

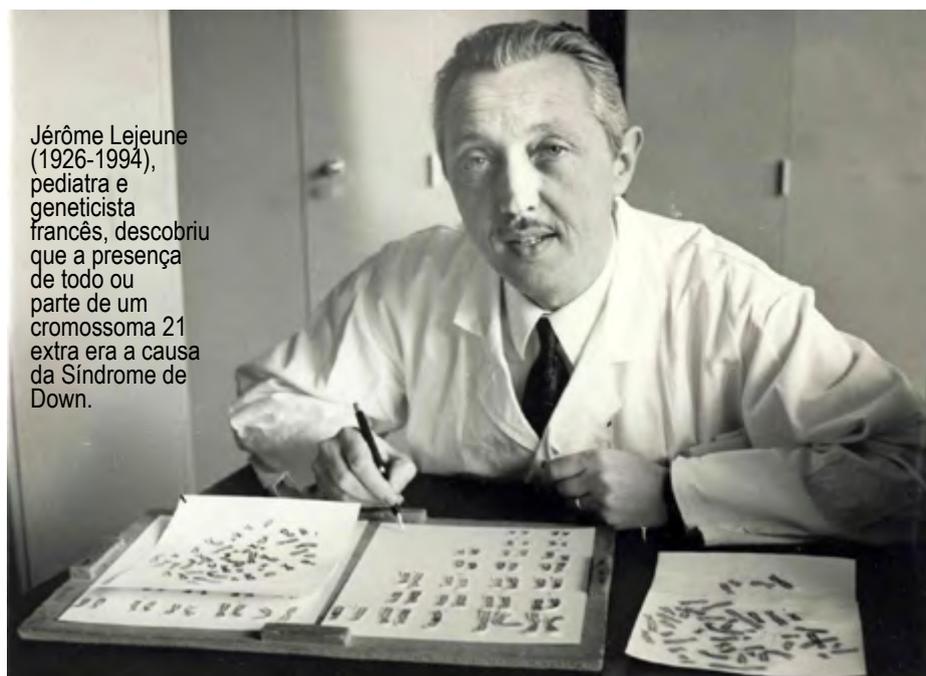
O QUE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE MENTAL DA CRIANÇA DEVEM SABER SOBRE GENÉTICA

Robert R. Althoff

Versão em Português

Tradutora: Helena Mutede Cutótoa

Editor: Ricardo Krause



Jérôme Lejeune (1926-1994), pediatra e geneticista francês, descobriu que a presença de todo ou parte de um cromossoma 21 extra era a causa da Síndrome de Down.

Robert R. Althoff MD, PhD

Professor Associado de Psiquiatria, Psicologia e Pediatria & Diretor, Divisão de Genética Comportamental, Centro para Crianças, Jovens e Famílias de Vermont, Faculdade de Medicina da Universidade de Vermont, Burlington, EUA.

Conflito de interesse: nenhum referido

Esta publicação é destinada a profissionais em formação ou que trabalham na área de saúde mental, e não ao público em geral. As opiniões expressas são as dos autores e não representam necessariamente as opiniões do Editor ou da IACAPAP. Esta publicação busca descrever os melhores tratamentos e práticas com base nas evidências científicas disponíveis no momento em que foi escrita conforme avaliado pelos autores e podem sofrer alterações como resultado de novas pesquisas. Os leitores devem aplicar esse conhecimento aos pacientes de acordo com as diretrizes e leis de seu país. Alguns medicamentos podem não estar disponíveis em alguns países e os leitores devem consultar as informações específicas do medicamento, pois nem todas as dosagens e efeitos indesejáveis são mencionados. Organizações, publicações e sites são citados ou vinculados para ilustrar questões ou como fonte de informações adicionais. Isso não significa que os autores, o Editor ou a IACAPAP endossem seu conteúdo ou recomendações, que devem ser avaliados criticamente pelo leitor. Os sites também podem mudar ou deixar de existir.

©IACAPAP 2020. Esta é uma publicação de livre acesso sob a [Creative Commons Attribution Non-commercial License](#). Uso, distribuição e reprodução em qualquer meio são permitidos sem permissão prévia desde que o trabalho original seja devidamente citado e o uso não seja comercial.

Citação sugerida: Althoff RR. O que os profissionais de saúde mental infantil devem saber sobre genética. Em Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP, *Manual de Saúde Mental da Infância e Adolescência*. Genebra: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2020.

Nos últimos 20 anos, o campo da psiquiatria da criança e do adolescente se beneficiou dos avanços na genética comportamental e molecular. Embora se considerasse que as condições psiquiátricas da criança eram *causadas* por mecanismos como “fixação” em uma fase específica do desenvolvimento ou “mães geladeira”, a descoberta da familiaridade e herdabilidade desses distúrbios tornou menos moderno o argumento contra os fundamentos biológicos da psicopatologia do desenvolvimento. Por outro lado, a maioria dos médicos é primariamente ensinada genética baseada em um único gene, a herança mendeliana. Como esse tipo de herança de *um gene e um distúrbio* é relativamente raro na psicopatologia infantil, houve uma percepção de que a genética psiquiátrica não está se movendo rápido o suficiente para encontrar as causas das condições psiquiátricas infantis. De fato, se o TDAH, o autismo ou o transtorno bipolar em crianças fossem causados por um único gene, este já teria sido descoberto. Em vez disso, os distúrbios psiquiátricos infantis são exemplos principais de características complexas. Uma *característica complexa* é aquela que não segue a simples herança mendeliana, mas está associada a múltiplos genes (e, provavelmente, múltiplos ambientes) operando juntos.

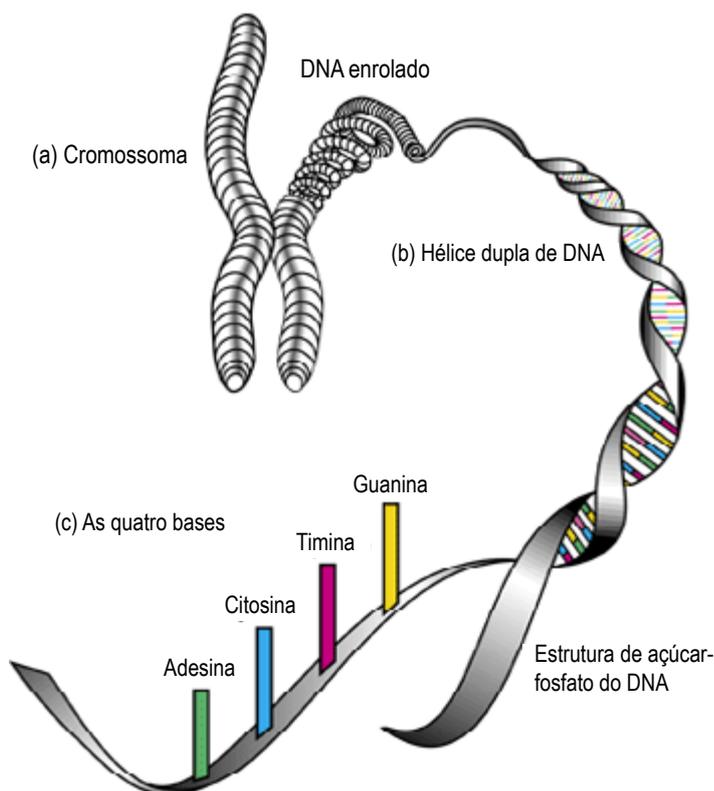
Para ajudar a entender a genética psiquiátrica infantil, primeiro introduziremos os conceitos básicos de genética. Isso servirá como uma breve cartilha na maneira como os problemas de saúde mental são transmitidos de pai para filho. Em seguida, discutiremos a importância de examinar as famílias de maneira empírica, de modo que as informações sobre a genética e o ambiente da família possam ser verificadas. Em seguida, descreveremos os diferentes tipos de pesquisas em genética e como interpretá-las. Isso leva naturalmente a uma discussão das diferenças entre os distúrbios de um *único gene* (mendelianos) e os distúrbios *poligênicos* (complexos). Em seguida, discutiremos quais testes



James Watson e Francis Crick, juntamente com Maurice Wilkins, receberam o Prêmio Nobel de Medicina de 1962 por sua descoberta da estrutura do DNA. Clique na imagem para ver James Watson relatar a história franca e engraçada de como ele e Francis Crick descobriram a estrutura do DNA (20:54)



Há um termo que você não conhece? Clique na imagem para encontrar uma descrição e imagens de termos genéticos



Cada célula do corpo humano (exceto os glóbulos vermelhos) contém 23 pares de cromossomas. Os cromossomas são herdados: cada progenitor contribui com um cromossoma por par para seus filhos. (a) Cada cromossoma é constituído por uma fita de DNA firmemente enrolada. Quando desenrolada, revela (b) a familiar forma de hélice dupla. Se imaginarmos o DNA como uma escada retorcida, os lados, feitos de moléculas de açúcar e fosfato, são conectados por (c) degraus feitos de produtos químicos chamados *bases*—adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C)—que formam pares entrelaçados. A ordem dessas bases ao longo do comprimento da escada é chamada de sequência de DNA.

E Branscomb.

genéticos podem ser apropriados para essas condições na prática clínica e quando o aconselhamento genético é apropriado.

CONCEITOS GENÉTICOS BÁSICOS

O importante para a genética psiquiátrica é a noção fundamental de que, no núcleo da célula, o ácido desoxirribonucleico (DNA) é transcrito em ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), que é então traduzido no ribossomo, através do RNA de transferência (tRNA), em proteína. As proteínas fazem o trabalho da célula – sendo transportadas para dentro e fora da membrana celular para servir como receptores para os neurotransmissores, alterando a maneira como a célula dispara, servindo como mensageiros para outros sistemas biológicos, etc. Esse *dogma central* da biologia de que DNA → RNA → proteína fornece a base para todas as outras associações que discutiremos. Como as proteínas dos neurônios começam primeiro como um código básico no DNA, a maneira como os neurônios funcionam pode ser afetada pela variação no código do DNA. Além disso, como o DNA em cada célula é, pelo menos em estrutura, essencialmente o mesmo padrão de pares de bases nucleotídicas, não é necessário observar diretamente os neurônios para fazer essas associações. O DNA retirado de qualquer célula do corpo (embora mais frequentemente de linfócitos do sangue ou de tecido epidérmico da bochecha/saliva) pode fornecer informações sobre a sequência de DNA em todo o resto do corpo. Se uma mudança no código do DNA estiver associada diferencialmente a uma condição psiquiátrica, estaríamos próximos de entender o sistema biológico subjacente a essa condição.

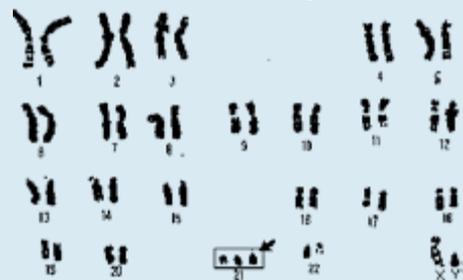
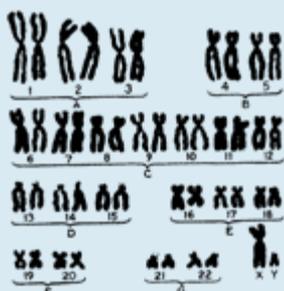
Um outro conceito-chave é necessário aqui para esclarecer por que examinamos o DNA na psiquiatria infantil. O DNA é passado dos pais para o filho. O DNA é uma molécula de fita dupla que contém uma fita de um dos pais e uma segunda fita do outro pai. Em cada uma dessas fitas, ou *cromátídeos*, existem cadeias de nucleotídeos, algumas das quais se agrupam em unidades funcionais, ou genes, que codificam proteínas. Outras partes do cromátídeo são intragênicas ou *entre os genes*. Essas próprias regiões também podem ser importantes para a função das proteínas, possivelmente indiretamente. Os genes e as regiões intragênicas são transmitidos dos pais para o filho. Os genes geralmente vêm em duas formas, chamadas *alelos*. Uma criança, portanto, recebe um alelo de seu pai e outro alelo de sua mãe. Assim, se alguém determinasse que alelos específicos de um gene acompanham um distúrbio específico dentro de uma família, pode-se derivar associações entre genes específicos e distúrbios específicos.

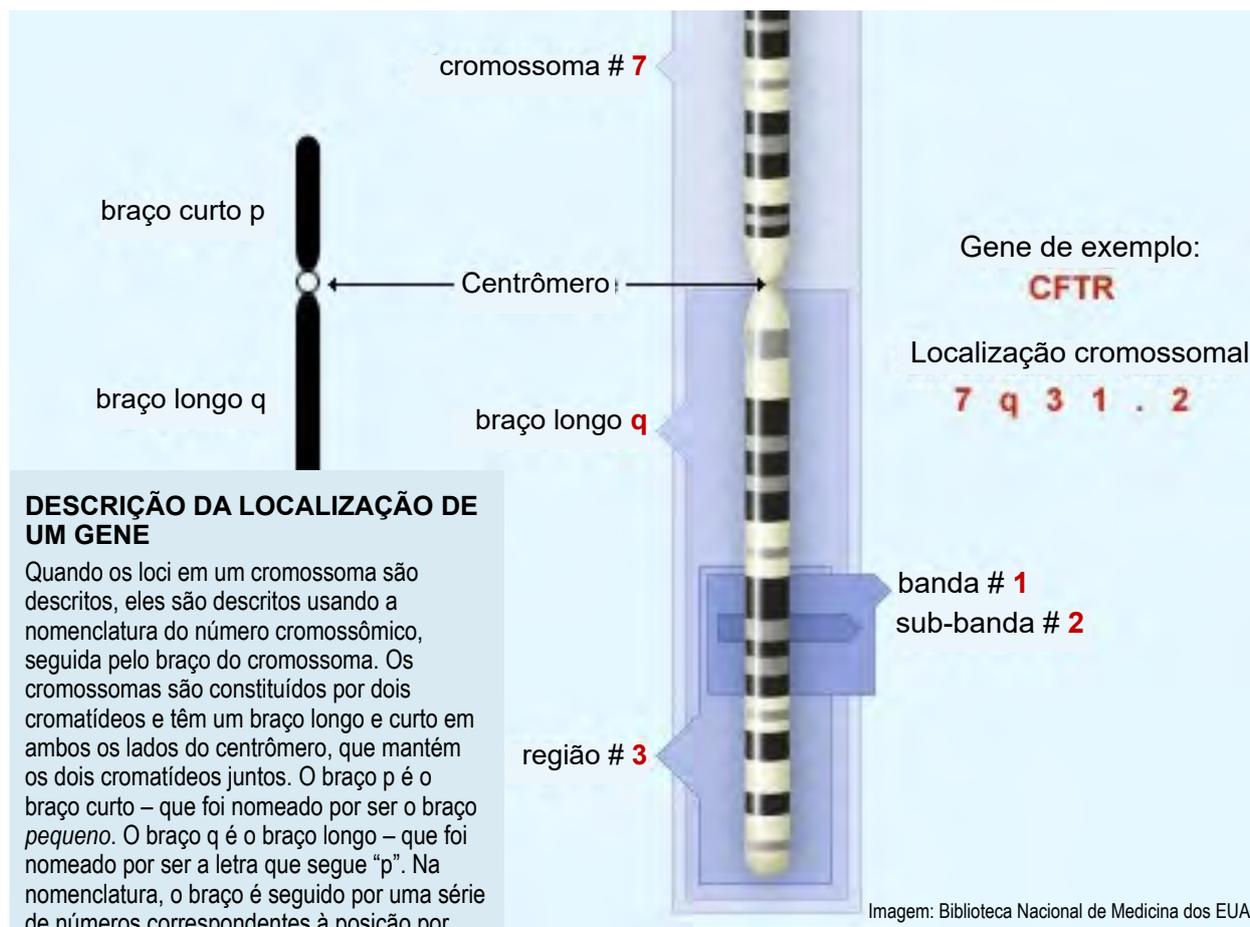
ALELO

Um alelo é uma forma alternativa de um gene (um membro de um par) localizado em uma posição específica em um cromossoma específico. Essas codificações de DNA determinam características distintas que podem ser transmitidas dos pais para os filhos. Os indivíduos herdam dois alelos para cada gene, um de cada progenitor. Se os dois alelos forem iguais, o indivíduo é homocigoto para esse gene. Se os alelos são diferentes, o indivíduo é heterocigoto. Na genética mendeliana tradicional, os alelos podem ser dominantes ou recessivos. Sob esse modelo, se uma característica é influenciada apenas por um único gene, um organismo que é heterocigoto em um locus específico—e, portanto, carrega um alelo dominante e um alelo recessivo—expressará o fenótipo dominante. Alelos contribuem para o fenótipo do organismo, que é a aparência externa do organismo. Os alelos são divididos em alelo “maior” e “menor”, com base no alelo de um gene que ocorre com mais frequência na população. Os alelos são considerados “comuns” se ocorrerem em mais de 1% de uma população. Caso contrário, eles são considerados “raros”.

CARIÓTIPO

Um cariótipo é o número e a aparência dos cromossomas no núcleo de uma célula. O termo também é usado para denotar o conjunto completo de cromossomas em um organismo individual. Os cariótipos descrevem a contagem de cromossomas de um organismo e como esses cromossomas são sob um microscópio óptico: comprimento, posição dos centrômeros, diferenças entre os cromossomas sexuais e quaisquer outras características físicas. A figura à esquerda mostra o cariótipo de um homem humano normal, enquanto a da direita é o cariótipo de uma pessoa com síndrome de Down.



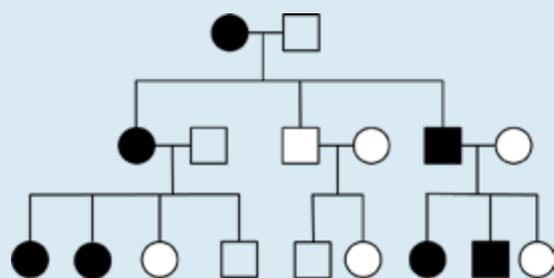


NOMEANDO GENES

Os genes são nomeados por quem os descobre e recebem frequentemente nomes singulares, como essa situação em que o gene está associado à Coreia de Huntington, mas o nome do gene é escrito como *huntingtina*. Os genes são tipicamente escritos em letras minúsculas em itálico.

Como metade do DNA de um indivíduo é transmitida da mãe e metade do pai, isso permitiu que médicos e pesquisadores pudessem determinar padrões de herança específicos para distúrbios genéticos específicos. Por exemplo, a Coreia de Huntington é herdada devido a uma expansão no número de trinucleotídeos específicos que se repetem em uma área específica do genoma (4p16.3). Essa região do cromossoma é herdada de pai para filho com sintomas de piora em cada geração subsequente devido ao acúmulo de mais repetições. Devido a esse padrão de herança, a familiaridade foi estabelecida pela primeira vez, examinando

Figura A.13.1. Linhagem* de uma família demonstrando uma característica hereditária.



*Nas linhagens, os círculos representam as fêmeas e os quadrados representam os machos. Círculos e quadrados são preenchidos se esse indivíduo for afetado pela característica que está sendo diagramada. Linhas horizontais conectando indivíduos representam um par de acasalamento. Linhas verticais representam a prole desse par.

e plotando os históricos das famílias com Huntington (veja a Figura A.13.1). Isto foi seguido pela descoberta do cromossoma pertinente, após a qual um gene específico nessa região foi identificado. Fiel ao *dogma central* acima, este gene — *huntingtina* — codifica a proteína *huntingtina*, que desempenha um papel na patogênese da coreia de Huntington.

GENÉTICA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS DA CRIANÇA

Para a maioria dos distúrbios psiquiátricos infantis, no entanto, o padrão mendeliano não se mantém. Em vez disso, os distúrbios psiquiátricos de crianças e adolescentes estão relacionados à genética em um de três cenários, que não são mutuamente exclusivos:

- A hipótese de *doença comum-variante comum*
- A hipótese de *variante rara-doença comum*; e
- A hipótese de *interação gene-ambiente*.

Como cada uma dessas hipóteses se originou de e levou a abordagens ligeiramente diferentes na literatura, nós as analisaremos brevemente.

A Hipótese de Doença Comum-Variante Comum

Nesta hipótese, os distúrbios psiquiátricos infantis são causados pelo acúmulo de *múltiplos genes comuns*, cada um dos quais com um efeito aditivo pequeno na apresentação da doença. Nesta hipótese, os genes que de outra forma poderiam ter sido eliminados através da seleção natural são mantidos na população porque são vantajosos em outros ambientes e em combinação com outros genes. Porém, quando todos os alelos de risco são reunidos, o efeito combinado leva a criança a um distúrbio específico. O suporte para essa hipótese vem de descobertas como as de [Constantino et al \(2010\)](#) que mostraram, usando medidas quantitativas, que características autistas subsindrômicas são encontradas em irmãos de indivíduos com autismo. Argumentos semelhantes foram feitos para o TDAH. Isso sugere que há uma agregação familiar de genes que afetam o indivíduo, mas um indivíduo tem uma *dose* geral mais alta deles. Um suporte adicional a essa hipótese vem de descobertas na literatura de genética aditiva combinada de distúrbios (como veremos abaixo em “estudos com gêmeos” e “análise de características complexas genômica ampla”). Consistentes com isso foram também os achados relativamente mínimos de genes de grande efeito para transtornos psiquiátricos infantis quando são realizados *estudos de associação genômica ampla* (GWAS).

A Hipótese de Variante Rara-Doença Comum

Essa hipótese diz que distúrbios psiquiátricos comuns estão associados a um *acúmulo de mutações raras* em uma população. Os proponentes dessa hipótese postulam que uma ou várias dessas mutações raras (com menos de 1% de frequência alélica) colocadas ao longo da mesma via crítica de desenvolvimento podem levar o organismo a ter uma condição psiquiátrica infantil ([Hoffman & State, 2010](#)). Este modelo foi usado para ajudar a explicar distúrbios nos quais há o aparecimento de uma nova condição em uma família saudável. Isso pode ocorrer porque às vezes o processo de replicação do DNA e subsequente herança não é perfeito, levando a alterações na sequência genética que são transmitidas



Se você deseja expandir seu conhecimento sobre genética comportamental, inscreva-se no MOOC “Introdução à Genética Comportamental Humana”, de Matt McGue, da Universidade de Minnesota. Este curso implica investir 3-5 horas/semana durante 8 semanas. Clique na imagem para acessar o curso (requer inscrição, mas é gratuito).

de mãe ou pai para filho. Esse processo de mutação *de novo* permite que novas mutações sejam transmitidas à criança. Na hipótese de variante rara-doença comum, essas mutações *de novo* tornam-se problemáticas quando se acumulam. Por exemplo, essas variantes raras são super-representadas em famílias autistas, onde há um único indivíduo autista (as chamadas famílias “simplex”) (Sebat et al, 2007). Como essas são novas mutações que podem ser repassadas, elas podem ter efeitos profundos em cada geração subsequente, aumentando sua concentração no “fundo” genético. No extremo, mutações variantes raras podem agir mais como características mendelianas, que podem ser herdadas se o indivíduo se reproduzir.

A Hipótese de Interação Gene-Ambiente

Nesta hipótese, assume-se que variantes comuns ou variantes raras (na maioria das vezes a primeira) só têm efeito na expressão de uma condição psiquiátrica infantil se colocadas em um ambiente em que esses genes específicos foram expressos e, portanto, poderiam ser prejudiciais. Como observado abaixo, essa hipótese tem sido central para a genética de plantas há algum tempo, mas realmente chegou à literatura genética comportamental humana com descobertas de Caspi e Moffitt no início dos anos 2000 com uma série de artigos influentes (Caspi et al, 2002; Caspi et al, 2003) propondo que o tipo de ambiente em que uma criança foi criada os colocava em maior risco de doença posterior, dependendo do seu genótipo. Embora esses achados tenham tido sucesso variável na replicação, eles forneceram a base para o crescente campo da epigenética e da expressão gênica na psiquiatria da infância e da adolescência.

Na seção a seguir, descreveremos os tipos de estudos genéticos que provavelmente encontraremos na literatura psiquiátrica da infância e da adolescência e abordaremos essas três hipóteses.

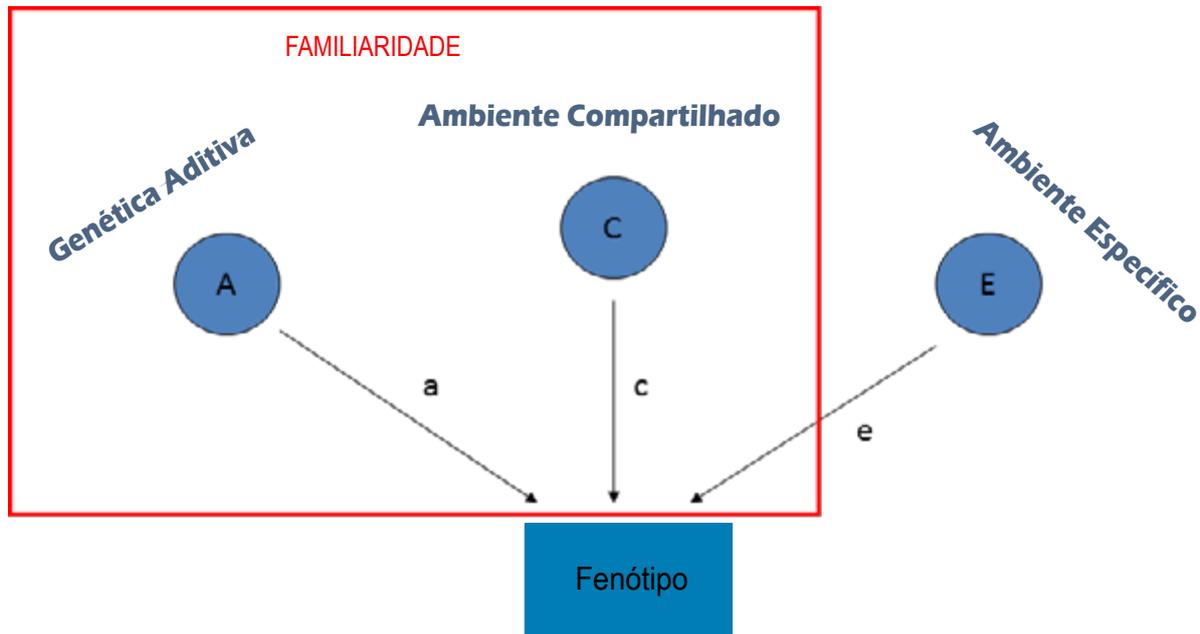
DIFERENTES TIPOS DE ESTUDOS GENÉTICOS E COMO INTERPRETÁ-LOS

Aqui, descrevemos os tipos de estudos genéticos que provavelmente aparecerão na literatura e fornecemos alguns detalhes sobre as questões que eles podem abordar. Na seção “quando o teste genético é apropriado” fornecemos informações sobre testes genéticos clínicos específicos.

Estudos com Famílias

O tipo mais fundamental de estudo genético é o estudo com famílias. Como observado acima, o DNA é passado de pai para filho. Portanto, os distúrbios nos quais os genes estão envolvidos devem ocorrer nas famílias. Os estudos com famílias têm sido úteis para estabelecer a herdabilidade de quase todas as condições psiquiátricas infantis. Os estudos com famílias requerem informações de pelo menos dois, mas na maioria das vezes três ou mais, membros da família e análises para determinar se uma característica é mais provável de ocorrer em determinadas famílias do que em outras. Obviamente, há transmissão familiar de mais do que apenas DNA de pai para filho. Riqueza, por exemplo, embora seja familiar, não é transmitida geneticamente. Ambas as influências ambientais dos pais e seus genes são responsáveis pela familiaridade. De fato, na genética comportamental, supõe-

Figura A.13.2 A familiaridade de uma característica inclui componentes genéticos e ambientais compartilhados.



se que uma característica seja influenciada por pelo menos três fatores, os efeitos de:

- Genes (A),
- O ambiente específico que afeta um indivíduo (E), e
- O ambiente compartilhado (C) – que é uma medida de como duas crianças na família são parecidas, independentemente de sua semelhança genética.

Nos estudos com famílias, não se pode separar a genética aditiva (A) do ambiente compartilhado (C), porque ambos contribuem para os distúrbios que ocorrem nas famílias. Portanto, uma limitação dos estudos com famílias é que, embora eles possam estabelecer familiaridade, eles não podem estabelecer herdabilidade, a menos que marcadores genéticos específicos sejam medidos ou ambientes sejam mantidos constantes (veja a Figura A.13.2). Para separar associações ambientais compartilhadas de associações genéticas dentro das famílias, precisamos de estudos com gêmeos e adoção.

Estudos com Gêmeos e Adoção

Os estudos sobre gêmeos e adoção podem manter constantes os fatores ambientais, ou genéticos ou ambos (no caso de estudos com gêmeos adotados). Os estudos sobre adoção ainda são relativamente raros, mas forneceram informações detalhadas sobre os fatores ambientais que influenciam as características. Nos estudos sobre adoção, as crianças são avaliadas para ver se são mais parecidas com seus pais biológicos ou com seus pais adotivos. Se as crianças se assemelham aos pais adotivos mais do que o esperado por acaso, isso indica influência ambiental compartilhada. Os estudos sobre adoção, embora menos comuns que os estudos com gêmeos ou famílias, demonstraram associações ambientais compartilhadas para comportamento e personalidade antissociais, entre outros. A escassez

EFEITO DO AMBIENTE

O efeito do ambiente específico que influencia um indivíduo (termo E) em estudos de genética comportamental também abrange todo o erro dos modelos e não apenas a variação ambiental única. Para obter uma melhor medida do ambiente único especificamente, é preciso recorrer a projetos muito complicados, como filhos de gêmeos, que são bem descritos em [Boomsma et al \(2002\)](#).



[Clique na imagem para acessar um videoclipe sobre como é ser um gêmeo idêntico \(7:02\)](#)

QUANTIFICANDO A HERDABILIDADE

A herdabilidade pode ser definida como a proporção da variação fenotípica atribuível à variação genética. “A herdabilidade é uma estatística que se aplica à variação e não a indivíduos ou a características como uma característica fixa. Uma alta herdabilidade significa que os fatores genéticos são responsáveis por grande parte da variação na suscetibilidade de mostrar uma característica específica em uma população específica em um determinado momento no tempo. Isso não significa que fatores genéticos desempenhem um papel importante na causa dessa característica em qualquer indivíduo” (Rutter et al, 2006).

A herdabilidade abaixo de 0,30 é considerada baixa, entre 0,30 e 0,60 moderada e acima de 0,60 alta. Por exemplo, a herdabilidade da inteligência é de 0,45 a 0,75 (dependendo da idade, maior à medida que envelhecemos) e até 0,85 para o transtorno bipolar.

A herdabilidade pode ser estimada usando o dobro da diferença numérica das correlações MZ e DZ. Por exemplo, em um estudo de sintomas obsessivos compulsivos em crianças, a correlação entre gêmeos MZ masculinos foi de 0,51, enquanto a correlação entre gêmeos DZ masculinos foi de 0,34, levando a uma estimativa de herdabilidade de 0,34 [2 (rMZ rDZ) = 2 (0,51 a 0,34).] (Hudziak et al, 2004). Frequentemente, como neste exemplo, a taxa de concordância MZ está entre a taxa de concordância dupla DZ e o dobro da taxa de concordância dupla DZ. Nesta situação, a genética aditiva e o ambiente compartilhado estão envolvidos. Para estimar a contribuição de cada um, pesquisadores de gêmeos usam modelagem de equações estruturais, que pressupõe que genética aditiva e ambiente compartilhado são variáveis não mensuráveis ou latentes e imputam as relações entre eles com base nos dados (para uma revisão, veja Rijdsdijk & Sham, 2002)

As estimativas de herdabilidades de distúrbios psiquiátricos infantis comuns são discutidas abaixo e são fornecidas na Tabela A.13.1.

de estudos sobre adoção, no entanto, provavelmente reflete a dificuldade de inspecionar variáveis de pais biológicos quando os pesquisadores não conseguem obter informações sobre um ou mais pais biológicos (Alsobrook et al, 2002).

Em contraste com os estudos sobre adoção, em que o ambiente é variado, os estudos com gêmeos permitem a separação sistemática do ambiente compartilhado da genética aditiva com base na variação biológica do tipo de gêmeo. Gêmeos compartilham todos os seus genes (gêmeos idênticos ou monozigóticos) ou metade de seus genes (gêmeos fraternos ou dizigóticos), permitindo comparar a taxa de concordância de um distúrbio entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) como primeiro teste para contribuições genéticas. Se um distúrbio estiver quase inteiramente relacionado aos genes, a taxa de concordância entre os gêmeos MZ será o dobro da dos gêmeos DZ, porque os gêmeos MZ compartilham 100% de sua sequência de DNA, enquanto os gêmeos DZ compartilham, em média, apenas 50%—isso pressupõe que a genética é aditiva, sem evidência de dominância genética, viés de avaliação ou outra interação. Por outro lado, se os genes não estiverem envolvidos, as taxas de concordância dupla dos gêmeos MZ e DZ serão iguais.

O papel de estimar efeitos genéticos aditivos usando estudos com gêmeos é mais consistente com o modelo de *doença comum-variante comum* listado acima, em que todos os efeitos genéticos na população de gêmeos são modelados juntos. Os estudos com gêmeos têm a vantagem adicional de poder avaliar efeitos genéticos enquanto testam efeitos ambientais específicos, comparando gêmeos MZ que são concordantes e discordantes em uma característica específica. Nessa situação, as mutações *de novo* podem desempenhar um papel maior, pois é possível que um gêmeo MZ carregue uma mutação enquanto o outro não (Ehli et al, 2012); apoiando a hipótese de *variante rara-distúrbio comum*. No entanto, isso é raro para doenças altamente hereditárias. Os estudos com gêmeos também podem ser usados para avaliar questões mais complicadas, como questões de efeitos de gênero (usando gêmeos de sexo oposto) e questões de viés do informante. Para outras vantagens de estudos com gêmeos, consulte Boomsma et al (2002).

SNPs

Um *polimorfismo de nucleotídeo único*, ou SNP (pronunciado como “snip”), é uma diferença em um único nucleotídeo ao longo da sequência de DNA. Como os SNPs variam entre as pessoas, eles podem ser usados como fonte de variação ao longo do genoma. Até agora, parece que existem cerca de 10 milhões de SNPs espaçados ao longo do genoma humano. Os pesquisadores usam esses SNPs para “marcar” partes do genoma. Quando um SNP está dentro de um gene, a variação nesse SNP pode ser um marcador que pode associar esse gene à doença. Quando estão fora de um gene, muitas vezes ainda estão correlacionados com as funções dos genes através do *desequilíbrio de ligação*, que é um termo que se refere à probabilidade de dois marcadores serem herdados um do outro. Às vezes, diz-se que os SNPs estão em *alto desequilíbrio de ligação* (LD alto), o que significa que eles, na maioria das vezes, podem ser substituídos um pelo outro porque estão altamente correlacionados.

Estudos de Genes Candidatos

Uma vez que os estudos com famílias tenham determinado familiaridade e os estudos com gêmeos ou adoção tenham determinado a herdabilidade, os pesquisadores podem investigar quais genes estão envolvidos exatamente. A descoberta dos genes envolvidos deve nos permitir projetar e testar tratamentos específicos para determinadas vias fisiológicas envolvidas em fenótipos específicos. Os estudos são frequentemente realizados em *genes candidatos* – isto é, genes que podem estar envolvidos em um fenótipo por algum motivo. Um exemplo clássico é o gene do *receptor de dopamina D4* (DRD4), que, como o nome indica, codifica o subtipo D4 do receptor de dopamina. O gene DRD4 possui vários *polimorfismos de nucleotídeo único* (SNPs) associados a ele e também possui um sítio que contém um *número variável de repetições em tandem* (VNTR). Este VNTR, a sequência de 7 repetições do gene DRD4, tem sido usado frequentemente como um marcador para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Os investigadores primeiramente começaram a examinar os genes da dopamina, no entanto, devido à hipótese de dopamina do TDAH, que surgiu essencialmente da constatação clínica de que os medicamentos usados no tratamento do TDAH (ou seja, os psicoestimulantes) têm a inibição da recaptção da dopamina como um de seus mecanismos de ação. Os genes do receptor de dopamina foram, portanto, explorados como candidatos e foram associados ao TDAH. Outra maneira de desenvolver candidatos é usar linhagens com alterações genéticas conhecidas para identificar regiões gênicas que possam estar envolvidas. Um caminho final para um gene candidato é examinar os resultados dos estudos de ligação ou *estudos de associação genômica ampla* (GWAS, descritos abaixo) e escolher prováveis “acertos”.

Infelizmente, os estudos de genes candidatos são vítimas de várias dificuldades. A principal foi a falta de replicação entre os estudos. Muitas descobertas altamente significativas em uma população não foram replicadas em outras. Parte disso pode ser devido à distribuição relativa de alelos de risco em determinadas populações – ou seja, as frequências dos alelos variam de acordo com a raça e a região geográfica. Esse recurso dos SNPs pode levar à associação de estratificação populacional – associação de um alelo com um distúrbio apenas porque o alelo e o distúrbio são mais comuns em uma subpopulação. Além disso, como apenas um SNP é tipicamente testado por vez, há uma probabilidade anterior mais alta de ser detectado do que se todo o genoma estivesse sendo testado. Muitos testes de genes candidatos não sobrevivem à correção para comparações em todo o genoma. Consequentemente, muitos pesquisadores preferem testar apenas os SNPs candidatos derivados de uma abordagem de genoma inteiro, como estudos de ligação ou GWAS.

Estudos de Ligação

Os estudos de ligação foram o primeiro tipo de estudo de genética molecular que foi capaz de examinar todo o genoma e determinar onde no cromossoma um locus da doença pode estar. Nos estudos de ligação, pelo menos 2 membros de uma linhagem, preferencialmente três ou mais, são examinados para verificar se porções do genoma co-segregam com um distúrbio. Crítica ao vínculo é a ideia de *identidade por descendência* – ou seja, a combinação de pedaços específicos de DNA que são herdados juntamente com um distúrbio. Ao examinar a distância

GÉNÉTICA MOLECULAR

O ramo da genética que lida com a estrutura e a atividade do material genético no nível molecular.

NÚMERO VARIÁVEL DE REPETIÇÕES EM TANDEM (VNTRs)

Os VNTRs são partes do genoma em que existem segmentos de DNA que são repetidos. Esses segmentos podem variar entre indivíduos, tornando-os marcadores de variabilidade genética.

entre esses fragmentos de DNA, a probabilidade de recombinação, dada uma distância específica de marcadores um do outro, e as relações genéticas propostas entre membros de uma família, varreduras genômicas amplas podem ser realizadas em amostras relativamente pequenas, com um número menor de marcadores do que o necessário para estudos de associação genômica ampla. Uma desvantagem dos estudos de ligação é que a resolução espacial no cromossoma não é muito alta, de modo que um pico de ligação, que denotaria uma associação importante com um fenótipo, pode conter muitos genes abaixo dele. Ainda assim, a ligação tem sido uma ferramenta essencial para detectar genes candidatos para estudos futuros.

Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS)

Estudos de ligação ficaram um pouco defasados com o advento de tecnologias baseadas em chips relativamente baratas, que amostram milhares ou milhões de SNPs comuns ao mesmo tempo. O GWAS pode marcar esses SNPs comuns em todo o genoma e simultaneamente executar milhões de testes de associação com o distúrbio em estudo. Como os controles estatísticos levam em consideração múltiplas comparações em todo o genoma, são necessárias grandes amostras para obter energia suficiente para detectar associações. Mesmo com amostras grandes e controles estatísticos rigorosos, os resultados do GWAS são difíceis de replicar. Por exemplo, o TDAH infantil mostrou ter fatores genéticos aditivos responsáveis por até 70% da variação em estudos com gêmeos, mas uma metanálise recente usando mais de 1,2 milhão de SNPs e quase 10.000 indivíduos não encontrou achados genéticos (Neale et al, 2010). Dito isto, outras características altamente hereditárias, como altura, peso e diabetes, apesar de terem fenótipos mais facilmente definidos, exigem amostras ainda maiores para que se encontrem genes associados no GWAS. O fracasso em encontrar genes de grande efeito usando o GWAS é consistente com a hipótese de doença comum-variante comum, mas como variantes raras são excluídas do GWAS, esses achados não necessariamente contradizem a hipótese de variante rara. Quando *variações no número de cópias* (que são uma coleção de variantes raras catalogadas que podem ser incluídas em chips de microarranjo) são incluídas em estudos genômicos amplos, por exemplo, resultados de variantes raras surgiram para TDAH, autismo e outros transtornos.

CO-SEGREGAÇÃO

A tendência de genes intimamente ligados e marcadores genéticos a serem herdados em conjunto.

Análise de Traços Complexos de Genômica Ampla (GCTA)

Uma maneira alternativa de usar dados genômicos amplos tem sido examinar diretamente os efeitos aditivos dos genes. A análise de características complexas em todo o genoma, um método relativamente novo, coleta, essencialmente, grandes amostras e cria uma matriz de similaridade genética de correlações entre os alelos de todos os SNPs medidos entre todos os indivíduos. Usando o grau de similaridade genética medida entre indivíduos e comparando-o com a probabilidade de expressão de características, os pesquisadores podem examinar diretamente a herdabilidade de uma condição psiquiátrica infantil específica. A GCTA exige tamanhos de amostra maiores que os métodos duplos tradicionais (~3000), e uma comparação recente das estimativas de herdabilidade da GCTA com as estimativas de herdabilidade de gêmeos para transtornos na infância mostrou estimativas mais baixas na GCTA do que nos estudos com gêmeos tradicionais (Trzaskowski et al, 2013). Ainda assim, a capacidade de examinar a herdabilidade diretamente através da GCTA (ou outros métodos sendo desenvolvidos) sem a necessidade de

amostragem de gêmeos é um desenvolvimento empolgante. Os estudos de GCTA são baseados e apoiam fortemente a hipótese de doença comum-variante comum.

Epigenética

A epigenética fornece uma abordagem adicional à genética psiquiátrica. Literalmente significando “fora da genética”, a epigenética foi usada pela primeira vez para descrever alterações herdáveis no genoma que não estão relacionadas a alterações na sequência do DNA. Essas alterações podem incluir alterações na metilação do DNA (em que um grupo metil [CH₃] é colocado em uma base de citosina-guanina, alterando a função do gene) ou desacetilação de histonas (em que um grupo acetil [COCH₃] é removido dos complexos de histonas), alterando a expressão do DNA. No entanto, epigenética passou a significar qualquer alteração no genoma que não altera a estrutura do DNA, mas pode alterar a expressão do gene. Como observado acima, o exame das sequências de DNA permite descobrir variações nos alelos que podem afetar as proteínas. As proteínas, como observado acima, fazem o trabalho da célula. Assim, é provável que alterações na expressão gênica estejam associadas à função neuronal alterada, independentemente do alelo localizado no cromossoma. No entanto, um desafio para a epigenética é que, diferentemente da estrutura do gene, que é a mesma independentemente da célula que está sendo examinada, a expressão do gene muda de acordo com o tipo de célula. Assim, a expressão de um gene específico na mucosa bucal ou em um linfócito periférico pode não representar a expressão desse gene na área cerebral de interesse para um fenótipo psiquiátrico infantil. Há alguma evidência, no entanto, de que pode haver sinal suficiente no tecido periférico para permitir que a epigenética fora do cérebro seja útil para condições psiquiátricas infantis. Essa é uma área de pesquisa ativa e, apesar dessa limitação, a epigenética é um campo crescente, porque a ideia de alterar a expressão gênica em vez da estrutura do DNA oferece uma explicação tentadora de como genes e ambientes podem interagir. Para aprender mais sobre isso, assista à excelente e divertida palestra sobre *O Que É Epigenética?* por Nessa Carey.

Interação Gene x Ambiente (GxA)

Uso o termo *interação gene x ambiente* porque os efeitos genéticos não são apenas moderados pelos ambientes, mas também podem se correlacionar diretamente com eles. Por exemplo, pode haver correlações GxA pelas quais a expressão de uma característica genética específica aumenta a probabilidade de que alguém entre em um ambiente específico que, por sua vez, torna a expressão do fenótipo ainda mais provável. Essas correlações GxA são provavelmente mais comuns em famílias do que pensamos.

Há muito se sabe que os genes e o ambiente interagem entre si. De certa forma, as interações GxA são a base da seleção natural. Organismos cuja expressão genotípica lhes permita sobreviver no ambiente em que foram colocados poderão se reproduzir, transmitindo seus genes para a próxima geração. Elmer Heyne, o grande geneticista de plantas, sabia disso muito bem enquanto tentava desenvolver cepas de trigo. Ele reconheceu que o que é herdado é a maneira de reação a um determinado ambiente – com certas cepas de trigo capazes de se adaptar a ambientes úmidos e outras a ambientes áridos. É esse conceito – de que

EPIGENÉTICA

Este termo se refere a alterações hereditárias na expressão gênica que não envolvem alterações na sequência de DNA subjacente; uma mudança no fenótipo sem uma mudança no genótipo. Em outras palavras, refere-se a variações de características fenotípicas celulares e fisiológicas causadas por fatores externos ou ambientais que ativam e desativam genes e afetam a maneira como as células leem genes, em vez de variações causadas por alterações na sequência de DNA.



*Clique na figura para ouvir uma palestra muito divertida: “O que é epigenética?”, Por Nessa Carey, autora de “Junk DNA” (29:25).

um alelo em particular não é *bom* ou *ruim* ou *vantajoso* ou de *alto risco*, mas que um alelo pode ser qualquer um deles dependendo do ambiente – que é a base dos estudos de GxA.

O campo da genética psiquiátrica adotou a ideia de encontrar alelos causais específicos. Quando estes não foram facilmente descobertos, alguns pesquisadores se voltaram para o estudo do ambiente como um moderador dos efeitos de determinados alelos de risco. Como um exemplo, pesquisas de Caspi, Moffitt e seus colegas mostraram que um alelo do gene da enzima metabolizadora de neurotransmissores monoamina oxidase A (MAOA) aumenta o risco de comportamento antissocial em adultos entre indivíduos que passaram por adversidades na infância (Caspi et al, 2002). Da mesma forma, eles mostraram que um alelo do gene transportador de serotonina (5HTTLPR) aumenta o risco de depressão em adultos entre indivíduos que foram maltratados na infância (Caspi et al, 2003). Embora as meta-análises tenham questionado o tamanho dos efeitos, o conceito de interação GxA permaneceu na vanguarda da genética psiquiátrica nos últimos 10 anos. De fato, nesta fase, a velha questão de natureza *versus* criação realmente foi respondida. É quase sempre a natureza e a criação que trabalham para a expressão dos fenótipos da saúde mental infantil.

CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA CONHECIDAS COMO HERDADAS

Verificou-se que quase todas as condições psiquiátricas comuns de crianças e adolescentes ou seus constructos relacionados possuem componentes genéticos. Embora possa parecer estranho fazer uma afirmação tão absoluta, não há uma

Tabela A.13.1 A herdabilidade de condições psiquiátricas infantis comuns com base em estudos com gêmeos, famílias e adoção.

| DISTÚRBO | HERDABILIDADE | REFERÊNCIA |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Transtorno do espectro do autismo | 60-90% | Posthuma & Polderman (2013) |
| TDAH | ~70% | Posthuma & Polderman (2013) |
| Ansiedade | 20-40% | Smoller et al (2009) |
| Transtorno de conduta | 39-63% | Bornovalova et al (2010) |
| Depressão infantil | 16-43% | Rice et al (2002) |
| DMDD/irritabilidade/desregulação | 63-75% | Boomsma et al (2006) |
| Transtornos de aprendizagem | 58-65% | Willcutt et al (2010) |
| Transtorno desafiador de oposição | 21-57% | Hudziak et al (2005) |
| Transtorno obsessivo-compulsivo | 39-41% | Taylor et al (2011) |
| Síndrome de Tourette | ~77% | Mataix-Cols et al (2015) |

única condição do DSM-5 listada na seção de distúrbios da infância em que foi testada a herdabilidade que não teve um componente genético demonstrável. A relevância de constructos relacionados é ilustrada pela nova categoria do DSM-5 de transtorno disruptivo da desregulação do humor —que não foi testado em um projeto com gêmeos ou de GCTA—, mas os constructos de irritabilidade e desregulação, ambos relacionados ao constructo disruptivo da desregulação do humor, foram ambos demonstrados ser hereditários. A Tabela A.13.1 lista a herdabilidade estimada para muitas das psicopatologias comuns da infância.

As estimativas da Tabela A.13.1 são provenientes de estudos com gêmeos e famílias. Porém, devido aos avanços na análise de características complexas em todo o genoma e a outras abordagens de medição direta da herdabilidade, estas estimativas podem precisar ser revistas em breve. Em geral, quando a análise de características complexas em todo o genoma é aplicada a amostras de gêmeos, as herdabilidades tendem a ser mais baixas na GCTA do que quando se utiliza a metodologia de gêmeos. A questão em relação a se a análise de características complexas em todo o genoma subestima a herdabilidade ou se os modelos gêmeos a superestimam é uma área de pesquisa ativa.

Condições Genéticas Conhecidas de Importância Para Profissionais de Saúde Mental

Tendo em mente que muitos dos transtornos psiquiátricos comuns de crianças e adolescentes envolvem características complexas com herança poligênica, sabe-se que algumas condições genéticas apresentam sintomas psiquiátricos como parte de sua apresentação (Siegel & Smith, 2011). Essas condições podem ser apresentadas a profissionais de saúde mental da infância e adolescência para gerenciamento comportamental ou para avaliação de atrasos no desenvolvimento associados. Nesses casos, também é importante um entendimento da apresentação geral das crianças com essas condições. Alguns exemplos são fornecidos abaixo. Mais detalhes podem ser encontrados na página de [Referência de Genética do Instituto Nacional de Saúde dos EUA](#).

Síndrome de Down

Este termo descreve vários sintomas associados a três cópias (trissomia) do cromossoma 21. A trissomia 21 é frequentemente detectada durante a triagem pré-natal e tem sido associada às idades materna e paterna avançadas. A trissomia 21 ocorre em cerca de 1 em cada 1000 nascidos vivos. Na maioria dos casos, os pais têm cariótipos normais e a trissomia é considerada uma alteração *de novo*. Também pode ocorrer como uma trissomia parcial, na qual apenas uma parte do cromossoma 21 é transmitida – mais frequentemente devido à translocação Robertsoniana. O material genético adicional do cromossoma extra resulta na superexpressão de vários genes, possivelmente levando ao fenótipo cognitivo (consulte também o [Capítulo C.1](#)).

Características clínicas não psiquiátricas: A síndrome de Down apresenta características faciais distintas (fissuras palpebrais inclinadas para cima, dobras epicantais, uma ponte nasal ampla, boca pequena, língua relativamente grande), orelhas rotacionadas posteriormente, baixa estatura e sulco palmar único. Pode haver problemas cardíacos associados (por exemplo, defeito do septo ventricular), problemas gastrointestinais (como doença de Hirschsprung, atresia duodenal ou

TRANSLOCAÇÃO ROBERTSONIANA

Uma translocação robertsoniana ocorre quando uma porção de um cromossoma acrocêntrico (um cromossoma com um braço muito curto e um braço longo) é rearranjado com porções de outro cromossoma acrocêntrico. Como o cromossoma 21 é acrocêntrico, seu braço longo raramente, mas ocasionalmente, se rearranja com os cromossomas 14 ou 15, criando uma quantidade desequilibrada de material do cromossoma 21 na prole, o que leva à síndrome de Down.

doença celíaca) e outros problemas médicos não psiquiátricos.

Características clínicas psiquiátricas: A maioria dos indivíduos com trissomia 21 tem algum tipo de deficiência intelectual. Atraso no idioma é comum. Embora a capacidade de resposta social não seja necessariamente prejudicada, até 10% dos indivíduos com trissomia 21 atendem aos critérios de um distúrbio do espectro autista. Os pacientes correm um risco aumentado de muitos distúrbios psiquiátricos infantis e problemas neurológicos, incluindo TDAH, ansiedade, depressão, convulsões e, mais tarde na vida, demência.

Diagnóstico: Cariótipo.

Síndrome do X frágil

Ao contrário da Trissomia 21, que normalmente ocorre como uma mutação *de novo* nas células da linhagem germinativa de um progenitor, a síndrome do X frágil é herdada de pai para filho. Isso a torna a condição herdada mais comum que leva à deficiência intelectual, ocorrendo a uma taxa de cerca de 1 em cada 4.000 nascidos vivos do sexo masculino e 1 em cada 8.000 nascidos vivos do sexo feminino. Como observado acima, a patogênese da síndrome do X frágil envolve um número crescente de repetições de trinucleotídeos – especificamente repetições de citosina-guanina-guanina (ou CGG) no gene FMR1 no cromossoma X. Através das gerações, mais repetições se acumulam. Quando há acúmulo de mais de 200 repetições, a síndrome clínica surge. Como um cromossoma X é inativado nas células das fêmeas, elas tendem a ser menos afetadas que os machos. Esse processo de inativação do X permite que a dosagem de genes no cromossoma X entre machos e fêmeas seja essencialmente a mesma. Através de um processo epigenético, as células nas fêmeas expressam apenas um de seus dois cromossomas X. No caso de distúrbios ligados ao X, o cromossoma afetado geralmente é inativado. No entanto, este ainda pode ser transmitido aos filhos através da linhagem materna. Homens que recebem o cromossoma X afetado, no entanto, têm o gene FMR1 afetado, sem oposição de outro cromossoma X (consulte também o [Capítulo C.1](#)).

Características clínicas não psiquiátricas: As características clássicas podem levar até a puberdade para se manifestarem, mas consistem em macrocefalia, orelhas proeminentes, rosto longo e estreito e macroorquidismo (no sexo masculino). Há frequente hiperextensão das articulações, como nos dedos.

Características clínicas psiquiátricas: Os homens geralmente demonstram algum atraso no desenvolvimento – geralmente com deficiência intelectual que se correlaciona com o número de repetições CGG presentes. Atenção, comunicação e pragmática social são frequentemente prejudicadas – mesmo em mulheres levemente afetadas. As características autísticas são comuns, com cerca de 1/3 dos portadores atendendo aos critérios de um distúrbio do espectro do autismo. Outros problemas emocionais e comportamentais também ocorrem.

Diagnóstico: Teste de *hibridização in situ fluorescente* (FISH) para X frágil.

Síndrome de Williams

Ocorrendo em cerca de 1 em cada 10.000 nascidos vivos, a síndrome de Williams está relacionada a uma deleção em uma região do cromossomo 7 que afeta cerca de 30 genes envolvidos no desenvolvimento, doenças cardiovasculares

HIBRIDIZAÇÃO IN SITU FLUORESCENTE (FISH)

Uma técnica pela qual partes específicas do genoma são marcadas com um marcador fluorescente e alterações na estrutura do DNA podem ser identificadas.

e desenvolvimento do tecido conjuntivo.

Características clínicas não psiquiátricas: Crianças com síndrome de Williams têm traços faciais característicos: testa larga, boca larga com lábios carnudos, bochechas cheias e estreitamento da distância entre as têmporas. Pode haver problemas nas articulações e aumento da elasticidade da pele e das articulações. Dependendo da extensão da deleção, pode haver estenose aórtica supraaórtica do coração.

Características clínicas psiquiátricas: Geralmente, há deficiência intelectual leve a moderada, especialmente dificuldades visuais-espaciais. A memória mecânica auditiva e a linguagem podem ser poupadas. Os portadores podem ter uma personalidade hipersocial superficial, mas podem não notar sinais sociais sutis. Sintomas de TDAH são comuns, assim como transtornos de ansiedade e distúrbios do sono.

Diagnóstico: Teste de FISH ou microvarredura.

Síndrome de Prader-Willi

A síndrome de Prader-Willi é uma das duas condições associadas à deleção do cromossoma 15q11-q13. A síndrome de Prader-Willi ocorre com mais frequência quando a cópia paterna desse gene da criança é excluída e a cópia materna é inativada. De outra forma, a criança pode ter recebido duas cópias do cromossoma materno 15 (a chamada *dissomia uniparental*) ou pode ter havido alguma outra mutação *de novo* que inativa os genes. Ao todo, a síndrome de Prader-Willi ocorre em cerca de 1 em cada 15.000 nascidos vivos.

Características clínicas não psiquiátricas: As primeiras manifestações aparecem ainda quando bebê, com má alimentação, crescimento lento, atraso no desenvolvimento e hipotonia. Na infância, a hiperfagia é comum, resultando em obesidade e, posteriormente, diabetes. Existem traços faciais característicos, como testa estreita, boca triangular e olhos amendoados. Atraso no crescimento, principalmente com mãos e pés pequenos e estreitos, é comum. O desenvolvimento puberal é frequentemente atrasado e os indivíduos têm genitália subdesenvolvida.

Características clínicas psiquiátricas: Deficiência intelectual leve a moderada é comum, mas não universal. A maioria das manifestações de Prader-Willi está relacionada a comportamentos compulsivos. O mais proeminente é a hiperfagia, ou alimentação compulsiva, mas não são incomuns beliscadas na pele, cutucadas no nariz e puxadas de cabelos. As obsessões nem sempre ocorrem com as compulsões. O acúmulo e a ingestão excessiva de alimentos ocorrem com frequência, assim como a baixa tolerância à frustração quando limites são impostos à alimentação. As dificuldades de regulação das emoções podem continuar na adolescência e na idade adulta.

Diagnóstico: PCR metilação-específica.

Síndrome de Angelman

O oposto da síndrome de Prader-Willi é a síndrome de Angelman, que afeta cerca de 1 em cada 15.000 nascidos vivos. Nesse caso, há perda da cópia materna do gene UBE3A no cromossoma 15 devido a uma deleção na cópia materna do gene, sendo herdadas duas cópias do alelo paterno ou outras mutações.

PCR

PCR ou *reação em cadeia da polimerase* é uma técnica de genética molecular usada para amplificar uma região do DNA que pode ser usada em testes.

Características clínicas não psiquiátricas: Convulsões surgindo nos primeiros 2 anos de vida não são incomuns. Pode haver hipopigmentação da pele e cabelos e características faciais *grosseiras* à medida que os indivíduos envelhecem.

Características clínicas psiquiátricas: As primeiras manifestações são atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual. As crianças com síndrome de Angelman parecem felizes e tendem a rir com facilidade e frequência, às vezes associado a batidas nas mãos. Há desinibição social. O sono costuma ser ruim.

Diagnóstico: PCR metilação-específica e/ou análise de mutação específica do UBE3A.

Síndrome de Rett

Resultante de uma mutação no gene MECP2, a síndrome de Rett ocorre quase exclusivamente em meninas a uma frequência de cerca de 1 em cada 8.500 nascidos vivos. O gene MECP2 fica no locus Xq28 e é dominante ligado ao X. A maioria dos homens com a mutação morre na gravidez ou quando bebês.

Características clínicas não psiquiátricas: Classicamente, essa síndrome é caracterizada por um desenvolvimento inicial levemente atrasado ou típico nos primeiros 6 a 18 meses, seguido por um atraso profundo no desenvolvimento, traços autísticos e perda característica de movimentos intencionais da mão. Esses movimentos das mãos são substituídos por movimentos de torcer, lavar ou bater palmas. Infelizmente, há uma eventual perda da maioria das funções motoras. Convulsões são muito comuns.

Características clínicas psiquiátricas: As primeiras manifestações são o atraso no desenvolvimento, que começa em torno de 6 a 18 meses, o que frequentemente resulta em pouca ou nenhuma linguagem. Juntamente com os movimentos das mãos, podem estar presentes dificuldades para dormir, assim como irritabilidade e comportamentos autistas.

Diagnóstico: Sequenciamento do gene MECP2.

Síndrome de deleção 22q11.2

A deleção 22q11.2 ocorre com relativa frequência—proporções estimadas em 1 em cada 4.000 pessoas—o que pode ser subestimado devido à variabilidade na apresentação da síndrome. A perda do gene TBX1 nessa região pode ser responsável por muitas das características não psiquiátricas, enquanto a perda do gene COMT, que codifica uma proteína envolvida no metabolismo da catecolamina, pode ser responsável pelos sintomas psiquiátricos.

Características clínicas não psiquiátricas: Estas são altamente variáveis, incluindo fissura labial e palatina, outros defeitos estruturais da linha média, defeitos do septo ventricular, timo pequeno ou ausente, baixos níveis de cálcio e a *síndrome da face da anomalia conotruncal*, consistindo em hipertelorismo, pequenas fissuras palpebrais inclinadas para cima, pálpebras proeminentes, uma ponte nasal baixa e uma boca pequena.

Características clínicas psiquiátricas: Estas são altamente variáveis. Pode haver deficiência intelectual limítrofe ou leve. Problemas de atenção, ansiedade ou retraimento social podem estar presentes em uma idade jovem. Muitas crianças atendem aos critérios para um transtorno do espectro autista. Os transtornos



[Clique na figura para ouvir Robert Plomin, do Instituto de Psiquiatria \(King's College, Londres\), discutindo algumas das questões sociais trazidas pela genética comportamental \(45:15\)](#)

psicóticos são super-representados nessas crianças.

Diagnóstico: Teste de FISH para deleção 22q11.

Outros

Existem outras síndromes das quais é preciso estar ciente também. Entre outras, estas incluem a *síndrome de Turner* – um único cromossoma X sem X ou Y emparelhado, responsável por baixa estatura e possivelmente deficiência intelectual; A *síndrome de Smith-Magenis* – associada à perda do gene RAI1 no cromossoma 17 e está ligada a distúrbios do sono, baixa estatura, ataques de raiva, auto-abraços, lambe os dedos e autolesão; *deleção ou duplicação de 16p11*, que pode predispor a autismo, epilepsia, esquizofrenia e deficiência intelectual;

QUANDO O TESTE GENÉTICO É APROPRIADO?

Uma pergunta frequente é: “Sabendo o que sabemos agora sobre genética psiquiátrica, há uma função para os testes genéticos para os distúrbios comuns?” Em geral, para a maioria das condições psiquiátricas comuns em crianças, não há função para testes genéticos atualmente. Apesar da proliferação de empresas com fins lucrativos que testam amostras de bochecha ou amostras salivares e fornecem resultados de genotipagem, a ciência da previsão de marcadores genéticos comuns ainda não é útil para os profissionais de saúde mental. De fato, parece absurdo pagar taxas elevadas por informações sobre marcadores genéticos inespecíficos que podem aumentar ou diminuir o risco em 1%. É especialmente desnecessário pagar essas taxas quando informações muito melhores podem ser obtidas da avaliação clínica de base empírica de pacientes e da documentação de seu histórico familiar. O teste genético é, no entanto, indicado quando existem duas ou mais das seguintes condições:

- Envolvimento de sistema congênito múltiplo (por exemplo, cardíaco, pulmonar, gastrointestinal)
- Presença de deficiência intelectual
- Presença de aspectos faciais incomuns ou anormais
- Múltiplos indivíduos afetados em uma família.

Em geral, não há importância no teste genético para a maioria das condições psiquiátricas comuns da criança.

Foi previamente recomendado que a cariotipagem do paciente e talvez o teste de FISH fossem feitos nessas situações (Tsuang et al, 2000). No entanto, depois que essas recomendações foram feitas e muitas outras diretrizes foram publicadas, houve avanços significativos nas tecnologias genéticas. Neste ponto, para deficiência intelectual, distúrbios do espectro autista ou envolvimento congênito múltiplo, a recomendação é começar com um ensaio cromossômico de microvarreduras ao invés de um cariótipo padrão ou de alta resolução (Miller et al, 2010). Se uma anormalidade for detectada, ela deve ser seguida de confirmação e os pais devem ser testados. Se não houver anormalidades cromossômicas nas microvarreduras, mas os achados clínicos sugerirem um distúrbio genético, podem ser realizados testes mais específicos (por exemplo, testes de gene único, FISH para X frágil ou estudos de metilação). No entanto, mesmo as tecnologias de microvarreduras podem em breve ser substituídas pelas tecnologias de *sequenciamento de DNA de*

Em geral, atualmente não há função para o teste genético para a maioria das condições psiquiátricas comuns da criança.

nova geração, que literalmente mapeiam todos os pares de bases no genoma (ou no exoma) de um indivíduo.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM SERVIÇOS DE SAÚDE MENTAL

Uma conscientização das contribuições genéticas para sintomas psiquiátricos pode ter implicações importantes para o diagnóstico e o atendimento do paciente (Finn & Smoller, 2006). Quando o aconselhamento genético se torna relevante, os seguintes pontos devem ser considerados: Primeiro, o aconselhamento começa com um diagnóstico preciso. Um histórico cuidadoso e um exame físico das características clínicas de condições conhecidas podem apontar para um diagnóstico específico, que pode ser usado para educar as famílias antes do aconselhamento genético. A educação de indivíduos e famílias, seja sobre conceitos genéticos em geral ou especificamente sobre uma síndrome genética, começa com o profissional de saúde mental ou o médico de cuidados primários. O médico de cuidados primários deve ser consultado para que todos os testes e aconselhamentos sejam definidos. Em seguida, uma consulta genética pode ser oferecida antes da solicitação do teste. O clínico responsável deve informar a família que é provável que a eficiência desse tipo de avaliação, especialmente em casos de autismo e atraso no desenvolvimento, seja baixa. Depois disso, a avaliação deve ser escalonada, no sentido de que os testes de maior eficiência devem ser considerados primeiro.

O aconselhamento genético deve ser fornecido como parte da consulta genética clínica e incluiria a confirmação do diagnóstico, a obtenção de um histórico familiar, a avaliação da capacidade intelectual e emocional dos membros da família, a avaliação dos encargos e benefícios dos testes e a formulação de um planejamento escalonado (Schaefer & Mendelsohn, 2013; Finn & Smoller, 2006). Riscos de recorrência (isto é, a probabilidade de outra prole ter o mesmo distúrbio) devem ser discutidos. O aconselhamento não-diretivo deve ser disponibilizado para facilitar a tomada de decisões sobre as opções para lidar com a recorrência. O aconselhamento genético pode ser útil para quem o solicita, mas há muito pouca evidência empírica sobre quem deve receber esse aconselhamento, quando deve recebê-lo e quem deve fornecê-lo. Existe uma clara necessidade de pesquisa sistemática nessa área com descobertas sugestivas que apoiem a exigência de um aumento da base de conhecimento sobre testes genéticos (Finn & Smoller, 2006)

CONCLUSÃO

Descrevemos o estado da genética psiquiátrica para profissionais de saúde mental da infância e adolescência. O conceito central é que traços hereditários passados de pai para filho interagem com o ambiente da criança para moldar a psicopatologia do desenvolvimento. Embora as condições mais comuns de saúde mental da infância e adolescência sejam provavelmente poligênicas e *causadas* pelos efeitos aditivos de múltiplos genes que aumentam risco, variantes raras e efeitos de gene único estão associados a certas condições. Muitos desses distúrbios de gene único (ou região cromossômica única) estão listados acima, juntamente com suas características clínicas psiquiátricas e não psiquiátricas. Os ambientes podem

MAPEAMENTO DO EXOMA

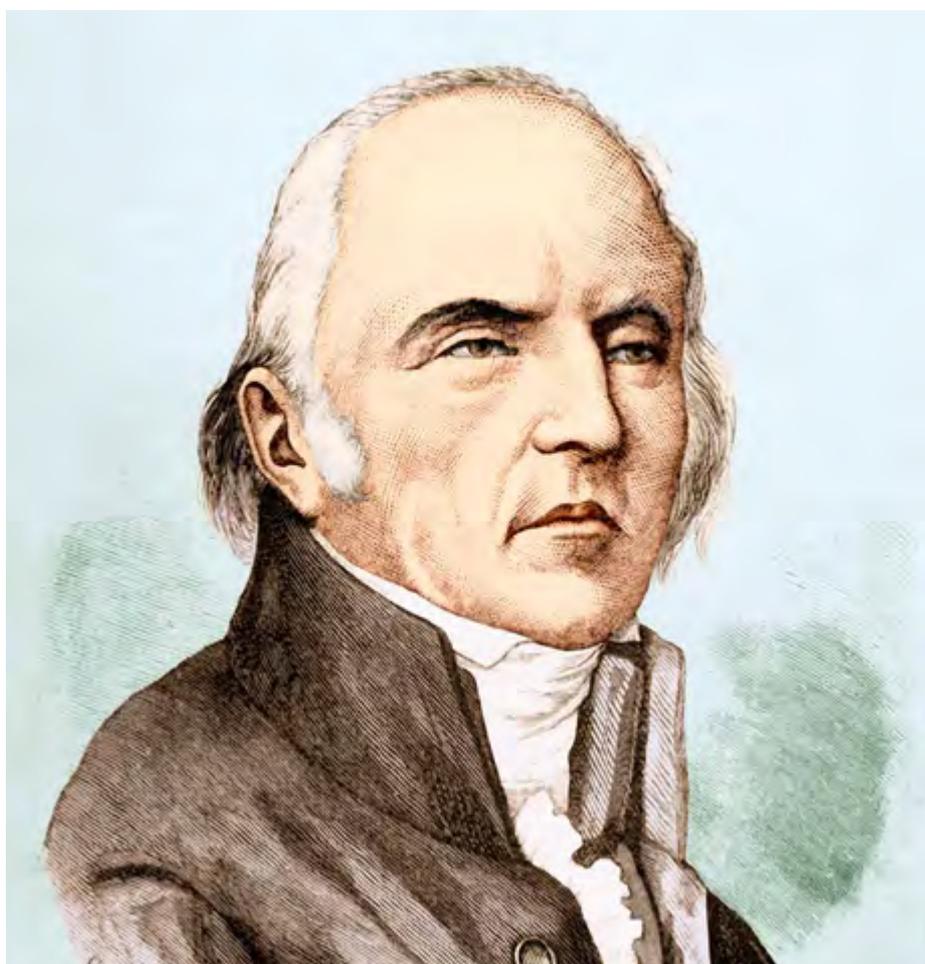
Esse processo mapearia a parte do DNA que contém as sequências que permanecem no RNA maduro após um processo chamado *splicing* remover partes do RNA chamadas *introns*. Acredita-se que os exomas estejam provavelmente relacionados às regiões codificadoras de proteínas.

Devido à sua crescente importância, os profissionais de saúde mental da infância e adolescência precisam estar cada vez mais conscientes das questões genéticas para entender a relevância dos resultados da pesquisa, para poder explicar esses conceitos aos pacientes e suas famílias e, ocasionalmente, encaminhá-los para aconselhamento genético. As mudanças na tecnologia genética, na ciência e nas recomendações estão ocorrendo rapidamente, o que acelerará ainda mais à medida que as novas tecnologias se tornam mais baratas e comuns.

operar nos genes desativando-os e ativando-os através de processos epigenéticos. Os profissionais de saúde mental da infância e adolescência podem precisar explicar esses conceitos para os pacientes e suas famílias e, ocasionalmente, podem precisar encaminhá-los para aconselhamento genético. As mudanças na tecnologia genética, na ciência e nas recomendações estão ocorrendo rapidamente, o que pode acelerar ainda mais à medida que as tecnologias de *sequenciamento de nova geração* se tornam mais baratas e comuns.

- Você tem perguntas?
- Comentários?

Clique aqui para acessar a página do livro no Facebook e compartilhar suas opiniões sobre o capítulo com outros leitores, fazer perguntas aos autores ou ao editor e fazer comentários.



Jean-Baptiste Lamarck (1774-1829), um biólogo francês, desenvolveu uma teoria da evolução que incluía a ideia de que traços podem ser adquiridos e depois transmitidos à prole. Durante sua vida, as ideias de Lamarck não receberam muito apoio e atenção científica, mas despertaram mais interesse recentemente. Formas de herança “leve” ou epigenética dentro de organismos têm sido consideradas neo-Lamarckianas por natureza.

“Lamarck está longe de morrer ... A herança das características adquiridas é uma daquelas ideias que mantêm o fascínio eterno. Parece tão certo. Se ao menos a herança fosse lamarckiana, a evolução seria ordenada e eficiente”

(Hull DL (1984). Lamarck entre os anglos. Introdução à filosofia zoológica de Lamarck. Universidade de Chicago).

REFERÊNCIAS

- Alsobrook JP, Grigorenko E, Pauls DL (2002). Influências genéticas nas condições psiquiátricas da criança. In: Lewis M (ed) *Psiquiatria da infância e adolescência/ Psiquiatria da criança e do Adolescente: Um Livro Abrangente 3ª ed.* Filadélfia, PA: Lippincott Williams e Wilkins Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L (2002). Estudos clássicos de gêmeos e além. *Revisão da Genética da Natureza*, 3:872- 882
- Boomsma DI, Rebollo I, Derks EM et al (2006). Estabilidade longitudinal do fenótipo do transtorno bipolar juvenil CBCL: um estudo em gêmeos holandeses. *Psiquiatria Biologica*, 60: 912-920
- Bornovalova MA, Hicks BM, Iacono WG et al (2010). Transmissão familiar e herdabilidade de transtornos disruptivos na infância. *Jornal/Revista americana de Psiquiatria*, 167: 1066-1074
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al (2002). Papel do genótipo no ciclo de violência em crianças maltratadas. *Science*, 297: 851-854
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003). Influência do estresse da vida na depressão: moderação por um polimorfismo no gene 5-HTT. *Science*, 301: 386-389
- Constantino JN, Zhang Y, Frazier T et al (2010). Recorrência de irmãos e epidemiologia genética do autismo. *Revista americana de Psiquiatria*, 167: 1349-1356
- Ehli EA, Abdellaoui A, Hu YS et al (2012). CNVs de novo e herdadas em pares gêmeos MZ selecionados para discordância e concordância em problemas de atenção. *Revista Europeia de Genética Humana*, 20: 1037-1043
- Finn CT, Smoller JW (2006). Aconselhamento genético em psiquiatria. *Revista de Harvard de Psiquiatria*, 14: 109-121
- Hoffman EJ, MW MW (2010). Progresso em citogenética: implicações para a psicopatologia infantil. *Jornal da Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente/ Psiquiatria da Infância e adolescência*, 49: 736-751
- Hudziak JJ, Derks EM, Althoff RR et al (2005). As contribuições genéticas e ambientais ao comportamento desafiador e de oposição: estudo de gêmeos com vários informantes. *Jornal da Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente/ Psiquiatria da Infância e adolescência*, 44: 907-914.
- Hudziak JJ, Van Beijsterveldt CE, Althoff RR et al (2004). Contribuições genéticas e ambientais para a Escala Obsessivo-Compulsiva da Lista de Verificação de Comportamento Infantil: um estudo intercultural entre gêmeos. *Arquivos de Psiquiatria Geral*, 61: 608-616
- Mataix-Cols D, Isomura K, Perez-Vigil A et al (2015). Riscos familiares da síndrome de Tourette e transtornos crônicos de tiques. *Um estudo de coorte de base populacional/comunitária.* *JAMA Psychiatry*, 72: 787-793
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al (2010). Declaração de consenso: O microarray/ microvarredura cromossômica é um teste de diagnóstico clínico mais rápido para indivíduos com deficiências de desenvolvimento ou anomalias congênitas. *Jornal Americano de Genética Humana*, 86: 749-764
- Neale BM, Medland SE, Ripke S et al (2010). Meta-análise de estudos de associação genômica-ampla de transtorno de déficit de atenção / hiperatividade. *Jornal da Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente/ Psiquiatria da Infância e adolescência*, 49: 884-897
- Posthuma D, Polderman TJ (2013). O que aprendemos dos recentes estudos com gêmeos sobre a etiologia dos distúrbios do desenvolvimento neurológico? *Opinião atual em Neurologia*, 26: 111-121
- Arroz F, Harold G, Thapar A (2002). A etiologia genética da depressão infantil: uma revisão. *Jornal de Psicologia Infantil e Psiquiatria*, 43: 65-79
- Rijsdijk FV, Sham PC (2002). Abordagens analíticas para base de dados de gêmeos usando modelos de equações estruturais. *Breve Bioinformática*, 3: 119-133
- Rutter M, Moffitt TE, Caspi A (2006). Interação gene-ambiente e psicopatologia: Variedades múltiplas, mas efeitos reais. *Jornal de Psiquiatria e Psicologia Infantil*, 47: 226-261.
- Schaefer GB, Mendelsohn NJ (2013). Avaliação da genética clínica na identificação da etiologia dos distúrbios do espectro autista: revisão das diretrizes de 2013. *Genética Médica*, 15: 399-407
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al (2007). Forte associação de mutações numéricas de cópia de novo com autismo. *Science*, 316: 445-449
- Siegel MS, Smith W. E (2011). Características psiquiátricas em crianças com síndromes genéticas: Em direção a fenótipos funcionais. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*, 58: 833-864
- Smoller JW, Block SR, Young MM (2009). Genética dos transtornos de ansiedade: a complexa estrada do DSM para o DNA. *Depressão e Ansiedade*, 26: 965-975
- Taylor S, Asmundson GJ, Jang KL (2011). Etiologia dos sintomas obsessivos-compulsivos e traços de personalidade obsessivos compulsivos: genes comuns, principalmente ambientes diferentes. *Depressão e Ansiedade*, 28: 863-869

- Trzaskowski M, Dale PS, Plomin R (2013). A análise de DNA não foi influenciada por problemas de comportamento na infância. *Jornal da Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente/ Psiquiatria da Infância e adolescência*, 52: 1048-1056
- Tsuang D, Faraone SV, Tsuang MT (2000). Aconselhamento genético psiquiátrico Em: Bloom FE, Kupfer DJE (eds) *Psicofarmacologia – Progresso da 4ª Geração*. Nova York, NY: Raven Press
- Willcutt EG, Pennington BF, Duncan L et al (2010). Compreendendo as etiologias complexas dos distúrbios do desenvolvimento: abordagens genéticas comportamentais e moleculares. *Jornal de Pediatria do Desenvolvimento e do Comportamento*, 31: 533-544

Apêndice A.13.1

EXERCÍCIOS DE AUTOAPRENDIZAGEM E AUTOAVALIAÇÃO

MCQ A.13.1 *A maioria dos transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes é:*

- A. Não herdada
- B. Herdada seguindo um modelo mendeliano
- C. Herdada de um único gene
- D. Herdada, mas envolve múltiplos genes
- E. Causada por mutações de novo

MCQ A.13.2 *Uma fita de DNA em um cromossoma é chamada:*

- A. Cromatídeo
- B. Alelo
- C. Centrômero
- D. Nucleotídeo
- E. Base

MCQ A.13.3 *Um gene localizado no braço curto do cromossoma 7, região 3, banda 1, sub-banda 2 seria identificada como:*

- A. 7q31.2
- B. 3p71.2
- C. 2p31.7
- D. 7p31.2
- E. 1q2.3.7

MCQ A.13.4 *O número e a aparência dos cromossomas no núcleo de uma célula são chamados:*

- A. Fenótipo
- B. Alelos
- C. Genoma
- D. Exoma
- E. Cariótipo

MCQ A.13.5 *A herdabilidade é estabelecida através de:*

- A. Estudos com famílias
- B. Estudos com gêmeos e sobre adoção
- C. Estudos de Gene-Candidato
- D. Estudos de ligação
- E. Estudos de associação genômica ampla

MCQ A.13.6 *Co-segregação é:*

- A. O efeito aditivo de genes danificados
- B. Quando segmentos de DNA são repetidos
- C. O efeito de influências ambientais na expressão gênica
- D. A tendência de genes intimamente ligados serem juntamente herdados
- E. A tendência de um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) encontrar uma correspondência

MCQ A.13.7 *A síndrome do X frágil é causada por:*

- A. Trissomia do cromossoma X
- B. Deleção do cromossoma 15
- C. Deleção em uma região do cromossoma 7
- D. Cromossoma X único sem X ou Y emparelhado
- E. Número anormal de trinucleotídeos repetidos no cromossoma X

MCQ A.13.8 O teste genético:

- A. É aconselhável no caso de crianças com TDAH
- B. Ajuda a escolher o tratamento certo para uma criança específica
- C. Não é aconselhável para a maioria das condições psiquiátricas infantis comuns
- D. Na maioria dos casos, aliviará a ansiedade dos pais
- E. Está facilmente disponível na maioria dos países atualmente

MCQ A.13.9 A síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Angelman ambas têm em comum o fato de que:

- A. Afetam principalmente as mulheres
- B. Envolvem a deleção de seções do cromossoma 15
- C. Envolvem a acumulação de alimentos
- D. Envolvem mudanças no cromossoma X.
- E. São prontamente detectadas por análise de cariótipo

MCQ A.13.10 A hipótese de variante rara-doença comum sugere que:

- A. Os transtornos psiquiátricos comuns estão associados a um acúmulo de mutações raras
- B. Os transtornos psiquiátricos comuns são causados pela adição de múltiplos alelos de risco comum
- C. É raro que doenças comuns tenham uma etiologia genética
- D. Genes e ambientes interagem através de mecanismos epigenéticos
- E. Estudos de associação ampla do genoma são necessários para determinar a etiologia genética

MCQ A.13.11 O dogma central da biologia afirma que:

- A. Todos os seres vivos são feitos de células
- B. O DNA está contido apenas no núcleo das células.
- C. RNA -> DNA -> proteína
- D. DNA -> RNA -> proteína
- E. O DNA é uma dupla hélice

MCQ A.13.12 Epigenética refere-se a:

- A. Alterações extracelulares no organismo
- B. Evolução devido à seleção natural
- C. Alterações na ligação às proteínas do RNA
- D. Alterações hereditárias que não envolvem alterações na sequência de DNA
- E. O campo de estudo que engloba genética

RESPOSTAS

MCQ A.13.1 Resposta: D

MCQ A.13.2 Resposta: A

MCQ A.13.3 Resposta: D

MCQ A.13.4 Resposta: E

MCQ A.13.5 Resposta: B

MCQ A.13.6 Resposta: D

MCQ A.13.7 Resposta: E

MCQ A.13.8 Resposta: C

MCQ A.13.9 Resposta: B

MCQ A.13.10 Resposta: A

MCQ A.13.11 Resposta: D

MCQ A.13.12 Resposta: D