

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAINY LEINY DE LIMA

GENÉTICA DO COMPORTAMENTO: PSICOPATOLOGIAS

PARANAVÁ

2015

LAINY LEINY DE LIMA

GENÉTICA DO COMPORTAMENTO: PSICOPATOLOGIAS

Monografia apresentada como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Danielle Malheiros Ferreira.

PARANAVAÍ

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e da escolha.

Agradeço aos meus familiares, por nunca desistirem e sempre estarem ao meu lado, aos amigos pelo companheirismo e lealdade.

A minha orientadora por todo apoio e paciência.

Agradeço também a Universidade Federal do Paraná, por disponibilizar esta especialização não só a mim, mas a todos.

RESUMO

Uma das crescentes áreas da genética esta relacionada ao comportamento e tem como objetivo compreender os mecanismos genéticos e neurobiológicos envolvidos no comportamento animal, incluindo o humano. Com a evolução e abrangência dos estudos nesta área, houve um aprofundamento no conhecimento sobre doenças psicopatológicas e a suas ligações com cromossomos. A importância da interação entre fatores hereditários e ambientais na determinação do desenvolvimento do indivíduo também tem sido reconhecida pelas mais diversas áreas da Psicologia contemporânea. Estudos na área de genética do comportamento, voltados para interesses psicológicos, capacidades mentais, traços de personalidade, atitudes sociais e psicopatologias estão sendo usados de maneira cada vez mais abrangentes. Com isso o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre algumas psicopatologias estudadas na área de genética do comportamento e relatar os principais resultados obtidos até o momento. As psicopatologias pesquisadas foram Alcoolismo, Doença de Alzheimer, Esquizofrenia, Transtorno Afetivo e Autismo. Percebe-se que apesar de alguns resultados contraditórios, devido à falta de grupos homogêneos ou de pequenos números amostrais, fica evidente que as diferenças entre estudos contribuem na estimulação de novos estudos e avanços nesta área, os quais podem contribuir para prevenção ou mesmo cura das mesmas.

Palavras-chave: Genética do comportamento. Psicopatologias. Influência genética.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	- Doença de Alzheimer
DZ	- Gêmeos Dizigotos
MZ	- Gêmeos Monozigotos
GC	- Grupo Controle
TB	- Transtorno Bipolar
TB I	- Transtorno Bipolar I
TB II	- Transtorno Bipolar II
VG	- Variância Genotípica
VF	- Variância Fenotípica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1.1	Objetivo Geral	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
4.1	MÉTODOS DE ESTUDO	11
4.1.1	ESTUDO DE GÊMEOS.....	11
4.1.1.2	Estudo de Gêmeos Monozigotos Criados Separadamente	12
4.1.2	ESTUDO DE ADOÇÃO	12
4.1.3	ESTUDO DE FAMÍLIAS	12
4.1.4	ESTUDO DE LIGAÇÃO.....	13
4.1.5	ESTUDO DE COLATERAIS E MEIO-IRMÃOS	13
4.1.6	ESTUDO DE ENDOCRUZAMENTO	14
4.1.7	HERDABILIDADE	14
5	GENÉTICA DO COMPORTAMENTO APLICADA A PSICOPATOLOGIAS	15
5.1	ALCOOLISMO	16
5.2	DOENÇA DE ALZHEIMER	17
5.3	ESQUIZOFRENIA	19
5.4	TRANSTORNOS DO HUMOR	22
5.5	TRANSTORNO AUTISTA	24
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O comportamento em si, pode ser definido como o conjunto de atitudes e reações do indivíduo, determinados por fatores internos (genes) e externos (ambiente) variados (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Uma das crescentes áreas da genética esta relacionada ao comportamento, que tem como objetivo compreender os mecanismos genéticos e neurobiológicos envolvidos no comportamento animal e de seres humanos (Feitosa et. al., 2011). A genética do comportamento é tão antiga como os estudos de Mendel que foram realizados a mais de um século. Galton (1865) foi responsável pelas primeiras pesquisas em genética do comportamento humano. Ele, e posteriormente K. Pearson desenvolveram métodos estatísticos para medir semelhanças e diferenças entre indivíduos relacionando suas características comportamentais, porem, suas pesquisas não desvendavam os mecanismos genéticos envolvidos, diferente das de Mendel (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Anos mais tarde, os estudos foram evoluindo, auxiliando no aprofundamento do conhecimento sobre doenças psicopatológicas e a suas ligações com cromossomos. O estudo da genética do comportamento evoluiu tanto em qualidade como em quantidade, métodos estatísticos mais sofisticados e modelos multifatoriais foram surgindo. Atualmente os estudos concentram-se nos avanços tecnológicos na área da genética molecular.

A importância da interação entre fatores hereditários e ambientais na determinação do desenvolvimento do indivíduo também tem sido reconhecidas pelas mais diversas áreas da Psicologia contemporânea. Entretanto, muitas vezes esta compreensão não chega a produzir uma metodologia de investigação que realmente a reflita. Várias pesquisas indicam que, gene e ambiente são componentes inseparáveis (Plomin et al., 2011) e também complementares de um sistema sobre o qual se exercem as pressões seletivas (Bussab, 2000). Segundo Haldane “Quando consideramos a estrutura de um organismo e de seu ambiente [...], descobrimos que os elementos estruturais no organismo e no ambiente são coordenados uns com os outros de uma forma específica [...], não podemos separar a estrutura orgânica da estrutura ambiental” (Haldane apud Figueiredo, 1991, p.113). Sendo assim, os processos biológicos de um indivíduo não são exclusivos do gene ou do ambiente, mas a interação de ambos. Conforme Brunoni (2009), o papel dos genes na

formação do sistema nervoso central é essencial, mas não único tratando-se de desenvolvimento mental. Outros fatores determinantes são os ambientais, os educativos e os socioculturais. Todos cruciais na estruturação do comportamento humano (Dal-Farra; Prates, 2004). Tratando-se de comportamento, com exceção de algumas patologias raras como a doença de Huntington e a demência caracterizada pela confusão mental e perda progressiva de memória (Plomin, Owen e McGuffin, 1994), mais de um gene determinam uma ação (interação gênica). Porém, as experiências de cada indivíduo somadas ou não aos fatores ambientais são capazes de modular os genes (Feitosa et al., 2011).

As técnicas mais avançadas da genética molecular, embora potencialmente poderosas, ainda não são suficientes para esclarecer modos complexos de herança (Plomin et al., 2011; Bussab, 2000). Estudos na área de genética do comportamento, voltados para interesses psicológicos, capacidades mentais, traços de personalidade, atitudes sociais e psicopatologias estão sendo usados de maneira global e indireta (Bouchard, 1997), envolvendo comparação do comportamento de populações em função de suas características genéticas. Atividades genéticas apenas, não produzem um produto comportamental ou neural definitivo, mesmo quando as pesquisas parecem indicar uma ligação direta entre a atividade genética e semelhanças e diferenças nos fenótipos comportamentais (Bussab, 2000).

Por outro lado, estudos com gêmeos parecem preencher todos os requisitos básicos para atender a lógica dos estudos da genética do comportamento. A comparação entre gêmeos idênticos com gêmeos fraternos, criados juntos ou separados, aparentemente permitem, em ambiente natural, a consolidação, de todos os controles experimentais necessários para o estudo dos efeitos do ambiente e da genética (Bussab, 2000).

Apesar das influências genéticas e ambientais citadas acima, a genética do comportamento não pode ser confundida com determinismo genético, onde se acredita que certos comportamentos são preditos e inevitáveis apesar da capacidade cognitiva do indivíduo. Segundo Feitosa et. al., (2011) sua “natureza” poderá conduzir a contrariedade das suas vontades. No mesmo artigo Feitosa e colaboradores abordam de uma forma interessante à dualidade existente entre esta “natureza” e a “capacidade racional” do indivíduo, utilizando um exemplo bíblico onde o apóstolo cristão Paulo diz *“Porque nem mesmo eu compreendo o meu modo próprio de agir, pois não faço o que prefiro e sim o que detesto... Desventurado*

homem que sou! Quem me livrará do corpo desta morte?” (BLB, Romanos 7:15,24). Este trecho, mostra que para os cristãos a crença em Deus ajuda a controlar certas vontades e atitudes, podendo levar a mudanças gerais de hábitos. Mais uma vez é mostrado que o meio pode influenciar diretamente a ação dos genes.

Bouchard (1997) diz que não se deve negar a influência dos fatores externos, nem negar a existência de ambientes inadequados e debilitadores, muito menos minimizar os efeitos da aprendizagem, mas sim supor que o ser humano é um organismo criativo e dinâmico, onde a oportunidade de aprender e a experiência em ambientes novos alimentam os efeitos do genótipo no fenótipo. Assim como Dal Farra (2004) diz, que o ambiente engloba todos os fatores que agem sobre o indivíduo, desde o momento inicial como a fecundação, a vida intra-uterina e a vida pós-natal, através da educação recebida e das influências culturais/sociais.

Com isso faz-se necessário, estudos mais aprofundados sobre genética do comportamento aplicado a psicopatologias, para descobrirmos os seus principais resultados, dificuldades, avanços e expectativas, assim como, sua influência em relação ao ambiente compartilhado ou não, ou seja, as particularidades entre genética/ambiente.

2 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sobre genética do comportamento e sintetizar o que se sabe sobre a base genética de algumas psicopatologias de interesse.

2.1.1.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Descrever os principais tipos de estudos que revelam as bases genéticas de distúrbios do comportamento;
- b) Apresentar os principais resultados e genes envolvidos nas psicopatologias de interesse.
- c) Mostrar os principais resultados sobre as influências genéticas e ambientais, referentes às psicopatologias abordadas.

3 METODOLOGIA

Através de levantamentos bibliográficos, foram utilizadas publicações científicas, livros, dissertações e teses e outras documentações eletrônicas vinculadas às bases de dados como: SciELO (Scientific Eletronic Libray Online), BVS (Biblioteca virtual em saúde), Pubmed, Web of Science, usando as seguintes palavras-chave: Genética do comportamento, psicopatologias, gêmeos, herdabilidade.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 MÉTODOS DE ESTUDO

Os métodos de estudo de genética do comportamento são variados, sendo que estes têm por objetivo mostrar a existência de um componente genético influenciando tais comportamentos. Abaixo são descritos os principais métodos de estudo.

4.1.1 ESTUDO DE GÊMEOS

Nos estudos de gêmeos são realizadas comparações entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ). Apesar de muito útil, os estudos com gêmeos sofre muitas críticas, pois sua amostragem é muito pequena se comparada à população geral, apresentam desenvolvimento individual mais tardio e suas relações com o ambiente são muito particulares (Borges-Osório; Robinson, 2013). Outras complicações no estudo de gêmeos é que nem o ambiente intra-uterino de gêmeos idênticos é completamente comum. Gêmeos idênticos que se desenvolvem no mesmo envelope placentário diferem dos gêmeos idênticos que se desenvolvem em envelopes separados (Bussab, 2000). Segundo Spitz (1996), gêmeos idênticos monocoriônicos, embora tendam a nascer com pesos diferentes entre si, são os que mais tarde, irão apresentar maiores semelhanças psicológicas e maiores complicações no raciocínio sobre hereditariedade e ambiente.

Porém, dentre todos os estudos, os de gêmeos parecem preencher todos os requisitos básicos para atender a lógica dos estudos genética do comportamento. A comparação entre gêmeos idênticos com gêmeos fraternos, criados juntos ou

separados, aparentemente permite, em ambiente natural, a consolidação de todos os controles experimentais necessários para o estudo dos efeitos do ambiente e da genética (Bussab, 2000). Se considerarmos que ambos os gêmeos dividem o mesmo ambiente, social, cultural, familiar, entre outros e sofrem influência em igual escala, qualquer similaridade maior em MZ do que em DZ, pode indicar influência genética, já que MZ são como clones naturais, onde apresentam 100% dos genes em comum, enquanto DZ apenas 50% (Tandon; McGuffin, 2002).

Ainda nessa mesma linha, há indícios de que gêmeos MZ criados juntos tenham um ambiente mais semelhante que os DZ também criados juntos, pois tendem a compartilhar (frequentemente) lugares iguais, como: mesma sala de aula, atividades extracurriculares, entre outras atividades (Spitz, 1996). Por tanto, as diferenças entre gêmeos idênticos tendem a ser atribuídas a efeitos ambientais (ambiente não compartilhado) (Bussab, 2000; Plomin et al., 2011).

4.1.1.2 Estudo de Gêmeos Monozigotos Criados Separadamente

Estudo que consiste na comparação entre gêmeos MZ criados separadamente, onde se visa eliminar os efeitos do ambiente compartilhado, assim como da interação gemelar. Abrange uma amostragem ainda menor, pois são raros esse tipo de caso (Borges-Osório; Robinson, 2013).

4.1.2 ESTUDO DE ADOÇÃO

Um dos melhores métodos de estudo para se separar influência genética e ambiental, se não fossem as limitações que a adoção geralmente trás consigo, como: a falta de registros ou informações adequadas sobre a criança ou seus pais biológicos, assim como, sua seletividade. Com esse tipo de estudo é possível medir a influência da herança (genética), pelo grau de semelhança dessa criança com seus pais biológicos, assim como a do ambiente, grau de semelhança com aos pais adotivos (Later; Filho, 1999; Borges-Osório; Robinson, 2013).

4.1.3 ESTUDO DE FAMÍLIAS

Estudo que realiza comparações entre indivíduos aparentados, onde as semelhanças são expressas em termo de coeficientes de correlação e calculadas os

riscos de recorrência das características. Uma questão levantada é que parentes não compartilham apenas seus genes, mas também vivem em condições ambientais semelhantes (ambiente compartilhado), podendo superestimar a influência genética (Borges-Osório; Robinson, 2013). Após verificar o risco mórbido ou prevalência ajustada, as taxas encontradas nas famílias analisadas são comparadas com a população em geral ou com um grupo controle (Gil et al., 2005).

4.1.4 ESTUDO DE LIGAÇÃO

Ligação (do inglês *linkage*) ocorre quando genes em loci próximos falham com relação ao princípio de Mendel da segregação independente. Durante a meiose, alguns genes têm a tendência de permanecer juntos, sendo assim, transmitidos conjuntamente (Gil et al., 2005). Estudos de ligação são realizados com foco neste tipo de ligações gênicas. De forma geral um traço pode ser condicionado por um gene desconhecido, onde seu loco (no cromossomo), esta muito próximo ao de um gene já bem conhecido geneticamente. De acordo com a frequência observam-se dois tipos de prole, uma como a característica estudada juntamente com traço conhecido, e outra onde eles aparecem separadamente. Se os genes são ligados (a maior parte da prole será de apenas um tipo), não ligados (os dois tipos serão igualmente encontrados) facilitando dessa forma o conhecimento do gene que esta em pesquisa (Borges-Osório; Robinson, 2013). Geralmente para este tipo de estudo, necessita de famílias numerosas com múltiplos afetados (Later; Filho, 1999).

4.1.5 ESTUDO DE COLATERAIS E MEIO-IRMÃOS

Estudos com colaterais correlacionam parentes de segundo e terceiro grau, como: sobrinhos, avós, tios, entre outros. São menos utilizados, pois apresentam uma correlação genética baixa, porém apresentam a vantagem de uma amostragem superior quando comparada aos outros estudos. Já os estudos de meio-irmão, possuem vantagens ao eliminar o efeito intrauterino diferencial (irmãos por parte de mãe) ou o efeito materno patogênico (meio-irmão por parte de pai) (Borges-Osório; Robinson, 2013).

4.1.6 ESTUDO DE ENDOCRUZAMENTO

Estudos realizados com consanguíneos, onde se analisa probabilidade de aumento de homozigose, tendo por consequência, a manifestação de genes deletérios raros, geralmente recessivos. Atualmente são raros os países que estimulam casamentos entre parentes próximos, sendo essas pesquisas realizadas principalmente no Japão (Borges-Osório; Robinson, 2013).

4.1.7 HERDABILIDADE

Como abordado acima, fatores ambientais também podem influenciar nas características de cada indivíduo. Porém, a herdabilidade segundo Jorde et al., (2010), é a porção de variância da população em um traço que pode ser atribuído a fatores genéticos. Sendo assim, está ligada diretamente a genética do comportamento. Podemos verificar isso através de taxas de concordância entre gêmeos MZ e DZ, onde o primeiro, por ser geneticamente muito semelhante, apresenta uma taxa de concordância maior para uma determinada característica, como por exemplo, uma psicopatologia, se comparado ao segundo.

O coeficiente de Herdabilidade é representado pelo símbolo h^2 , sendo um coeficiente genético que expressa a relação entre a variância genotípica (VG) e a variância fenotípica (VF), medindo o nível da correspondência entre o fenótipo e o valor genético, sendo a fórmula $h^2 = VG/VF$.

Já a fórmula para correlação de gêmeos se dá pela fórmula $h = 2(cMZ - cDZ)$, onde cMZ simboliza a taxa de concordância para MZ e cDZ para DZ. Como mostrado na fórmula, as mais intensamente influenciadas por genes, tem como resultado uma herdabilidade próxima de 1,0, onde, cMZ aproximasse de 1,0 e cDZ de 0,5. Quando estas taxas de concordância entre MZ e DZ se tornam menor, a herdabilidade se aproxima de zero (**Tabela 1**). Taxas de concordância e de correlação também são possíveis em outros níveis de parentesco, podendo medir a taxa de herdabilidade, por exemplo, entre pais e filhos (Jorde et al., 2010).

Existem dois tipos de herdabilidade: a de sentido amplo, referindo-se a todas as origens de variância genética, com genes de uma forma aditiva ou não, indicando assim de até que ponto, fatores genéticos são responsáveis pela variação na população geral (variância genética total) e a de sentido estrito que se refere apenas

à proporção de variância fenotípica explicada pelos efeitos genéticos aditivos, ou seja, até que ponto um grau de semelhança é esperado entre pais e filhos (transmite para a geração seguinte) (Plomin et al., 2011; Borges-Osório; Robinson, 2013)

Tabela 1 – Índice de concordância entre gêmeos para algumas psicopatologias.

Doenças	Gêmeos MZ	Gêmeos DZ	Herdabilidade
Transtorno do humor: Bipolaridade	0,79	0,24	>1,0
Transtorno do humor: Unipolar	0,54	0,19	0,70
Alcoolismo	>0,60	<0,30	0,60
Autismo	0,92	0,0	>1,0

Fonte: Adaptado de Jorde et al., 2010.

5 GENÉTICA DO COMPORTAMENTO APLICADA A PSICOPATOLOGIAS

Uma em cada duas pessoas nos Estados Unidos tem alguma forma de transtorno durante a vida, e uma a cada três sofreu de algum transtorno nos últimos anos segundo Kessler et al., (2005).

Em estudos na América Latina, relacionados a psicoses afetivas e a esquizofrenia foram observadas que 1,4% da população em algum momento da vida, sem diferenciação significativa entre o sexo masculino e feminino podem manifestar a doença. Já a depressão mostrou uma prevalência de 8,7% durante a vida, 4,9% no ano e 4,3% no mês, podendo ser acompanhadas de transtornos de ansiedade, e acometendo principalmente mulheres; os transtornos relacionados ao uso, abuso e dependência do álcool tiveram uma prevalência de 11,3% no ano, afetando principalmente homens (Kohn et al., 2005). Dentre outros estudos como o de Vorcaro et al., (2001), onde o mesmo englobando resultados brasileiros, foi determinado a prevalência de depressão em (Bambuí/MG), com adultos maiores de 18 anos, apontando altas taxas de prevalência de depressão na vida 15,6%, no ano 10,0% e no mês 8,2%.

Devido a grande importância social e familiar das doenças mentais, as psicopatologias tem sido uma das áreas de maior abrangência e atividade em genética do comportamento. O custo não só econômicos, mas em termos de sofrimento dos familiares, amigos e do próprio paciente, fazem com que essas doenças sejam um dos problemas mais urgentes na atualidade (Plomin et al., 2011). Abaixo foram selecionadas cinco principais psicopatologias atuais.

5.1 ALCOOLISMO

O alcoolismo é a dependência do indivíduo ao álcool, definida como um conjunto comportamental, cognitivo e de fenômenos fisiológicos que se desenvolvem após a ingestão de álcool de modo contínuo ou periódico. Com o passar do tempo à maioria dos indivíduos se tornam tolerante ao mesmo, necessitando de quantidades cada vez maiores para conseguir suprir suas necessidades e atingir os efeitos desejados. Alguns pacientes podem apresentar ainda, sintomas de abstinência quando estão sob tratamento ou quando param de ingerir o mesmo (Organização Mundial da Saúde, 2004).

A influência de fatores genéticos no alcoolismo é demonstrada por estudos com familiares, onde o mesmo mostra que a frequência de alcoolismo em pais de alcoolistas é 3 vezes maior, do que se comparado a população geral de homens e 1,5 vezes entre mulheres. Os estudos com gêmeos MZ e DZ mostram uma concordância de 70% e 33%, respectivamente. Com adotados, verifica-se maior frequência de alcoolismo em adotivos, cujo, o pai biológico é alcoolista (18%) do que normais (5%) (Borges-Osório; Robinson, 2013). Messias (1999), diz que, outros estudos mostram a influência genética em alcoolismo para o sexo masculino, com estimativa de herdabilidade que variaram de 40% a 60%. Por tanto, os genes desempenham um papel importante e fundamental, pois interferem nos processos físicos e mentais, interagindo entre si, promovendo proteção ou suscetibilidade ao alcoolismo (Nurnberger; Bierut, 2008).

A taxa de abuso de álcool segundo Borges-Osório; Robinson (2013), é de, aproximadamente, 20% em homens e 10% em mulheres. E cerca de 10% e 3 a 5% de ambos os sexos, respectivamente se tornam dependentes do álcool.

O meio em que o indivíduo está inserido contribui para a ingestão ou não de álcool, havendo ou não predisposição genética para o alcoolismo. Existem dois tipos de alcoolismo: o tipo familiar, que afeta principalmente homens e outro que afeta ambos os sexos (Borges-Osório; Robinson, 2013).

A predisposição à dependência de álcool e outras drogas, bem como a tendência à depressão, apresentam base genética. A identificação de marcadores moleculares de susceptibilidade pode auxiliar as pessoas em risco a tomar atitudes que podem prevenir este problema. As variantes genéticas de susceptibilidade ao alcoolismo podem aumentar a vulnerabilidade à doença e, juntamente com outras

patologias como a depressão e a ansiedade pode intensificar a quantidade de álcool ingerido (Nurnberger; Bierut, 2008).

Segundo Heilig (2008), o álcool promove efeitos utilizando a rede neural que tem receptores naturais para o ópio, devido à produção natural de substâncias semelhantes aos opióides (endorfinas), onde estão diretamente relacionadas aos eventos de prazer. O álcool vicia porque estimula esse local.

Em estudos multicêntricos, evidenciou-se ligação de dependência de álcool em algumas regiões dos cromossomos 1 e 7 e na região protetora contra essa dependência no cromossomo 4, próximo ao gene responsável pelo metabolismo do álcool (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Resultados de estudos de endofenótipo estão sendo promissores, alguns genes já são bem conhecidos e estão sendo estudados, como pode ser observado na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Genes já identificados como associados ao alcoolismo.

Gene/lócus	Localização cromossômica	Fenótipo	OMIM
ADh1B	4q23	Suscetibilidade ao transtorno relacionado ao álcool	103720
ADH1C	4q23	Proteção contra a dependência de álcool	103730
ALDH2	12q24.2	Suscetibilidade aguda ao álcool	100650
CHRM2	7q31-q35	Suscetibilidade à dependência de álcool	118493
COMT	22q11.2	Suscetibilidade à dependência de álcool	116790
DRD2	11q23.1	Suscetibilidade à dependência de álcool	126450
GABRA2	4p12	Suscetibilidade ao transtorno relacionado ao álcool	137140
HTR2A	13q14.2	Suscetibilidade à dependência de álcool	182135
HTTLPR	17q11.2	Suscetibilidade à dependência de álcool	182138
OPRM1	6q24-q25	Suscetibilidade à dependência de álcool	600018
RCBTB1	13q14.2	Suscetibilidade à dependência de álcool	607867
TAS2R16	7q31.32	Dependência de álcool	604867

Fonte: Adaptado de Borges-Osório; Robinson, 2013, adaptado de OMIM.

5.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria (APP), atualmente é denominada demência do tipo Alzheimer, onde é subdividida em dois tipos: a de início precoce (40 anos) e o de início tardio (após 60 anos). Seus principais sintomas são:

alteração da memória recente, desorientação espaço-temporal, de pensamento, fala e habilidades motoras. Por esses motivos o paciente pode apresentar agressividade e antissocialíssimo. Ao final da doença já não consegue reconhecer seus parentes, amigos ou o ambiente ao seu redor, além de não conseguir cuidar de si mesmo. Porém, apesar de todas essas alterações comportamentais e neurovegetativa a doença não diminui o tempo de vida (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Há uma prevalência de 0,6 e 0,8% na população acima de 65 anos de idade para o sexo masculino e feminino, respectivamente. E após os 90 anos uma prevalência de 21% para ambos os sexos. Estudos com familiares são complicados, pois a idade de início da doença varia muito. A idade é um fator de risco, entre outros fatores encontramos; ser do sexo feminino, ter histórico familiar, apresentar alguma lesão cranioencefálica e ter síndrome de Down. Estudo com gêmeos MZ mostram uma concordância de 19-83% e com DZ de 5-46% (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Pesquisas em relação à ligação genética indicam um polimorfismo ligado ao gene transportador da serotonina, responsável pela diminuição de absorção dessa substância na fenda sináptica (Heil et al., 1996). Já pesquisas mais recentes mostram que pacientes com doença de Alzheimer (Oliveira et al., 1998) e distúrbios psiquiátricos como, depressão maior, distímia, doença bipolar e alcoolismo, diferem quanto a esse polimorfismo em comparação com grupos controle (CG) (Zatz, 2000).

Outros autores acreditam que uma região no braço longo do cromossomo 21, próximo ao centrômero seria o loco da doença de Alzheimer. Outros estudos tem como foco a proteína amiloide, encontrada em grande quantidade no cérebro, e localizada também no braço longo do cromossomo 21, levando alguns cientistas a acreditar que a superexpressão dessa proteína ou uma mutação da mesma, possa ser responsável pela doença (Borges-Osório; Robinson, 2013). Assim como uma associação entre alelos do gene apoE (Apolipoproteína E) no cromossomo 19q (Weisgraber et al., 1981; Souza et al., 2003)

A **tabela 3** mostra 14 genes associados a diferentes formas da Doença de Alzheimer (DA), sendo que as alterações localizadas no cromossomo 1, 14 e 21 estão relacionadas à DA precoce.

Tabela 3 – Genes relacionados a diversas formas da Doença de Alzheimer

Gene/lócus	Localização cromossômica	Fenótipo	OMIM
AD1	21q	DA 1 familiar	104300
APP	21q	DA 1 precoce	104760
AD2	19q	DA 2	104310
APO*E	19q	DA 2 (apolipoproteína E)	107741
AD3	14q	DA 3	607822
PSEN1	14q	DA 3 (pré-senilina 1)	104311
AD4	1q	DA 4	606889
PSEN2	1q.	DA 4 (pré-senilina 2)	600759
AD5	12p11-q13	DA 5	602096
AD6	10q	DA 6	605526
AD7	10p	DA 7	606187
AD8	20p	DA 8	607116
AD9	19p	DA 9 com início tardio	608907
AD10	7q	DA 10	609636
AD11	9q	DA 11	609790
AD12	8p12-q22	DA 12	611073
AD13	1q	DA 13	611152
AD14	1q	DA 14	611154
AD15	3q	DA 15	611155
AD16	Xq	DA 16	300756
APBB2	4p	DA com início tardio (prot. De ligação a APP)	602710
SORL1	11q	Receptor da sortilina, associada à patogênese da DA 1	602005

Fonte: Adaptado de Borges-Osório; Robinson, 2013, adaptado de OMIM.

5.3 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é considerada uma doença mental caracterizada por psicoses graves, incluindo delírios, alucinações, transtornos de pensamento e fala, embotamento e avolição. Sua frequência global esta em cerca de 1% (Silva, 2006). Existem dois tipos de prognóstico, o bom e o mau, o primeiro é associado a pacientes sem histórico familiar da doença, surtos rápidos, entre outros. E o segundo ao diagnostico precoce, falta de sociabilidade, déficits cognitivos (incluído de memória e atenção), além de mau ajustamento pré-mórbido (Borges-Osório; Robinson, 2013). Segundo Pull (2005), alucinações visuais ocorrem em 15%,

auditivas em 50% e as táteis em 5% dos indivíduos com esquizofrenia, já os delírios acometem cerca de 90%.

De acordo com Plomin et al (2011), há um risco elevado de 9% para irmãos de esquizofrênicos desenvolverem a patologia. E 4 vezes mais chances, comparado a população geral que é de 1% para parentes de esquizofrênicos de segundo grau. Já com estudos gêmeares MZ, verificou-se uma taxa de recorrência de 48%, quase três vezes mais do que se comparado com os DZ (17%), já com parentes de primeiro, segundo e terceiro grau, 11, 4,25 e 2%, respectivamente. E com adotados onde a mãe é esquizofrênica há uma chance maior (10:1) se comparado a mães não esquizofrênicas de adotados (Borges-Osório; Robinson, 2013). Em outro estudo foi demonstrado que o risco de filhos de mães esquizofrênicas apresentarem a doença quando adotados foi semelhante ao de indivíduos criados por pais esquizofrênicos (Plomin, Owen e McGuffin, 1994), o fator ambiental aqui não teria influência. Ainda para Plomin et al., (2011) o risco dispara para 46% do filho ter a doença se ambos os pais forem esquizofrênicos.

Outros estudiosos como Loehlin, Willerman e Horn (1988) Borges-Osório; Robinson (2013) relatam que provavelmente, vários genes exercem efeitos sobre a esquizofrenia, ou ainda, ocorre uma soma de fatores genéticos e ambientais na geração de sintomas da doença, assim como há evidências, sugerindo que filhos de mães esquizofrênicas, adotados por famílias problemáticas, tendem a ter maior probabilidade de manifestar a patologia (Dal-Farra; Prates, 2004). Neste caso fica evidente que os fatores ambientais e não compartilhados podem induzir a maior chance de manifestação dessa psicopatologia. Outro caso onde se mostra a influência do ambiente agora compartilhado é que a probabilidade de um indivíduo ser esquizofrênico tendo um irmão com doença é maior se comparado a um filho de pai esquizofrênico, mesmo sendo a porcentagem de genes compartilhados entre pai e filho e por irmãos a mesma (Tsuang, 2000).

Em relação a outros fatores ambientais, teríamos a exposição de gestantes a vírus (Borges-Osório; Robinson, 2013) ou outros microrganismos (Feitosa et. al., 2011). Em relação à esquizofrenia foi observado que ocorre um aumento na frequência (5% a 8%), do que a média em crianças nascidas no inverno ou na primavera, podendo então os vírus predominantes nos meses mais frios e secos do inverno estarem entre os fatores ambientais que influenciam na maior ocorrência da patologia (Wenner, 2008).

Segundo Tsuang (2000), pesquisas sugerem que genes localizados nos cromossomos 6, 8, 10 e 13, seriam os possíveis responsáveis pela esquizofrenia.

Vários genes estão envolvidos na doença propriamente dita, assim como na sua suscetibilidade. Na **tabela 4** são listados alguns dos genes já identificados como associados à esquizofrenia.

Tabela 4 – Genes associados à Esquizofrenia.

Gene/lócus	Localização cromossômica	Fenótipo	OMIM
AKT1	14q32.33	Suscetibilidade à esquizofrenia	164730
APOL2	22q12.3	Esquizofrenia	607252
APOL4	22q12.3	Esquizofrenia	607252
CHI3L1	1q32.1	Suscetibilidade à esquizofrenia	601525
COMT	22q11.21	Suscetibilidade à esquizofrenia	116790
DAO	12q24.11	Esquizofrenia	124050
DAOA	13q33.2	Esquizofrenia	607408
DISC1/ SCZD9	1q42.2	Suscetibilidade ao transtorno esquizofrênico e à esquizofrenia	605210
DISC2	1q42.2	Esquizofrenia	606271
DRD3	3q13.31	Suscetibilidade à esquizofrenia	126451
DTNBP1	6p22.3	Esquizofrenia	607145
GPR48	11p14.1	Suscetibilidade à esquizofrenia	606666
HTR2A	13q14.2	Suscetibilidade à esquizofrenia	182135
MTHFR	1p36.22	Suscetibilidade à esquizofrenia	607093
PRODH/ SCZD4	22q11.21	Suscetibilidade à esquizofrenia	606810
RTN4R	22q11.21	Suscetibilidade à esquizofrenia	605566
SCZD1	5q23-q35	Esquizofrenia	181510
SCZD2	11q14-q21	Esquizofrenia	603342
SCZD3	6p23	Esquizofrenia	600511
SCZD5	6q13-q26	Esquizofrenia	603175
SCZD6	8p21	Esquizofrenia	603013
SCZD7	13q32	Esquizofrenia	603176
SCZD8	18p	Esquizofrenia	603206
SCZD10	15q15	Esquizofrenia	605419
SCZD11	10q22.3	Esquizofrenia	608078

SCZD12	1p36.2	Esquizofrenia	608543
SYN2	3p25.2	Suscetibilidade à esquizofrenia	600755

Fonte: Adaptado de Borges-Osório; Robinson, 2013, adaptado de OMIM.

5.4 TRANSTORNOS DO HUMOR

Caracterizadas por distúrbios no afeto e no humor, com alternância entre depressão e mania, e intervalos de normalidade (Faculdade de Medicina de São Paulo, 1995). Segundo CID-10 (1993), tal como, a (DSM-IV), a primeira se caracteriza principalmente por tristeza, desânimo, às vezes ansiedade ou tensão, distúrbios de sono, falta de apetite, isolamento social, entre outros sintomas. A duração mínima é de duas semanas, respondendo bem a medicação e sendo o risco mais grave segundo Reichelt (2006), que acomete cerca de 15% dos pacientes depressivos, o suicídio. Já a segunda é caracterizada pela euforia, diminuição do sono, irritabilidade, auto-estima exagerada, fala rápida e distraída, aumento de atividade, entre outros. Há um risco de 15% de morte por exaustão física, podendo ocorrer uma mudança rápida para depressão (aumentando o risco de suicídio) (Borges-Osório; Robinson,1993).

Os transtornos do humor constituem as psicopatologias mais comuns encontradas. Podendo ocorrendo 10-25% em alguma fase da vida de uma pessoa de maneira significativa e cerca de 4% da população podem sofrer de depressão grave. Já a mania aparece em fração menor, 0,5- 1% da população (Borges-Osório; Robinson,1993). A **Tabela 5** mostra as frequências dos principais transtornos do humor ao longo da vida.

Tabela 5 – Frequência ao longo da vida dos principais transtornos do humor

Transtornos do humor	Frequência ao longo da vida
Transtornos Depressivos	
Transtorno depressivo maior	10-25% (sexo feminino); 5-12% (sexo masculino)
Transtorno distímico	Aproximadamente 6%
Transtornos Bipolares	
Transtorno bipolar I	0,4 -1,6 %
Transtorno bipolar II	Aproximadamente 0,5%
Transtorno bipolar I ou II com ciclagem rápida	5-15% dos indivíduos com TB
Transtorno ciclotímico	0,4 – 1,0%

Fonte: adaptado de Borges-Osório; Robinson, 2013.

Em estudos populacionais feitos na Europa e nos EUA, estima-se que 1,6% da população sofram do transtorno bipolar (TB), e que se somada a hipomania (forma mais leve da mania) e depressão, essa taxa possa chegar a 4,9% (Faculdade de Medicina de São Paulo, 1995). Ainda, segundo a mesma instituição, aproximadamente 2,5 milhões de brasileiros apresentam a forma grave da doença, sendo o risco mais elevado para parentes de primeiro grau, e onde homens e mulheres têm as mesmas chances de desenvolver o transtorno bipolar tipo I (TB I) e a tipo II (TB II) frequentemente encontrado no sexo feminino.

Os transtornos podem ser divididos de modo geral em dois: os bipolares, alternância entre mania e depressão e os unipolares ou depressão maior (TDM), com depressão apenas. Todos os transtornos do humor citados na **Tabela 5** tendem a ser multifatoriais, como fatores neuroquímicos, endócrinos, genéticos e ambientais influenciando a susceptibilidade (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Para Lara (2004), os temperamentos apresentam uma expressão biológica, (influenciados geneticamente). Porém o ambiente também pode contribuir de forma significativa. Experiências, convívio, relações sociais e trabalho, ajudam a formar e moldar à personalidade, assim como, as escolhas do próprio indivíduo que são feitas de acordo com o tipo de temperamento que foi herdado geneticamente, que recebeu regulações biológicas e é observado nos primeiros dias de vida.

Segundo a Associação Americana de Psiquiatria, através do Manual de estatística e diagnóstico de transtornos mentais (DSM-IV), os parentes biológicos em primeiro grau de indivíduos com TB I têm (4 a 24%), TB II (1 a 5%) e TDM (3 a 24%) de desenvolver a doença. Já segundo Borges-Osório; Robinson (2013), parentes de primeiro grau para TB I tem de 8 a 18 vezes e para TDM de 2 a 10 vezes mais probabilidade de desenvolver a doença se comparado ao GC. Tendo 25% de chance de que a prole possa ter qualquer tipo de transtorno afetivo se um dos genitores possuir TB I, aumentando o risco em até 75% se ambos os genitores forem bipolares I.

Lima (2004) diz que o risco para a depressão unipolar é três vezes maior, se comparado à bipolaridade em parentes de afetados que é de sete vezes. Já pesquisas com gêmeos MZ mostram uma concordância de 76% e DZ 19% e com genitores biológicos e adotados, 40% e 16%, respectivamente (Borges-Osório; Robinson, 1993). Com esse grande índice fica claro que transtornos afetivos tem grande influência genética.

Algumas pesquisas através de marcadores genéticos acreditam que o transtorno afetivo está relacionado com genes situados no cromossomo 11 (Borges-Osório; Robinson, 2013; Detera-Wadleigh et al., 1987; Hodgkinson et al., 1987). Já para Lima (2001) é provável que locos com repetições CAG, possam estar ligados na gênese do TB. Outros estudiosos como Yudofsky e Hales (1996), acreditam que há indicadores para a transmissão do TB está ligada ao cromossoma X. Além da ligação com o cromossomo 11, Borges-Osório; Robinson, 2013 ainda relatam o envolvimento com o cromossomo X e 18.

5.5 TRANSTORNO AUTISTA

O autismo infantil é uma psicopatologia que se manifesta na infância precoce por um desenvolvimento anormal na linguagem e nas relações com os outros, além de uma grave desordem da personalidade, comportamento repetitivos e estereotipados e interesses e atividades restritas (McGillivray, 1986, Gadia et al., 2004).

O diagnóstico do autismo infantil é baseado principalmente no quadro clínico do paciente, não havendo ainda um marcador biológico que o identifique. Porém, alguns estudos como o de Herault et al., (1995) realizados com autistas e não portadores da doença, associados com marcadores do oncogene C, Harvey-ras (HRAS), encontraram diferenças significantes nas frequências alélicas entre os dois grupos, em dois marcadores do gene HRAS, que estão localizados no braço curto do cromossomo 11, sugerindo assim que esta região esta ligada diretamente ao autismo, promovendo sua susceptibilidade. Testes para autismo estão se tornando cada vez mais disponíveis nos últimos anos, havendo uma procura cada vez maior por eles, fazendo assim que empresas invistam nessa tecnologia, porém devido ao alto custo nem toda a população tem acesso (Waters, 2011). Dessa forma é utilizado então, desde a década de 80, questionários e critérios, com o objetivo tentar padronizar o diagnóstico da doença. Estes critérios e diagnósticos são utilizados através do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM VI), da Associação Americana de Psiquiatria (AAP), versão mais recente, editada e detalhada sobre o autismo infantil (DSM-VI, 1995).

Estudos sobre o autismo mostram que há uma concordância de 36% para gêmeos MZ e 10% para DZ. Por outro lado, quanto ao fenótipo (presença de

autismo) que inclui deficiências cognitivas e de linguagem, as taxas de concordância chegaram a 82% e 10% para MZ e DZ, respectivamente. Apesar da alta taxa de concordância para autismo em gêmeos, o mesmo não ocorre entre irmãos (1,7%), isso sugere que o ambiente intrauterino pode desempenhar um papel importantíssimo nesta patologia (Loehlin, Willerman e Horn, 1988).

Costa e Nunesmaia (1998) sugerem modelo de herança multifatorial com limiar diferencial para sexo no autismo infantil. Já Bailey et al., (1995) e Gutknecht (2001) acreditam fortemente em uma correlação nos cromossomas 1, 2, 7, e 17, outros estudos segundo Gardia et al., (2004) reforçam a teoria de que os principais genes envolvidos no autismo são o 2 e o 7.

Como já mencionado sobre a esquizofrenia, entre as influências ambientais entre mulheres gestantes podemos encontrar vírus e outros como possíveis causas de doenças mentais, dentre elas a esquizofrenia, o transtorno bipolar, síndrome de Tourette, doença de Alzheimer e Autismo que antigamente era atribuído exclusivamente a problemas neurológicos ou psicológicos segundo Feitosa et. al., (2011).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto neste trabalho pesquisas relacionadas à genética do comportamento estão continuamente avançando e tem contribuído para o entendimento de diversos distúrbios do comportamento.

Os genes desempenham um papel fundamental e de grande importância em todas as extensões do comportamento, assim como as diferenças de cada indivíduo em relação a traços complexos se devem a influências genéticas e ambientais somadas.

Para os próximos anos, nos resta aguardar para a descoberta de novos genes responsáveis ou associados a psicopatologias, que influenciam diretamente no comportamento. Lembrando que essas influências genéticas não significam que o meio em que o indivíduo vive não possa ser importante, pelo contrário, ele pode estimular ou não a manifestação do gene, como no caso do alcoolismo, onde a pessoa pode ser portadora do gene, mas se não ingerir a bebida, nunca será dependente.

Testes para detectar transtornos estão sendo desenvolvido em grande escala, infelizmente seu custo ainda é muito caro, mas marca o inicio de um futuro próximo,

onde os pais poderão descobrir antecipadamente se seus filhos são portadores de alguma síndrome ou doença, tomando as medidas necessárias para prevenção ou mesmo intervenções ambientais, que sejam efetivas para tais transtornos. Dessa forma acabarão amenizando ou retardando esses efeitos, propiciando uma melhor qualidade de vida para seus filhos (Plomin et al., 2011).

Então, diante deste pressuposto, apesar das contrariedades de resultados sobre estas psicopatologias, muitas devido à falta de grupos homogêneos ou de números amostrais consideráveis, fica claro que essas diferenças entre estudos contribuem na estimulação de novos estudos relacionados a doenças ligadas ao comportamento humano. Tais pesquisas têm o potencial de contribuir tanto para o entendimento, bem como para futuros tratamentos ou mesmo cura, das psicopatologias abordadas nesta temática.

REFERÊNCIAS

- A BIBLIA SAGRADA. Traduzida em português por João Ferreira de Almeida. Revista e Atualizada no Brasil. 2 ed. Barueri – SP. **Romanos 7:15-24**, 1999.
- AMBULIM, **Manual Informativo sobre o Transtorno Bipolar do Humor**, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1995.
- Associação Americana de Psiquiatria. **Manual de estatística e diagnóstico de transtornos mentais (DSM-IVTR)**. 4. Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- BAILEY et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. **Psychol Med**, 25:63-77, 1995.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. Porto Alegre: Ed. Universidade, 1993.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. Porto Alegre: 3ªed. Artmed, 2013.
- BOUCHARD, T. J. Twin studies of behavior. Em A. Schimitt, K. Atzwanger, K. Grammer & K. Schäfer (Orgs.), *New aspects of human ethology* (p. 121-140). New York: **Plenum Press**, 1997.
- BRUNONI, D.; **Heranças dos genes. Revista mente e cérebro Ed. Especial** série 1, p. 24-41, 2009.
- BUSSAB, V. S. R. Fatores hereditários e ambientais no desenvolvimento: a adoção de uma perspectiva interacionista. **Psicol. Reflex. Crit.** v.13, n. 2, Porto Alegre, 2000.
- COSTA, M. I. F.; NUNESMAIA, H. G. S. DIAGNÓSTICO GENÉTICO E CLÍNICO DO AUTISMO INFANTIL. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 56, n. 1, p. 24-31, 1998.
- DAL-FARRA, R. A.; PRATES, E. J. The Psychology face to face to the recent progress of human genetics. **Psicologia, Ciência e Profissão**, v. 24, n.1, p. 94-107, 2004.
- DETERA-WADLEIGH S. D. et al. Close linkage of c-Harveyras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. **Nature**, v. 325, p. 806-808, 1987.
- FEITOSA, I. B.; SANTANA, P. M.; TELES, C. B. G. Genética do Comportamento e o Contraste ao Paradigma da Sociobiologia. **Saber Científico**, Porto Velho, v. 3 n. 1, p. 112-131, jul./dez. 2011.
- FIGUEIREDO, L.C.M. *Matrizes do Pensamento Psicológico*. Rio de Janeiro: **Vozes**, 1991.
- GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. **Jornal de Pediatria** - v. 80, n. 2, 2004.

GIL, A; LOBATO, M. I; GAMA, C; ABREU, P. B; HUTZ, M. Psychiatric disorders or normal variation of gene expression? The evidence of serotonin transporter polymorphism gene effects over behavior and drug response. **Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal**. v. 99, n. 01 ; jan/fev/mar, 2005.

GUTKNECHT I. Full-genome scans with autistic disorders: a review. **Behav Genet**. V. 31, p. 113-23, 2001

HEIL, A.; TEUFEL, A.; PETRI, S.; STOBER, G.; RIEDERER, P.; BENGEL, D. e LESCH, K.P. "Allelic variation of human serotonin transporter gene expression". **Journal of Neurochemics**, n.66, p.2621-2626, 1996.

HEILIG, M. **A genética do alcoolismo**: revista The Scientis, ed. nº 79, 2008.

HÉRAULT, J et al. Autism and genetics: clinical approach and association study with two markers of HRAS gene. **Am J Med Genet**. V. 60, p. 276-281, 1995.

HODGKINSON S. et al. Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic-depression. **Nature**, v. 325, p.805-806, 1987.

JORDE, L. B., CAREY, J. C., BAMSHAD, M.J. *Genética Médica*, 4ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2010.

KESSLER, R.C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; Jin, R, Merikangas, K.R & Walters, E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-VI disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v.62, p. 593-602, 2005.

KOHN R, LEVAV I, DE ALMEIDA JM, VICENTE B, ANDRADE L, CARAVEO-ANDUAGA. Mental disorders in Latin America and the Caribbean: a public health priority. **Rev Panam Salud Publica**. 18(4-5):229-40, 2005.

LARA, D. Temperamento forte e bipolaridade: dominando os altos e baixos do humor. Porto Alegre: **Armazém de Imagens**, 2004.

LATER, B.; FILHOS, H. P. V. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 21 – maio, 1999.

LIMA, I. (2001). **O Fenômeno da Antecipação Genética e a Expansão de Repetições Trinucleotídicas no Transtorno Afetivo Bipolar**. Tese de doutorado. Orientador: Prof. Dr. Homero Vallada, 2001.

LIMA, I. et al. (2004). Genética dos transtornos afetivos. **Revista de Psiquiatria Iônica**, versão impressa, São Paulo, 2004.

LOEHLIN, J.C., WILLERMAN, L., HORN, J.M. Ann. **Rev. Psychol.**, v. 39, p. 101-133, 1988.

MCGILLIVRAY B. C.; HERBST D. S.; DILL F. J.; SANDERCOCK H. J.; TISCHLER B. Infantile autism: an occasional manifestation of fragile X mental retardation. **Am J Med Genet** . V. 23, p. 325-358, 1986.

MESSIAS, G. P.. A participação da genética nas dependências químicas; **revista brasileira de psiquiatria**. v. 21. São Paulo, oct, 1999.

NURNBERGER, J. I.; BIERUT, L. J. A Genética da Personalidade. **Mente e Cérebro**. Fevereiro, Ano XV, n. 181. P. 50-57, 2008.

OLIVEIRA, J. R. M.; GALLINDO, R. M.; MAIA, L. G. S.; BRITO-MARQUES, P. R.; OTTO, P. A.; PASSOS-BUENO, M. R.; MORAIS JR., M. A. e ZATZ, M. "The short variant of the polymorphism within the promoter region of the serotonin transporter gene is a risk factor for late onset Alzheimer's disease". **Molecular Psychiatry**, n.3, p.438-441, 1998.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Acesso em 22/05/2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID – 10. **Artes Médicas**: Porto Alegre, 1993.

PLOMIN, R. et al. Genética do comportamento. 5ª ed, Porto Alegre: **Artmed**. 480p, 2011.

PLOMIN, R., OWEN, M., MCGUFFIN, P. The Genetic Basis of Complex Human Behaviors. **Science**, v. 264, p. 1733-1739, 1994.

PULL, C. Diagnóstico da esquizofrenia: uma revisão. In M. Maj & N. Sartorius (Orgs), **Esquizofrenia**, p. 13-70. Porto Alegre: **Artmed**, 2005.
Esquizofrenia (pp. 13-70). Porto Alegre: Artmed

REICHELDT, C. D. J. Genética do Comportamento do Transtorno Bipolar. Disponível em: <http://www.psicopedagogia.com.br/artigos/artigo.asp?entrID=835>. Acesso em 05/05/2014.

SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: uma Revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

SOUZA, D.R.S.; DE GODOY, M.R.; HOTTA, J.; TAJARA, E.H.; BRANDÃO, A.C.; PINHEIRO JR, S.; TOGNOLA, W.A.; DOS SANTOS, J.E. - Association of apolipoprotein E polymorphism and late onset Alzheimer disease and vascular dementia in Brazilians. **Braz J Med Biol Res** 36: 919-23, 2003

SPITZ, E. Des jumeaux bien dociles. **La Recherche**, v. 283, p. 73-75, 1996.

TANDON K, MCGUFFIN P. The genetic basis for psychiatric illness in man. **J. Neurosci**. v. 16, p. 403-407, 2002.

TSUANG, M. Schizofrenia: Genes and Environment. **Biol. Psychiatry**, v. 47, p. 210-220, 2000.

VORCARO C. M, LIMA-COSTA M. F, BARRETO S. M, UCHOA E. Unexpected high prevalence of 1-month depression ins a small Brazilian community: the Bambuí Study. **Acta Psychiatr Scand**. 104:257-63, 2001.

WEISGRABER, K. H.; RALL, S. C., Jr.; MAHLEY, R. W. - Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the aminoacid sequence of the apo-E isoforms. *J. Biol. Chem.* 256: 9077-83, 1981.

WATERS, H. Autism, authenticated. *Nature Medicine*. v. 17, n. 11, nov, 2011.

WENNER, M. O vírus da insanidade. *Revista mente e cérebro*, Scientific American; ano XV n. 187, 2008.

World Health Organization – WHO. Global status report on alcohol. Geneva: WHO, 2004.

YUDOFKY, S. et al. Compêndio de Neuropsiquiatria. Porto Alegre: **Artes Médicas**, 1996.

ZATZ, M. Projeto Genoma Humano e Ética. *São Paulo em Perspectiva*, v. 14, n.3, 2000.