentais são realizados estudos, por meio de medidas cognitivas, neurofisiológicas, neuroanatômicas, exames de neuroimagem, investigação da bioquímica cerebral. Por exemplo, os estudos têm mostrado que indivíduos com

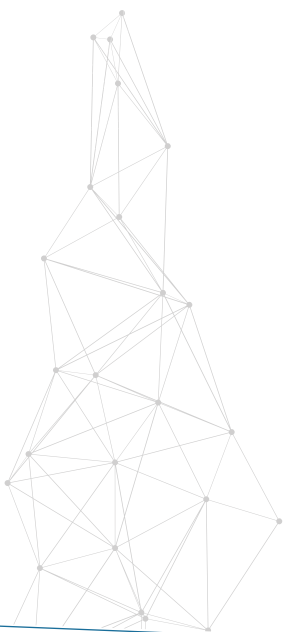
transtorno afetivo bipolar apresentam frequentemente uma diminuição do córtex pré-frontal, com alterações das seguintes funções cognitivas: atenção dividida e sustentada, fluência verbal, resolução de problemas e planejamento. Neste sentido, profissionais que atuam na área da Neuropsicologia (psicólogos, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos) têm um papel fundamental na participação e realização de estudos sobre o perfil neuropsicológico de indivíduos portadores de diversas condições clínicas relacionadas ao cérebro, para compreensão das características endofenotípicas destas doenças. Nesse contexto, a Neuropsicologia tem como objetivo descrever, a partir da formulação de medidas neuropsicológicas (baterias e protocolos de avaliação neuropsicológicas e da funcionalidade), o perfil do funcionamento cerebral de pacientes com quadros clínicos que afetam o cérebro.

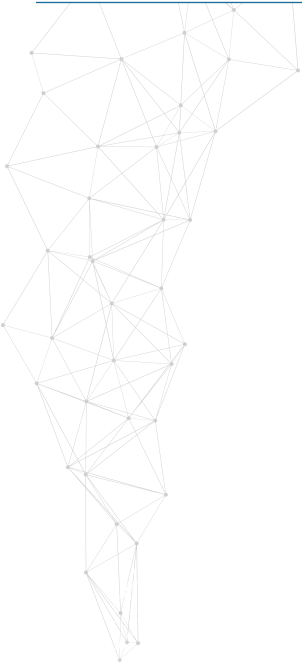
Além disso, o profissional que atua na área da Neuropsicologia e que estuda os aspectos endofenotípicos das doenças cerebrais, ou seja, que compreendem quais aspectos cognitivos funcionais podem estar afetados em determinadas doenças, consegue com maior facilidade e objetividade buscar na literatura quais abordagens de intervenção são potencialmente eficazes na prevenção, tratamento e reabilitação dos pacientes e também seus familiares.

Você diria que os estudos sobre psicose progrediram para a nossa compreensão dos fatores genéticos e neuropsicológicos envolvidos?

Quando iniciei minha carreira na área da Psiquiatria, há 20 anos, no Laboratório de Neurociências (LIM 27) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os estudos genético-epidemiológicos e genético-moleculares mais consistentes estavam iniciando e ainda não eram muitos os estudos internacionais sobre o assunto. Atualmente, já há evidências científicas suficientes que confirmam a participação da genética na etiopatogenia dos transtornos mentais.

Entretanto, é importante ressaltar que as doenças do sistema nervoso central têm início a partir da conjunção de fatores genéticos e ambientais, que provocam alterações no funcionamento neuroquímico e também da estrutura cerebral, causando comprometimento do neurodesenvolvimento, no caso da esquizofrenia, ou alterações dos processos de neurodegeneração, no caso de quadros demenciais.





Com relação aos quadros psicóticos, por exemplo, as evidências científicas atualmente são bastante robustas sobre quais alterações cerebrais ocorrem: indivíduos com transtornos psicóticos, de um modo geral, apresentam uma diminuição do lobo pré-frontal que levam a alterações de funções executivas, com perdas na capacidade de resolução de problemas e planejamento.

Com relação à depressão psicótica, por exemplo, de acordo com as evidências, parece existir uma predisposição genética que leva a alterações na formação reticular e isso faz com que o indivíduo seja mais vulnerável a alterações paralímbicas que aumentam as chances do indivíduo desenvolver quadros psicóticos durante um quadro depressivo. A explicação que se dá para isso é que indivíduos que apresentam uma alteração do sistema paralímbico não conseguem compreender que seus pensamentos mórbidos são resultantes do quadro depressivo, e então, eles acabam tendo respostas inadequadas a esses pensamentos, surgindo os sintomas psicóticos auto-referentes. Como esses pacientes também apresentam alterações de lobo frontal isso acaba facilitando a expressividade desses pensamentos delirantes.

Atualmente, existe um vasto conhecimento por parte da Neuropsicologia sobre os padrões neuropsicológicos da depressão, e os estudos sobre os endofenótipos da depressão vem sendo realizados por meio da aplicação de baterias neuropsicológicas, em amostras populacionais, para o conhecimento das alterações cognitivas comuns entre indivíduos com quadro depressivo

Como a epigenética poderia aprimorar e ampliar o papel dos neuropsicólogos (profissionais da área da neuropsicologia) na realização de intervenções com o intuito de prevenção de déficits/ ou doenças?

Descobertas sobre a interação entre a genética humana e o ambiente levaram ao surgimento de uma nova área de investigação, a epigenética. Na realidade, a epigenética investiga o modo como o componente genético interage com as influências ambientais na expressão do fenótipo. Parece existir um sistema de ativação e desligamento de genes a partir de influências externas (tais como fatores relacionados ao estilo de vida, estresse, fome, etc.). Por exemplo, sabe-se hoje que indivíduos

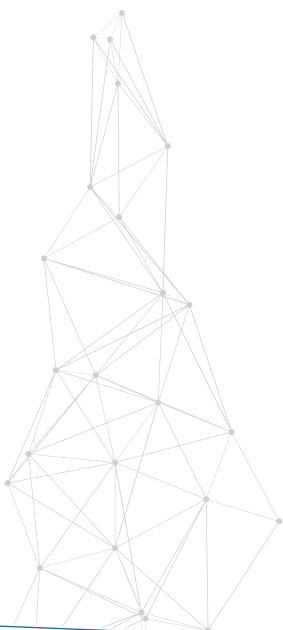
que têm um estilo de vida sedentário tendem a desenvolver inúmeras doenças crônicas, como obesidade, hipertensão arterial e diabetes.

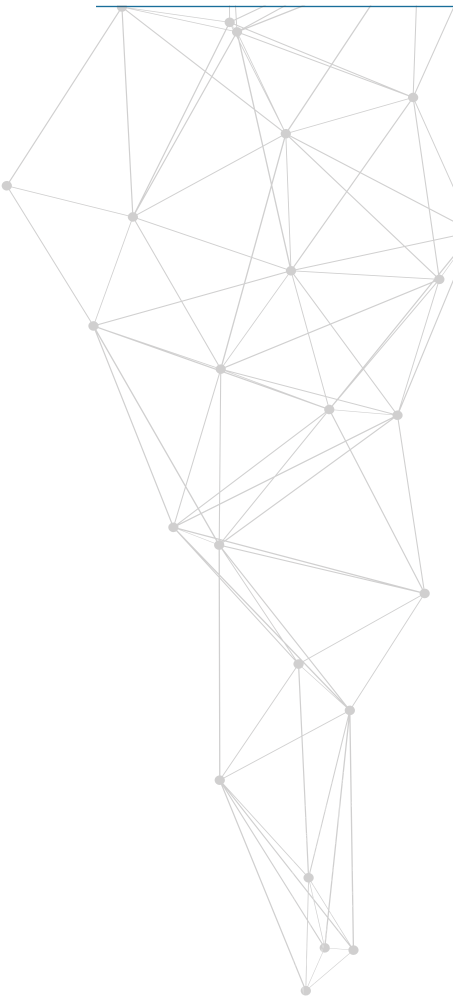
Isso nos leva a acreditar, por exemplo, que profissionais que atuam na Neuropsicologia podem ter um papel fundamental no processo de envelhecimento saudável, proporcionando a estimulação cerebral como um modo de prevenção primária, ou seja, prevenindo o surgimento de fatores de riscos ambientais ou pessoais que possam ser desencadeadores de quadros demenciais.

Acompanhando os avanços da epigenética, terapeutas ocupacionais da Universidade do Sul da Califórnia desenvolveram um método denominado Lifestyle Redesign, que intervém diretamente em mudanças de estilo de vida para que o indivíduo seja, adquira um estilo de vida saudável, ensinando as pessoas como ter hábitos e rotinas saudáveis, como forma de prevenir ou impedir o aparecimento de doenças que apresentem um componente genético, como por exemplo, diabetes, hipertensão arterial, depressão, obesidade, etc. A ideia, neste método, é fazer com que os hábitos saudáveis não “liguem” a chave de genes relacionados a doenças crônicas. Os estudos sugerem resultados bastante positivos, com impacto em medidas objetivas, tais como diminuição de peso, diminuição dos níveis de colesterol, melhora da hipertensão arterial, etc., mostrando que intervenções não-farmacológicas (aspecto ambiente) podem ter um impacto significativo na prevenção de doenças (aspecto genético).

Qual a relação do Modelo de Incapacidade Cognitiva de Allen com essa perspectiva genética?

O Modelo de Incapacidade Cognitiva foi desenvolvido por uma terapeuta ocupacional americana, Claudia Allen, que introduziu a Neurociência Cognitiva na Terapia Ocupacional, no campo da Psiquiatria, nos anos 1960 e, infelizmente, no Brasil o Modelo ainda é pouco conhecido. Na realidade, o Modelo da Claudia Allen foi desenvolvido partindo do princípio de que as alterações cognitivas e funcionais de indivíduos com transtornos mentais têm como base alterações biológicas cerebrais e sua interação com o meio ambiente, ou seja, são de causa orgânica relacionada a questões genéticas e ambientais. Allen desenvolveu o modelo partindo da premissa de que, por maior que sejam os déficits cognitivos de um indivíduo com transtorno mental, sua funcionalidade está relacionada ao quanto seu ambiente é adaptado e preparado para





seus déficits.

Sendo assim, o terapeuta avalia o nível cognitivo do indivíduo, e de acordo com os déficits cognitivos, o terapeuta ocupacional realiza as adequações ambientais necessárias, para que o mesmo seja funcionalmente ativo, por meio de atividades que lhe sejam significativas, mesmo que o propósito seja apenas ocupá-lo e mantê-lo ocupado.

Sendo assim, é de fundamental importância que profissionais da área da neuropsicologia tenham conhecimento sobre os aspectos endofenotípicos das doenças, principalmente que, o funcionamento cognitivo de um indivíduo está totalmente relacionado à conjunção de fatores genéticos, independente da existência de uma patologia no SNC. E, com relação às patologias do SNC, para cada tipo de doença, existe um perfil cognitivo e funcional, denominado endofenótipo.

Vale ressaltar aqui, a importância de se conhecer todos os aspectos neurobiológicos das patologias do SNC, principalmente dos aspectos endofenotípicos, que inclui o perfil cognitivo, antes de formular e propor um plano terapêutico, pois os objetivos da intervenção, além de variarem de acordo com o nível cognitivo do indivíduo, variam também de acordo com a característica da doença, se progressiva ou não.

HANDS ON

Inteligência, Genética e Fatores Ambientais

Ana Carolina Rost de Borba Galimberti Rodrigues

A palavra inteligência está no vocabulário do povo, tornou-se assunto de senso comum. Na internet é normal encontrar anúncios de testes, jogos e simulações com a manchete como: "descubra se o seu QI é maior que do Einstein" ou "Resolva este problema e descubra o seu QI". A inteligência foi reduzida ao QI ao mesmo tempo que há discursos que questionam se existem instrumentos capazes de fazer a mensuração. Diante desta realidade, o que fica claro é que a inteligência na verdade é um tema no qual muitas vezes nem os profissionais da área são capazes de conceituar.

Para ir além do senso comum sobre inteligência, associe-se a SBNp e leia o Hands On dessa edição



SBNp

Sociedade Brasileira de
Neuropsicologia