

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALESSANDRA CLAUDIA RIBEIRO

**ASPECTOS GENÉTICOS DO TRANSTORNO BIPOLAR E DO TRANSTORNO
COMPULSIVO OBSESSIVO**

PARANAVÁ

2014

ALESSANDRA CLAUDIA RIBEIRO

**ASPECTOS GENÉTICOS DO TRANSTORNO BIPOLAR E DO TRANSTORNO
COMPULSIVO OBSESSIVO**

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.

Orientador: Prof. Dra. Vanessa Kava Cordeiro.

PARANAVÁ

2014

AGRADECIMENTOS

Com alegria, deixo aqui registrados os meus mais sinceros agradecimentos a quantos comigo estiveram presentes e me apoiaram ao longo da jornada a cujo fim estou chegando, especialmente:

- a Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade desse momento de aperfeiçoamento e aprendizagem;
- à minha orientadora Professora Dr^a Vanessa Kava, com cuja orientação foi possível transformar minhas inquietações nesse trabalho;
- ao meu esposo Eduardo e a minha filha Maria Eduarda pela colaboração e paciência.

RESUMO

O transtorno bipolar (TB) e o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) são transtornos comportamentais que se apresentam como patologia grave. Diversos estudos demonstraram que tanto o TB quanto o TOC apresentam aspectos genéticos envolvidos na transmissão entre as famílias. Seguem um modelo complexo de transmissão genética envolvendo múltiplos genes que sofrem influência de diversos fatores ambientais. Pesquisadores têm utilizados de diversos tipos de estudos para identificar genes relacionados a esses transtornos, dentre eles temos os estudos com famílias, de adoção, gêmeos e estudos utilizando ferramentas de genética molecular. Para identificar os principais genes estudados com associação ao TB e ao TOC foi realizada neste trabalho uma revisão bibliográfica sobre estes transtornos, incluindo artigos que fizessem referência a estudos genéticos. Pelos trabalhos analisados foi possível concluir que pelos conhecimentos atuais, o modo de transmissão do transtorno bipolar e do transtorno obsessivo compulsivo apresentam herança complexa, com fatores genéticos e ambientais influenciando estes transtornos, porém de forma ainda não totalmente compreendida.

Palavras-chave: Transtorno bipolar. Transtorno obsessivo compulsivo. Transtornos comportamentais. Fatores genéticos. Fatores ambientais. Herança multifatorial.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DZ	- Gêmeos dizigóticos
GLU	- Glutamato
IRS	- Serotonina
MZ	- Gêmeos monozigóticos
PMD	- Psicose-Maníaco-Depressiva
SNC	- Sistema Nervoso Central
TB	- Transtorno Bipolar
TOC	- Transtorno obsessivo compulsivo
TPH	- Enzima triptofano hidroxilase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	8
1.1	OBJETIVOS.....	9
1.1.1	Objetivo Geral	9
1.1.2	Objetivos Específicos	9
1.2	METODOLOGIA	9
2	O QUE É TRANSTORNO COMPORTAMENTAL.....	10
2.1	TRANSTORNO BIPOLAR (TB)	10
2.1.1	Tipos de transtornos bipolares e sintomas	11
2.2	TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)	12
2.2.1	Sintomas do Transtorno Obsessivo Compulsivo.....	14
3	ESTUDOS GENÉTICOS – EPIDEMIOLÓGICOS	15
3.1	EVIDÊNCIAS GENÉTICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR.....	16
3.2	EVIDÊNCIAS GENÉTICAS NO TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO.....	18
3.3	GENÉTICA DO TRANSTORNO BIPOLAR (TB).....	19
3.4	GENÉTICA NO TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC).....	22
4	TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS COMPORTAMENTAIS	25
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Os transtornos comportamentais atingem uma grande parcela da população mundial, variando em diversos sintomas e grau. Neste trabalho de conclusão de curso foram estudados dois tipos de transtornos comportamentais – o transtorno bipolar e o transtorno obsessivo compulsivo. Foi realizada uma análise sobre seus sintomas e principais formas de desenvolvimento nos indivíduos afetados, e em seguida uma discussão sobre as causas de desenvolvimento destes transtornos.

Na atualidade diversas famílias possuem integrantes com algum tipo de transtorno comportamental, os índices mostram que de 1% a 2% da população mundial é afetada pelo TB (AKISKAL, 2002; 2003) e que de 1% a 3% da população mundial é afetada pelo TOC (FERRÃO, 2004). No entanto estes índices podem ser maiores, uma vez que muitos sujeitos com TB e TOC são diagnosticados apenas com depressão gerando um transtorno maior para o indivíduo afetado e para seus familiares pelo tratamento não ser adequado ao seu sintoma.

Além disso, o tratamento errado desses transtornos pode levá-los a ações mais graves, como por exemplo, um suicídio. Detectar essas doenças torna-se importante para que o indivíduo afetado tenha vida social e saiba lidar com os momentos de crise. Do mesmo modo, identificar os fatores genéticos associados a estas síndromes permite um aconselhamento genético para as famílias.

Com intuito de descrever os sintomas, a influência social e genética e algumas formas de tratamento para o TB e para o TOC, foi feita uma intensa revisão bibliográfica com artigos que descrevem além dos sintomas e tratamentos para estas síndromes, genes que podem ter influência no desenvolvimento dessas doenças.

A monografia é constituída por três capítulos. No primeiro capítulo está descrito o que é transtorno comportamental enfatizando os aspectos sociais e sintomas do TB e do TOC. Ainda neste capítulo os tipos de transtorno bipolar e as problemáticas dos sintomas no dia a dia do indivíduo afetado foram abordados.

No segundo capítulo estão descritos estudos genéticos que relatam a influência do caráter familiar, isto é de herdabilidade, nos transtornos comportamentais, enfatizando a herdabilidade para o TB e para o TOC. Para isso os principais estudos com gêmeos, famílias, e estudos com adoção encontrados na literatura relacionados com o TB e os principais estudos de gêmeos e famílias

encontrados na literatura para o TOC foram investigados. Em seguida, neste capítulo, estão apresentados os estudos moleculares em genética relacionados com o TB e com o TOC enfatizando os principais genes que podem estar associados com estas síndromes.

Após as considerações genéticas encontradas na literatura para o TB e para o TOC foi abordada uma forma convencional para tratamento destas síndromes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar na literatura, por meio de levantamentos bibliográficos, conceito, epidemiologia, tratamento e fatores genéticos relacionados aos transtornos comportamentais.

1.1.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Identificar quais são as características de um indivíduo com transtornos comportamentais;
- b) Verificar a influência genética no desenvolvimento de transtornos comportamentais.
- c) Fazer um levantamento dos principais genes e polimorfismos já associados aos transtornos.
- d) Descrever o tratamento mais utilizado nesses transtornos.

1.2 METODOLOGIA

Na intenção de compreender alguns transtornos comportamentais foi realizada uma revisão da literatura, baseada em documentos científicos impressos e virtuais, enfocando o Transtorno Bipolar (TB) e o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Os estudos selecionados de acordo com os objetivos propostos foram utilizados na confecção deste trabalho.

2 O QUE É TRANSTORNO COMPORTAMENTAL

Segundo o dicionário Aurélio de português o termo transtorno está relacionado a um comportamento que manifesta descontentamento, decepção, marcado por ações que revelam desordem neurológica. O termo, também, pode ser utilizado para referir-se a qualquer perturbação da saúde (FERREIRA 2011).

Em contrapartida o “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais” (APA, 1994) sugere que o termo “transtorno mental” ou “comportamental” não possui uma definição funcional consistente que garanta todas as situações que englobam esse tipo de síndrome, por isso tem sido definido com uma variedade de conceitos indicando “*sofrimento, descontrole, deficiência, incapacitação, inflexibilidade, irracionalidade, padrão sindrômico, etiologia e desvio estatístico*” (Pág 27). Estes termos são úteis para indicar um transtorno, mas para cada situação, de um transtorno mental, é necessário uma reflexão que exige definições diferentes.

Existem vários tipos de transtornos mentais que levam a modificação do comportamento, tais transtornos obedecem a descrições clínicas e normas de diagnóstico, dentre eles temos: o transtorno bipolar e o transtorno obsessivo compulsivo.

2.1 TRANSTORNO BIPOLAR (TB)

O transtorno bipolar antigamente chamado de Psicose-Maníaco-Depressiva (PMD) é um tipo de transtorno mental comportamental que se caracteriza por variações de humor alternados, que variam em intensidade, constância e duração (MICHELON, VALLADA, 2005; PEREIRA et.al, 2010).

Estudos sobre essa doença demonstram que ela atinge cerca de 1% a 1,5% da população mundial, sendo considerada uma doença cosmopolita afetando igualmente homens e mulheres que apresentam alterações de humor, episódios depressivos e maníacos ao longo da vida. No entanto a porcentagem de afetados por essa síndrome pode ser considerada maior de 6% a 8%, se levarmos em conta a proposta do médico psiquiatra Hagop Akiskal (2002; 2005), diretor do *International Mood Center*, do departamento de psiquiatria da Universidade da Califórnia, em San

Diego (EUA), que inclui casos com alterações de humor menos intensas do TB que por vezes é diagnosticado como depressão.

Segundo Pereira *et.al* (2010, p.152) o transtorno bipolar “*está associado a altos índices de mortalidade e prejuízos socioeconômicos*”, sendo considerada uma doença crônica e de difícil diagnóstico, levando ao acometimento gradual do cérebro e da saúde do indivíduo afetado.

Essa síndrome pode ser considerada uma doença mental grave, periódica, de diminuição severa na capacidade cognitiva, afetiva e social do indivíduo afetado. Sobre esse aspecto Juruenal (2001) afirma que as severas mudanças no humor, na personalidade, no pensamento, e no comportamento, provocadas pelo TB refletem efeitos em seus relacionamentos interpessoais. O autor ainda destaca que os afetados pelo TB além de possuírem uma incomensurável fragilidade afetiva, em alguns períodos gastam dinheiro com extravagância o que pode ser perigoso para si e para os seus familiares. Possuem também, flutuações nos níveis de sociabilidade, isto é, uns dias estão bem com família, amigos e outros do seu convívio, e em outro dia, podem apresentar com os mesmos indivíduos citados, comportamentos violentos. Os portadores dessa síndrome também apresentam indiscrições sexuais, e todos os sintomas citados são “[...] *claramente fonte de desordem, confusão e conflito e se refletem naqueles que sofrem dessa doença e em seus relacionamentos*” (JURUENAL, 2001, p.323).

2.1.1 Tipos de transtornos bipolares e sintomas

Baseado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (APA, 1994) o TB é classificado em TB-I, TB-II e Transtorno Ciclomítico, podendo ter casos de TB sem classificações específicas, uma vez que essa doença possui aspectos que necessita de pesquisas específicas para maiores identificações.

Para entender as características de cada tipo de TB é necessário uma breve explicação dos sintomas que o indivíduo afetado pode desenvolver com a doença, sendo esses sintomas classificados como “*mania*”, “*humor hipomaníaco*” e “*humor depressivo*”.

Os indivíduos com episódios de mania possuem humor elevado, são eufóricos, dormem pouco, hiperativos, as ideias são confusas, abusam de álcool,

drogas, café e cigarro, apresentam comportamento impulsivo e arriscado, envolvendo perturbações severas. Estes sintomas prejudicam suas ocupações diárias e suas relações sociais. “*O portador não possui uma percepção clara de seu estado de mania; logo é esperado e comum que ele o negue [...] podendo haver sintomatologia psicótica e necessidade de hospitalizações*” (PEREIRA, *et.al*, 2010, p. 155).

Nos episódios de hipomania, os indivíduos afetados sentem-se ‘donos do mundo’, são eufóricos, possuem bastante energia e são criativos, no entanto as alterações no humor são mais moderadas que os episódios de mania. Pereira (2010, p.154) destaca que este “*não é um estado severo a ponto de causar prejuízos funcionais*”.

Na depressão bipolar os indivíduos são melancólicos, sem interesses pelas coisas que antes eram apreciadas, são pessimistas, e alguns são ansiosos. Além do mais, apresentam diminuição na velocidade da fala e do pensamento, fadiga, perturbações no sono, baixa autoestima e ideias suicidas.

Os sintomas descritos acima permitem o diagnóstico dos diferentes tipos de TB.

No TB-I os indivíduos afetados apresentam um quadro clínico característico marcado pela ocorrência de um ou mais episódios maníacos ou mistos (episódio de mania e hipomania). Podendo ocorrer também de apresentarem episódios depressivos maiores. O TB-II é marcado pela presença de episódios de depressão maior, acompanhado por episódio hipomaníaco (PEREIRA, *et al*, 2010; FRIES, 2011). Já o Transtorno Ciclomítico para ser identificado é necessário “*numerosos períodos de sintomas depressivos que não preenchem critérios para episódios de depressão maior*” (PEREIRA, *et.al*, 2010, p. 154). Nesse tipo de transtorno também pode ocorrer episódios mistos.

2.2 TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)

Nos últimos anos os estudos sobre o transtorno obsessivo compulsivo tem recebido uma maior atenção, uma vez que é necessário entender como essa síndrome afeta seus portadores e quais as melhores formas de tratamento. Os sintomas detectados nos indivíduos afetados são os mais variados, os quais incluem

alterações na percepção, cognição, emoção, relacionamentos sociais e movimentos motores.

Esses sintomas foram descritos há mais de 300 anos e focalizava aspectos diferentes dessa síndrome. Ferrão (2004) em sua revisão bibliográfica descreve que Esquirol em 1838 considerou o TOC um tipo de monomania classificando-o como um tipo de insanidade ou loucura. Para Esquirol monomania era “*uma enfermidade crônica do cérebro, sem febre, caracterizada por uma lesão parcial do intelecto, das emoções ou da vontade*”. Por isso “... o sujeito se encontra ligado a atos que não provêm de sua razão ou emoção” (FERRÃO, 2004, p.03). A partir daí outros relatos foram feitos de acordo com o momento histórico vigente, no entanto todos tinham algo em comum, consideravam o TOC “*um dos transtornos mais resistentes ao tratamento, sendo invulnéravel a toda classe de psicoterapias, por mais prolongadas que fossem*” (VIDAL e WANDERLEY, 2003, p. 139). Os autores citados afirmam que essa perspectiva mudou a partir da década de 80 onde o tratamento passou a aliviar os sintomas dos afetados.

Essa síndrome foi considerada até a década de 80 como uma doença rara, a partir desse período diversos estudos mostraram a prevalência do TOC aproximadamente em 1% a 3% da população mundial, variando a porcentagem nas diferentes regiões demográficas (VIDAL e WANDERLEY, 2003; FERRÃO 2004; ANGELOTTI e FORTES, 2007).

Essa é uma doença que afeta homens e mulheres em mesma proporção na idade adulta, no entanto na infância e na adolescência a predominância é maior em meninos do que em meninas. Segundo Angelotti e Fortes (2007) na infância a idade média para desenvolvimento dos sintomas do TOC é de aproximadamente seis a onze anos de idade, afetando um número maior de meninos do que de meninas, no entanto os sintomas aparecem normalmente na adolescência ou idade adulta entre vinte e trinta anos.

Essa síndrome é considerada uma das dez doenças com maior impacto sobre a incapacitação social do indivíduo afetado, causando sofrimento ao indivíduo portador do TOC e aos familiares, bem como prejuízos para a vida social e emocional deste indivíduo.

2.2.1 Sintomas do Transtorno Obsessivo Compulsivo

O TOC é um tipo de transtorno que se caracteriza pela presença de obsessões e compulsões que acometem o indivíduo afetado, prejudicando-o em vários aspectos de sua vida. No entanto, é necessário ressaltar que, obsessões e compulsões não são sintomas exclusivos dessa síndrome afetando indivíduos portadores de depressão, esquizofrenia, demências entre outras (ANGELOTTI e FORTES, 2007). Vale lembrar, que as obsessões e compulsões do TOC são persistentes e periódicas, consumindo tempo, gerando sofrimento e interferindo nas relações sociais e atividades diárias do portador.

Para entender melhor essa síndrome é necessária a compreensão do que é obsessão e compulsão.

Segundo Ferrão (2004, p.03) as *“obsessões são definidas como idéias, pensamentos, impulsos ou imagens que são vivenciados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade e sofrimento”*. Esses pensamentos e imagens, que perturbam o portador do TOC, são involuntários e normalmente retratam uma situação desastrosa ou uma situação de humilhação. Além disso, os tremores também aparecem nos indivíduos afetados, pois o medo de situações constrangedoras passa a ter um efeito limitante na vida do indivíduo.

A necessidade de evitar a ocorrência desses medos aparece então sob a forma do que chamamos de comportamento evitativo, um importante elemento em toda problemática do transtorno. Aliado a isso, o perfeccionismo e senso exagerado de responsabilidade são componentes que agravam ainda mais o quadro, configurando interferências emocionais que agregam mais desconforto às situações já tão desagradáveis experienciadas pela pessoa acometida do TOC (ANGELOTTI e FORTES, 2007, p.178).

As compulsões, também denominadas de rituais, são comportamentos ou atos mentais repetitivos, realizados para diminuir o incômodo ou a ansiedade causada pelas obsessões ou para “impedir” que uma situação que lhe cause medo venha a acontecer. As compulsões não causam prazer, mas gera alívio a ansiedade provocada pelas obsessões.

Há compulsões que tomam a forma de atitudes passíveis de observação por parte de terceiros como, por exemplo, evitar pisar sobre as divisões ou estrias do piso, caso do protagonista do filme Melhor é Impossível. Há também as chamadas compulsões encobertas ou cognitivas, ou seja, as que são executadas apenas em pensamento como, por exemplo, contar mentalmente até 100. Apesar de não serem expressas por gestos, também podem ser classificadas como compulsões por consistirem na realização da obsessão em busca de alívio para ansiedade (ANGELOTTI e FORTES, 2007, p.178/179).

Assim sendo, as atividades rotineiras do dia a dia podem adquirir um caráter compulsivo perante o aparecimento das obsessões ou mesmo da busca de situações para evitá-las.

3 ESTUDOS GENÉTICOS – EPIDEMIOLÓGICOS

As doenças afetivas, como o TB e o TOC, são síndromes caracterizadas pela alteração patológica do humor, que variam desde euforias até graves depressões. Essas síndromes afetam uma parcela grande da população causando prejuízos sociais, uma vez que estão associadas com um número relevante de suicídios pelos afetados.

Os fatores predisponentes nessas síndromes podem ser diversos, dentre eles: genéticos, sociológicos e antecedentes psicológicos.

Diversos trabalhos demonstram que o caráter familiar, isto é, de herdabilidade dos transtornos mentais, já estão bem estabelecidos, e isto ocorreu inicialmente através de observações clínicas e achados de estudos epidemiológicos com familiares de pacientes que apresentavam os transtornos mentais. Estudos em genética humana têm demonstrado que os fatores biológicos interagem com os fatores ambientais para causar os transtornos mentais. Estes se baseiam em estudos de famílias, gêmeos e adoção, além dos estudos em genética molecular.

Nesta revisão, será descrito brevemente algumas das evidências disponíveis na literatura que demonstram o envolvimento de fatores genéticos na vulnerabilidade para doenças afetivas. Além de apresentar alguns dados obtidos pelos estudos moleculares, na busca de genes relacionados com os transtornos afetivos: bipolar e transtorno obsessivo compulsivo.

3.1 EVIDÊNCIAS GENÉTICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR

A herdabilidade do transtorno bipolar pode ser verificada em estudos com gêmeos, estudos familiares, e estudos com adoção.

A maioria dos estudos realizados com gêmeos, até o momento, demonstram que o TB apresenta maior frequência entre gêmeos idênticos (monozigóticos - MZ). Esses estudos levam em consideração que gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) sofrem influência ambiental semelhante, no entanto existe uma diferença em seu genoma, os MZ são praticamente idênticos, enquanto os DZ compartilham apenas a metade do genoma. Sendo assim, as enfermidades causadas pelo ambiente possuem uma concordância próxima entre MZ e DZ, *“ao passo que em enfermidades genéticas a concordância nos MZ seria significativamente maior que nos DZ e tenderia a se aproximar de 100%”* (LAFER e VALLADA, 1999, p.03). Michelon e Vallada (2005) concordam com a ideia exposta acima, sugerindo que a taxa de concordância entre os estudos de gêmeos MZ varia de 60% a 80%, e explicam que a discordância apresentada entre os gêmeos MZ, cabe aos fatores ambientais.

Sobre esse aspecto LAFER e VALLADA (1999, p.03) apresentam os seguintes dados de estudos com gêmeos:

Bertelsen *et al* investigaram na Dinamarca um total de 123 pares de gêmeos, dos quais um dos irmãos já apresentava transtorno afetivo do humor. Esses autores observaram uma concordância com relação à doença bipolar de 79% para MZ e de 19% para DZ, enquanto na depressão unipolar as taxas de concordância de MZ e DZ foram de 64% e 24%, respectivamente. Em uma amostra norueguesa de probandos predominantemente unipolares, Torgersen encontrou uma taxa de concordância de 51% para MZ e de 20% em DZ.⁵ McGuffin *et al* investigaram na Inglaterra pares de gêmeos, em sua maioria depressivos unipolares, e observaram uma concordância entre MZ de 53% e em DZ de 28%.⁶ O estudo mais recente é o de Kendler *et al*, que verificou, em uma amostra de gêmeos suecos, uma concordância de 69% em pares MZ e de 34% em pares DZ.² Podemos concluir, com base nesses dados, que a taxa de concordância para depressão em gêmeos MZ é duas a três vezes maior do que nos DZ, reforçando a hipótese de um componente genético nesta enfermidade.

Os estudos com famílias de pacientes com TB, na maioria das vezes, não seguem as leis mendelianas de herança genética. O modo de herança dessas patologias podem ser considerados complexos e alguns dados demonstram que o

risco de parentes em primeiro grau de indivíduos *não-afetados* na população geral é de quase 1% para doença bipolar e próximo a 5% para depressão unipolar. No entanto, quando comparado grupos de famílias de indivíduos da população geral com grupo de famílias em primeiro grau afetadas pelo TB, percebe-se que o risco de desenvolver depressão unipolar é três vezes maior, enquanto que a chance de desenvolver o TB, nesses parentes, pode aumentar até sete vezes (LAFER e VALLADA, 1999; MEIRA LIMA, SOUGEY e VALLADA, 2004; MICHELON E VALLADA, 2005).

Os estudos de adoção são favoráveis, pois permitem uma maior separação entre os fatores genéticos e ambientais na etiologia de um transtorno, pois as crianças adotadas não participam do mesmo espaço doméstico com seus pais biológicos. Esses estudos tendem a avaliar os históricos de transtornos mentais na família biológica comparando com os fatores psicológicos e sociais na família adotiva. Tais estudos são bem difíceis de serem realizados, uma vez que envolvem questões éticas e necessitam de um excelente serviço de registros de adoção. Até o momento, os trabalhos com adoção revelam apenas quatro pesquisas referentes ao TB, demonstrando que o fator genético é consistente nesse tipo de síndrome, uma vez que os adotados apresentaram maior chance de desenvolver o TB quando comparados com os pais biológicos que apresentavam a mesma síndrome. Em relação a essas pesquisas Lafer e Vallada (1999 p.03) descrevem que:

O primeiro estudo foi conduzido na Bélgica por Mendlewicz e Rainer, que verificaram 29 adotados com doença maniaco-depressiva e observaram uma prevalência de distúrbios afetivos em 28% dos pais biológicos desses indivíduos, comparado a uma prevalência de 12% nos pais adotivos. Um segundo estudo foi conduzido por Cadoret, que, numa amostra de mães com transtorno afetivo, evidenciou uma frequência seis vezes maior de depressão em seus filhos adotados ao nascer, quando comparada aos filhos de mães com outras condições clínicas também adotados no nascimento. Um estudo com adotados suecos realizado por Von Knorring et al encontrou poucas evidências de um componente genético em pais biológicos de 56 doentes afetivos adotados. Entretanto, questões metodológicas como a baixa confiabilidade das fichas de seguro-saúde que o autor utilizou em suas investigações podem explicar a discrepância com os demais estudos. Por último Wender et al investigaram uma amostra dinamarquesa de 71 adotados afetados por transtornos do humor e relataram uma prevalência oito vezes maior em casos de depressão unipolar e 15 vezes maior em casos de suicídio nos pais biológicos desses indivíduos, quando comparados a seus pais adotivos.

Contudo o que foi descrito percebe-se que o TB é uma doença genética complexa que depende de uma interação genética os quais sofrem influência do meio. Alguns desses genes serão descritos no próximo capítulo.

3.2 EVIDÊNCIAS GENÉTICAS NO TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

A hereditariedade do TOC é descrita desde o século XX revelando que este transtorno se agrega em famílias. Os estudos dessa área genética enfatizam os estudos epidemiológicos de gêmeos e em famílias. Os estudos de adoção, até o momento, não foram realizados para esse tipo de transtorno.

Os estudos com gêmeos consistem em comparar a concordância para determinado fenótipo entre gêmeos MZ e gêmeos DZ. Tanto os gêmeos MZ quanto os gêmeos DZ sofrem influência do ambiente, no entanto os gêmeos MZ compartilham quase que 100% do seu genoma enquanto que os DZ compartilham cerca de 50% de seus genes. Assim sendo, fenótipos que sofrem maior influência do ambiente possuem concordância semelhante tanto para gêmeos MZ quanto para gêmeos DZ, já os fenótipos que possuem maior influência genética adquire uma taxa de concordância maior em gêmeos MZ.

Nos estudos realizados com gêmeos verificou-se que a taxa de concordância entre os MZ variam entre 53% a 87%. Gonzalez (1999) revela que em um estudo realizado com 51 pares de gêmeos MZ a taxa de concordância foi de aproximadamente 63%. Enquanto que nos DZ essa taxa varia entre 22% a 47%. Esses estudos revelam a hereditariedade no desenvolvimento dessa síndrome (GONZALEZ, 1999; 2001; SAMPAIO *et. al* 2013).

Já os estudos com famílias, para verificar a influência genética do TOC, utilizam a representação epidemiológica do tipo caso-controle. Nesses estudos é comparada a frequência de uma determinada doença “[...] *entre os familiares de um indivíduo afetado pela doença (probando) com as taxas de frequência desta doença entre os familiares de indivíduos não afetados (controles)*” (GONZALEZ, 1999, p.3). Se a frequência da doença estudada for maior no grupo de parentes do indivíduo portador da doença pode-se afirmar que é uma síndrome com componente genético.

Diversos trabalhos foram realizados para verificar a influência genética no TOC, dentre eles temos um realizado por Lenane *et al*, que ao estudar as famílias

de 46 crianças com o transtorno, verificaram uma taxa de afetados entre seus parentes significativa: 25% dos pais, 9% das mães e 5% dos irmãos apresentavam a doença, revelando que o TOC é uma síndrome genética (*apud* GONZALEZ, 1999; 2001).

3.3 GENÉTICA DO TRANSTORNO BIPOLAR (TB)

Os dados descritos no ítem “Evidências genéticas no Transtorno Bipolar” deste trabalho sugerem que o TB apresenta alta taxa de herdabilidade, no entanto a transmissão genética não segue os padrões mendelianos. Sendo assim, pode-se considerar que esta é uma síndrome complexa e que seu aparecimento depende de genes de vulnerabilidade que interagem entre si e sofrem influência ambiental.

Vários fatores genéticos podem estar envolvidos na etiopatogenia do TB dentre eles destacam-se: as alterações cromossômicas; a heterogeneidade de alelos; a heterogeneidade de genes; epistasia; mutação; *imprinting* e mutação de genes mitocondriais (MICHELON E VALLADA, 2004; 2005). Os fatores descritos acima têm sido bastante estudados como referência ao desenvolvimento do TB, assim sendo será descrito alguns dos estudos que evidenciam genes relacionados com o desenvolvimento dessa síndrome.

Por meio de *estudos de citogenética* verificou-se que possíveis aberrações cromossômicas estão associadas ao surgimento do TB, sendo a translocação balanceada, isto é, sem perda ou acréscimo de material genético, a principal alteração encontrada nos portadores. Michelon e Vallada (2004; 2005) relataram algumas regiões cromossômicas que foram identificadas como candidatas a suscetibilidade genética do TB. Essas regiões de anormalidade cromossômica foram descritas em grupos de famílias de afetados, sugerindo alguns sítios integrados ao TB, sendo estes “1q42.1, 8p21, 9p24, 11q14.3, 11q21-25, 11q23.1, 15q11-13, 15q22-24, 18q23, 18p11.3, 18q21.1, cromossomo 21 e Xq28” (MICHELON e VALLADA, 2005, p.23).

Outra alternativa para encontrar um gene relacionado a um distúrbio é o estudo de *linkage*. *Linkage* ou ligação gênica refere-se a genes ligados no mesmo cromossomo que estão muito próximos e que tendem a serem herdados juntos. Por isso, situações em que combinações de alelos ou marcadores genéticos, que

ocorrem frequentemente nos membros de uma família, forem sempre herdados juntos com a doença, permitem, ao pesquisador, acreditar que o gene relacionado à síndrome pesquisada estará localizado na vizinhança desse marcador. A limitação desse tipo de estudo refere-se à necessidade de famílias grandes com inúmeros afetados para serem investigados.

Os pesquisadores que se baseiam nos estudos de *linkage* para investigação de doenças mentais, como o TB, baseiam-se na análise de *LOD score*. Este teste é utilizado quando não há possibilidade de realizar um cruzamento para avaliar a frequência de recombinantes, isto é, se segue a proporção mendeliana de segregação ou se há ligação entre os genes. Em humanos, não podemos fazer cruzamentos direcionados para avaliar ligação, então os testes de *LOD scores* são muito utilizados. Entretanto, com toda dificuldade que existe nos estudos baseados em *linkage*, muitos geneticistas utilizam-se dessas investigações por permitir focalizar o estudo em regiões mais limitadas do genoma, “*cujos marcadores ou genes nelas contidas podem ser avaliados em estudos de associação em grandes amostras de pacientes*” (MICHELON e VALLADA, 2004, p.02 e 03). Segundo os autores, algumas regiões cromossômicas já foram identificadas, por meio desse tipo de estudo, como suscetível ao TB, sendo avaliadas como propícias às regiões contidas nos cromossomos 4, 12, 13, 18, 20, 21 e 22 os quais exibem os maiores *LOD scores*.

Outra forma de estudo de genes submergidos em doenças complexas, é o *estudo de associação com genes candidatos*. O objetivo desses estudos é tentar localizar genes associados a determinados tipos de transtornos, e a escolha do gene depende de hipóteses neurobiológica do transtorno estudado. Nas pesquisas de associação com genes candidatos são necessárias amostras populacionais grandes para obter significância estatística, sendo assim o pesquisador verifica se a frequência de variações na estrutura do gene possui significância entre populações de afetados e populações de não afetados. Este tipo de estudo permite detectar genes com efeitos modestos relacionados aos transtornos, o que o torna favorável para a busca desses genes.

Diversos genes candidatos foram e estão sendo investigados em estudos de associação relacionados ao TB.

Muitos desses estudos concentraram seu foco no sistema monoaminérgico, uma vez que diversos trabalhos enfatizaram a relação dessas vias na fisiopatologia

dos transtornos afetivos. Dentre estes estudos, Campo (2009) destaca o gene da enzima triptofano hidroxilase (TPH), enzima responsável pela produção de serotonina. A TPH possui duas formas ativas a TPH1 e a TPH2. A TPH1 foi primeiramente identificada e está localizada no cromossomo 11p15 e foi relacionada aos transtornos afetivos, mas com a descoberta da TPH2 localizada no cromossomo 12q21.1 percebeu que essa enzima expressa-se exclusivamente no Sistema Nervoso Central (SNC) sendo limitante na via de produção de serotonina. Campo (2009) pesquisou a relação entre a TPH2 e a susceptibilidade com o TB. A pesquisadora genotipou 303 pacientes e 224 controles e não encontrou “*diferenças significativas na frequência dos polimorfismos entre os pacientes com TB e os controles*” (CAMPO, 2009, p.49). Com esses dados, e outros levantados pela pesquisadora citada, percebemos que os resultados das pesquisas envolvendo o sistema monoaminérgico são conflitantes.

Entretanto outros estudos de associação envolvendo genes codificantes de proteínas relacionados com sistemas intracelulares de transdução de sinais têm tido resultados mais significantes. Isso se deve a uma melhor compreensão dos mecanismos das drogas a base de lítio utilizada no tratamento do TB. Além disso, os genes em regiões cromossômicas em *linkage* com o TB são candidatos interessantes para os estudos de associação. O gene GRK3 (receptor quinase 3 ligado à proteína G) localizado no cromossomo 22q12 é um exemplo desses genes (MICHELON e VALLADA, 2004; 2005).

Além dos estudos citados e descritos, a compreensão dos *fatores epigenéticos*, que estuda as interações causais entre os genes e seus produtos que são responsáveis pela produção do fenótipo, auxiliam em uma melhor avaliação dos padrões de herança que ocorrem no TB. Nesses estudos um dos mecanismos utilizados é o *imprinting*. O *imprinting* depende da origem parental do alelo associado ao transtorno estudado e não segue os padrões mendelianos. Nesses estudos verificou-se que muitos dos pacientes bipolares possuem suas mães e seus ancestrais maternos afetados ao invés dos pais. Esse fato é explicado pela herança mitocondrial, sendo sugerido em diversos trabalhos que a disfunção mitocondrial possui relação com o TB (MICHELON e VALLADA, 2004; 2005).

Outras pesquisas também tentam explicar a expressão gênica do TB às técnicas com melhores aceitações científicas, até o momento, foram descritas neste trabalho.

3.4 GENÉTICA NO TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)

Os estudos que evidenciam a herdabilidade do TOC demonstram que esta é uma síndrome influenciada, dentre outros fatores, por fatores genéticos.

Diversos estudos têm sido realizados para tentar evidenciar quais são os genes que estão relacionados com a síndrome em questão. Os principais trabalhos encontrados na literatura baseiam-se em: Análise de segregação e Estudos de associação. Estudos em genética molecular e estudos de ligação também foram realizados, mas com menos frequência que os dois primeiros.

Nos estudos baseados em *análise de segregação*, estudam-se famílias de pacientes afetados para verificar se a síndrome pesquisada é transmitida de uma geração para outra, este modelo de transmissão pode ser explicado por um determinado modelo genético mendeliano. Por meio desse modelo de estudo Nicolini *et.al* (*apud* Gonzalez, 1999) selecionaram 24 famílias de pacientes com TOC onde 11 pacientes tinham histórico familiar positivo para o transtorno. Concluíram que o modo de transmissão, mais provável, no estudo com os pacientes em questão, foi o de transmissão autossômica dominante com penetrância de 80%. Outros autores destacam, em estudo de análise de segregação, que essa síndrome “[...] envolve a influência de diversos genes de pequeno efeito em interação com o ambiente” (SAMPAIO, *et.al.*, 2013, p.178).

Os *estudos de associação*, na sua grande maioria, avaliam polimorfismos situados em genes candidatos. Os polimorfismos são alterações encontradas na molécula de DNA que se apresentam em aproximadamente 1% da população. Estas modificações podem atingir apenas uma base nitrogenada como também podem modificar repetições de uma sequência de base de um determinado locus gênico. Assim sendo, a escolha do gene candidato baseia-se em algumas hipóteses baseadas em características clínicas e fisiopatológicas pautadas ao transtorno pesquisado. Para o TOC, os estudos de associação, têm investigado alguns genes de receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, os quais diversos pesquisadores acreditam que, estes neurotransmissores, possuem relações na fisiopatologia do TOC.

Segundo os autores Gonzalez (1999) e Sampaio *et.al* (2013) o gene 5-HTT, localizado no cromossomo 17, é considerado candidato importante na avaliação genética do TOC, e é responsável por transportar serotonina. Este gene auxilia a recaptura de 5HT na terminação neural pós-sináptica, por isso, uma modificação desse gene, levaria a um aumento na susceptibilidade no desenvolvimento do TOC. Alguns polimorfismos do gene 5-HTT foram descritos por alguns autores, mostrando em alguns casos significância, dessas alterações, no desenvolvimento do TOC, sendo que outros estudos não encontraram relevância para destacar a relação desse gene com a síndrome estudada. Sampaio *et.al* (2013) sintetizou esses estudos em uma tabela que se apresenta no quadro abaixo (Tabela 1).

Quadro 1 – Estudos de associação entre o transtorno obsessivo-compulsivo e os polimorfismos do gene transportador da serotonina (5HTT) e do promotor do transportador da serotonina (5HTTLPR);

Fonte: Sampaio et al, 2013.

TIPO DE ESTUDO	GENÓTIPO	POPULAÇÃO	FENÓTIPO	AMOSTRA CASOS/CONTROLES	RESULTADOS
CC	5HTTLPR	Italiana	TOC	180/112	NS
CC	5HTTLPR	Brasileira	TOC	79/202	NS
CC/BF	5HTTLPR	Francesa/Ale mã	TOC	106 famílias 86/171	NS
CC/BF	5HTTLPR	Mexicana	TOC	43 famílias 115/136	NS
BF	5HTTLPR	Alemã	TOC de início precoce	64 famílias	NS
CC	5HTTLPR/VNTR	Indiana	TOC	93/92	Associação entre 5- HTTLPR e gravidade do TOC ($p=0,036$) VNTR:NS NS
CC	5HTTLPR/VNTR	Coreana	TOC	148/157	NS
CC	5HTTLPR/VNTR	Caucasiana	TOC	295/657	NS
CC	5HTTLPR/VNTR	Espanhola- caucasiana	TOC	97 TOC/570 controles psiquiátricos/406 controles sadios	Excesso de genótipos 12/12 e 12/10 em pacientes com TOC
CC	5HTTLPR	Espanhola- caucasiana	TOC	99 TOC/456 controles psiquiátricos/420 controles sadios	5HTTLPR: NS: VNTR: excesso de genótipo 12/12,12/10 e 12/9 em pacientes com TOC
CC	5HTTLPR	Chinesa Han	TOC	207/275	NS
CC	5HTTLPR	Coreana	TOC	124/171	Alelo no TOC apresentou maiores escores em sintomas

					religiosos/somáticos (p=0,005)
--	--	--	--	--	-----------------------------------

TOC- Transtorno Obsessivo-compulsivo; NS: não significante; BF: baseado em famílias; 5 HTTLPR: polimorfismo da região promotora do gene da proteína transportadora da serotonina.

Outro gene estudado para verificar a relação genética com o TOC é o 5HT2A localizado no cromossomo 13. Os polimorfismos mais investigados têm sido o -1438 A/G e T102C. Os estudos realizados, até o momento, com o polimorfismo T102C não trouxeram resultados significantes de sua relação com o TOC, de acordo com Gonzalez (1999), Nicolini *et.al* ao investigar este polimorfismo não encontrou diferenças entre os grupos de afetados e os grupos controles. Já na outra variante, -1438 A/G, do gene 5HT2A Sampaio *et.al* (2013) destaca que em um estudo chinês realizado por Liu *et.al* foram encontrados uma associação significativa entre o TOC e o polimorfismo citado.

Diversos genes relacionados com a produção de serotonina localizados em outros cromossomos também têm sido estudados, dentre eles temos o 5HT1B localizado no cromossomo 6; o 5HT2C localizado no cromossomo X; o TPH1 localizado no cromossomo 11; as investigações realizadas até o momento não trouxeram resultados significantes, mas abriram campo para novas investigações desses genes para avaliar sua relação com o TOC.

O sistema serotoninérgico está intimamente relacionado com os outros neurotransmissores e circuitos neurais, dentre eles temos a dopamina que possui importante fisiopatologia com o TOC. Diversos genes de receptores dopaminérgicos foram identificados e diferentes estudos moleculares foram e têm sido realizados para verificar a relação desses genes com o TOC.

Dentre os genes dopaminérgicos estudados para verificar a possível susceptibilidade com o TOC temos o DAT1 localizado no cromossomo 15, sua principal função é remover a dopamina das sinapses do mesencéfalo. De acordo com Sampaio *et.al* (2013, p. 181) “os estudos que investigaram associação entre DAT e TOC tiveram achados negativos”. Outros genes receptores da dopamina também têm sido investigados por diferentes pesquisadores como genes candidatos para o desenvolvimento do TOC, dentre eles temos o receptor DRD2 localizado no cromossomo 11; o DRD3 localizado no cromossomo 3, o qual possui função e expressão diminuída durante períodos de estresse e depressão; e o DRD4 também localizado no cromossomo 11 que está envolvido em funções mentais superiores;

todos os estudos realizados com estes genes não apresentaram resultados significantes da relação de tais genes com o TOC.

Atualmente os estudos genéticos têm apostado nos genes relacionados ao glutamato (GLU), um neurotransmissor relacionado com a parte excitatória do cérebro dos mamíferos. Em pesquisas realizadas com pacientes portadores de TOC verificou-se níveis anormais de GLU, alguns pacientes apresentaram “*predomínio em regiões pré frontais, tais como córtex órbita-frontal e suas áreas de projeções no estriado*”, os níveis de GLU também apresentaram-se superiores no líquido em pacientes com a síndrome quando comparados com o grupo controle (SAMPAIO *et. al*, 2013, p.182).

Alguns genes do sistema glutamatérgico têm sido investigados para análise de sua relação com o TOC. Dentre eles temos o gene SAPAP3 localizado no cromossomo 1, os principais estudos referentes a este gene foram realizados com ratos e os resultados foram positivos da sua relação com a síndrome pesquisada, isto quando o estudo foi realizado com animais. Outro gene é o GRIN2B localizado no cromossomo 12. Arnold *et.al* (*apud* Sampaio *et al* 2013) ao estudarem famílias de portadores de TOC identificaram um haplótipo, isto é um grupo de genes muito próximos que são transmitidos conjuntamente, composto por dois polimorfismos do gene GRIN2B, os resultados identificaram uma relação desse gene com o TOC. Outros genes do sistema glutamatérgico que vem sendo pesquisado são o SLC1A1 localizado no cromossomo 9, o GRIK2 e o GRIK3 localizados no cromossomo 6. Os genes relacionados ao glutamato tem tido preferência nas pesquisas relacionadas aos estudos de associação com genes candidatos e os resultados têm apresentado relações positivas deste neurotransmissor e a susceptibilidade com o TOC.

4 TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS COMPORTAMENTAIS

Os transtornos comportamentais apresentam manifestações clínica complexa. Dessa maneira o tratamento deve abranger diversas faces, envolvendo aspectos biológicos e psicossociais.

No tratamento do transtorno bipolar (TB) diversos autores sugerem que haja uma interação entre o tratamento farmacológico com o tratamento psicológico que vai desde grupos de apoio, terapia focada na família, terapia cognitivo-

comportamental e psicoeducação (JURUENAL, 2001; LIMA, 2004; MICHELON e VALLADA, 2005; PEREIRA *et al*, 2010). No tratamento farmacológico, o uso de medicamentos pode apresentar variações, uma vez que o TB é um transtorno que apresenta diferentes manifestações clínicas. A finalidade dos medicamentos usados nesse transtorno é de equilibrar o comportamento, controlar os sintomas e diminuir a intensidade de novas crises. Na escolha do medicamento utiliza-se o que possui maior eficiência no equilíbrio dos sintomas e menores efeitos colaterais. O mais utilizado é o lítio, pois esse fármaco atua como estabilizador de humor. Outros medicamentos também são indicados no tratamento do TB como o ácido volproico e a carbamazepina, além dos que atuam como anticonvulsivantes.

Associado aos medicamentos o tratamento psicológico é recomendado, pois auxilia os pacientes com TB a desenvolverem habilidades de reconhecerem os sinais que antecedem as crises do transtorno e desenvolverem estratégias para lidar com os sintomas e com as crises. Os autores citados nesse trabalho são unânimes ao considerarem a importância do tratamento psicológico no sucesso do equilíbrio do TB.

No tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) também há uma preferência na associação de medicamentos com o tratamento psicológico. Os medicamentos mais utilizados para o equilíbrio do TOC são aqueles que atuam como inibidores da recombinação da serotonina (IRS), sendo que no início do tratamento a dosagem deve ser baixa. Os principais medicamentos utilizados para esse transtorno são: clomipramina, sertralina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e citalopram. Conforme o paciente apresenta melhora ocorre a retirada gradativa da medicação. No entanto o uso de medicamentos no TOC, segundo os autores desse trabalho, deve acontecer apenas quando os sintomas são graves, caso contrário recomenda-se o tratamento psicológico que auxilia na melhora dos sintomas obsessivo compulsivo e diminui o risco de incidência após a retirada do medicamento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto o transtorno bipolar quanto o transtorno obsessivo compulsivo são transtornos comportamentais que afetam uma parcela significativa da população

mundial. Diversos trabalhos associam estes transtornos aos aspectos sociais de pacientes, no entanto existem os aspectos genéticos evidenciados neste estudo que não podem ser desconsiderados.

Vários genes de pacientes afetados e de seus familiares já foram investigados para verificar a associação que possuem com estas doenças. Porém há a necessidade de mais estudos nessa área para a identificação desses genes. Com estas informações, novos tratamentos para estes distúrbios poderão ser desenvolvidos. Além disso, a influência ambiental compromete os efeitos genéticos, o que demonstra uma complexidade multifatorial no desenvolvimento dos transtornos comportamentais.

REFERÊNCIAS

ANGELOTTI, Gildo; FORTES, Marisa, Transtorno Obsessivo- Compulsivo. In: ANGELOTTI, Gildo (org.). Terapia Cognitivo-comportamental para os transtornos de ansiedade. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2007.

AKISKAL, H.S.L. L'émergence des troubles bipolaires. L'Information Psychiatrique, v. 81, p.857-61,2005.

AKISKAL, H.S.L. Médico questiona diagnóstico de depressão. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/folha/equilibrio/noticias/ult263u1727.shtml>> (entrevista em 10/10/2002), acesso em 14 de fevereiro de 2014.

CAMPOS, Simone Becho de. Estudo de Associação entre o Transtorno Bipolar e o gene da enzima Triptofano Hidroxilase 2. 2009. 60 folhas. Dissertação. Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, 2009.

FERREIRA, A. B. H. Aurélio Júnior: o dicionário da Língua Portuguesa. 2. ed. Curitiba: Positivo, 2011.

FRIES, Gabriel Rodrigo. Memórias e níveis do fator neurotrófico derivados do cérebro (BDNF) em um modelo animal de estágios precoce e tardio de transtorno de

humor bipolar. 2011. 100 folhas. Dissertação – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, 2011.

GONZALEZ, C. H. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.21 s.2, São Paulo, Oct. 1999.

GONZALEZ, C. H. Aspectos genéticos do transtorno obsessivo-compulsivo. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.23 suppl. 2 São Paulo Oct. 2001.

JURUENAL, M.F. Terapia cognitiva: abordagem para transtorno afetivo bipolar. Rev. Psiq. Clin. (S.P) 2001, 28(6) p. 322-330.

LAFER, B.; VALLADA, H.P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.21 s.1, São Paulo, 1999.

LIMA, D. Depressão e doença bipolar na infância e na adolescência. Jornal de Pediatria, vol. 80, n 2, 2004.

MEIRA-LIMA, I. V.; SOUGEY, E. B.; VALLADA, H.P. Genética dos transtornos afetivos. Rev. psiquiatr. clín. vol.31 no.1 São Paulo, 2004.

MICHELON, L.; VALLADA, H.P. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. Rev. psiquiatr. clín. vol.32, supl1; 21-27, São Paulo, 2005.

PEREIRA, L.L.; DIAS, A.C.G.; CAERAN, J.; COLLARES, L.A.; PENTEADO, R.V. Trastorno Bipolar: Reflexões sobre diagnóstico e tratamento. Perspectiva, Erechim. V.34, n. 128, p.151-166, dez. 2010.

SAMPAIO, A. S. et.al. Estudos de associação genética no transtorno obsessivo-compulsivo. Rev. Psiq. Clin. (S.P) 2013, 40(5) p. 177-90.

VIDAL, Carlos Eduardo leal; WANDERLEY, Raquel Gonçalves. Transtorno Compulsivo Obsessivo. In: ABREU, C.N. & ROSO, M. Psicoterapias Cognitivas e Construtivistas. Novas Fronteiras da Prática Clínica. Porto Alegre: Artmed, 2003.

