

# Transtorno bipolar: fatores genéticos e ambientais

Franciellen Gonçalves Carneiro\*, Maria Tereza Soratto, M.Sc.\*\*

\*Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma/SC,

\*\*Professora do Curso de Biomedicina da UNESC

## Resumo

O presente artigo tem por objetivo auxiliar a desvendar como ocorre o manifesto do transtorno bipolar (TB), analisando os fatores genéticos e ambientais, identificando como eles podem ocorrer e qual fator acarreta o surgimento do TB. Especificando quais estudos foram feitos e o que os pesquisadores descobriram e concluíram sobre as causas do transtorno bipolar de humor. O TB tem difícil diagnóstico. Os fatores ambientais são aqueles que podem acarretar o distúrbio, mas, na maioria das vezes, a pessoa possui genes causadores do TB. Estudos realizados com famílias sugerem que o TB tenha uma base genética. Essa hipótese tornou-se evidente após estudos de adoção e gêmeos. O TB é uma doença poligênica, em que vários genes atuam de forma errada, tornando difícil o seu diagnóstico. Entretanto, sabendo-se a causa específica do transtorno, é evidente que isso irá auxiliar na escolha mais adequada do método de tratamento, tornando maiores as chances de melhora do paciente.

**Palavras-chave:** transtorno bipolar, transtornos do humor, genética.

## Abstract

### *Bipolar disorder: genetic and environmental factors*

This article aims at helping to unravel how the manifestations of bipolar disorder (BD) occurs, analyzing the genetic and environmental factors, identifying how they can occur and which factors cause BD. Specifying which studies were conducted and what researchers found and concluded about the causes of bipolar mood disorder. BD is difficult to diagnose. Environmental factors are those that can lead to develop it, but in most case the person has genes that cause BD. Results of studies of families suggest that bipolar disorder has a genetic basis. This hypothesis became more evident after adoption and twin studies. BD is a polygenic disease, and multiple genes act wrongly, making difficult the diagnosis. Nevertheless, if the specific cause of the disorder is known, it is clear that this will assist in choosing the most appropriate treatment method, making the chances of improvement of the patient more effective.

**Key-words:** bipolar disorder, mood disorders, genetic.

Recebido em 9 de março de 2015; aceito em 30 de outubro de 2015.

**Endereço para correspondência:** Franciellen Gonçalves Carneiro, Rua Imigrante Zanette, 398, 88805-140 Criciúma SC, E-mail: franciellen\_gc@hotmail.com, guiga@unesc.net.

## Resumen

### *Trastorno bipolar: factores genéticos y ambientales*

Este artículo tiene como objetivo ayudar a desvelar cómo ocurren las manifestaciones del trastorno bipolar (TB), analizando los factores genéticos y ambientales, identificando como pueden ocurrir y determinar qué factor provoca la aparición del TB. Especificando qué estudios se realizaron, lo que investigadores descubrieron y concluyeron sobre las causas del trastorno bipolar del humor. El TB es difícil de diagnosticar. Factores ambientales son aquellos que pueden provocar la aparición del trastorno, pero, en muchos casos, la persona tiene genes que causan el TB, o sea, puede existir predisposición genética. Resultados de estudios de familias sugieren que el TB tiene una base genética. Esa hipótesis se tornó más evidente después de la realización de estudios de adopción y gemelos. El TB es una enfermedad poligénica, en que múltiples genes actúan erróneamente, haciendo difícil el diagnóstico. Sin embargo, conociendo la causa específica del trastorno, está claro que eso ayudará a elegir el método de tratamiento más adecuado, haciendo más eficaces las posibilidades de mejoría para el paciente.

**Palabras-clave:** trastorno bipolar, trastornos del humor, genética.

## Introdução

O transtorno bipolar (TB) se caracteriza por alterações do humor, com recorrência de episódios depressivos e maníacos ao longo da vida [1] sendo uma condição psiquiátrica relativamente frequente [2]. É uma doença com potencial para devastar indivíduos e suas famílias [3].

É uma patologia incurável, recorrente e crônica, e inúmeros fatores da vida relacionados ao estresse demonstram influenciar o curso da doença. Devido a estes fatores, a doença está associada com grave disfunção familiar, social e ocupacional que afeta igualmente homens e mulheres em todo o mundo [4]. Caracteriza-se por episódios de alteração do humor de difícil controle – depressão ou mania (bipolar I) ou depressão e hipomania (bipolar II). Os sintomas podem aparecer em qualquer idade, porém é mais comum o surgimento entre o início da segunda e meio da terceira década de vida [2].

Os resultados de estudos de famílias sugerem que o transtorno bipolar tenha uma base genética, ou seja, suas razões principais estão relacionadas ao DNA da pessoa que possui o transtorno. Sendo assim, é uma doença com importante fator genético, cuja herança se caracteriza por mecanismos complexos de transmissão envolvendo múltiplos genes que estão sob influência de inúmeros fatores ambientais [1]. Além de apresentar heterogeneidade e interação entre fatores genéticos e não genéticos. Já implicaram os cromossomos 4, 12, 18 e 21, entre outros, na busca por genes de suscetibilidade. Já os fatores ambientais são aqueles que acarretam o distúrbio no indivíduo em que na maioria das vezes possui genes

causadores do transtorno. Tanto o seu tratamento quanto o seu diagnósticos são considerados difíceis [3]. A compreensão do transtorno bipolar tem sido focada, principalmente, nos aspectos genéticos e biológicos [5].

O estudo da genética psiquiátrica no transtorno bipolar pode melhorar o entendimento da etiologia e fisiopatologia desse transtorno e auxiliar em estratégias de prevenção e tratamento. O transtorno bipolar apresenta característica quantitativa, sendo uma gravidade gradual de sintomas e não um fenótipo dicotômico com a simples presença ou ausência do transtorno [3].

A hipótese de que o transtorno bipolar é causado por razões genéticas foi reforçada em estudos de adoção e de gêmeos [2], em que se compara a concordância para a doença entre gêmeos mono-zigóticos (MZ) à concordância observada entre gêmeos dizigóticos (DZ). Esse tipo de estudo parte da premissa de que gêmeos MZ e DZ sofrem influência ambiental semelhante, contudo os MZ são geneticamente idênticos, enquanto os DZ compartilham apenas a metade de sua carga genética (50% dos genes em comum). Desse modo, em doenças determinadas pelo ambiente a concordância entre MZ e DZ seria próxima, ao passo que em doenças genéticas a concordância nos MZ seria significativamente maior que nos DZ e tenderia a se aproximar de 100%. A maioria dos estudos realizados com gêmeos, até o momento, permite estimar a herdabilidade no transtorno afetivo bipolar de aproximadamente 70% a 80% [6].

Seria mais fácil identificá-la e tratá-la se a doença obtivesse como causa poucos genes como

causadores do transtorno. Mas a bipolaridade é uma doença poligênica, em que vários genes atuam de forma errada [7].

O tempo existente entre as primeiras manifestações sintomáticas, o diagnóstico e o tratamento adequado continua muito longo. A necessidade de reduzir o longo intervalo entre o aparecimento de sintomas e o início do tratamento apropriado é algo que merece atenção urgente, especialmente considerando a promessa de que tratamentos que estão atualmente disponíveis podem ser neuroprotetores [3]. Os avanços na farmacogenética e na farmacodinâmica nos aproximam cada vez mais de um tratamento personalizado com uma diminuição de dosagens medicamentosas e de efeitos colaterais [3].

Dessa forma tem-se como objetivo o esclarecimento dos fatores causadores do transtorno bipolar de humor e como lidar com o diagnóstico através da causa específica e tentar desvendar métodos que acelerem o diagnóstico para que o início do tratamento não seja demorado. O artigo atende a questão de esclarecer qual razão específica é a que ocasionou o transtorno bipolar de humor. Dessa forma, ajudando no processo de tratamento, pois sabendo a raiz do transtorno, será mais eficaz o método do tratamento aplicado no paciente. A demora no diagnóstico e no tratamento pode acarretar a piora do paciente, além de permitir a vulnerabilidade do mesmo aos sintomas durante esse período. É preciso conhecer qual razão acarretou o transtorno, isso fará com que a descoberta da doença seja mais rápida.

## Material e métodos

O presente projeto foi fundamentado através de pesquisas bibliográficas de artigos científicos no portal da Scielo e através do livro “Transtorno Bipolar - teoria e clínica” dos autores organizadores Flávio Kapczinski e João Quevedo.

Para a localização dos artigos publicados na base de dados da Scielo utilizaram-se os seguintes critérios de seleção: palavras-chaves: transtorno bipolar, genes, psicopatologia; língua portuguesa; ano: 2004 a 2014.

## Resultados e discussão

Para a realização do presente projeto foram lidos dezenove artigos científicos dos quais apenas oito foram selecionados para a fundamentação teórica do projeto; além do livro “Transtorno Bi-

polar - teoria e clínica”. Tais artigos especificaram o assunto detalhadamente desde o que é o transtorno bipolar até os genes causadores do transtorno por razões genéticas e quais razões ambientais podem provocar o transtorno em um indivíduo que não possui os genes causadores.

Os estudos de famílias além de sugerirem a presença de um componente genético para o TB, também indicam a possibilidade de outras condições psiquiátricas fazerem parte de um mesmo espectro fenotípico. Em outras palavras, essas condições podem ser todas manifestações diversas de uma mesma predisposição genética. A depressão unipolar é encontrada mais frequentemente entre parentes com TB do que em parentes de controles psiquiatricamente saudáveis [2]. Na prática clínica, observa-se que o transtorno bipolar geralmente ocorre em famílias que compreende em sua genética um modo de herança complexo, não seguindo o clássico padrão de herança mendeliana, mas provavelmente uma herança multifatorial poligênica [3].

Desde 1969 diversos grupos sugeriram que o transtorno bipolar tivesse uma herança dominante ligada ao cromossomo X. Essa proposta foi gerada, devido a uma ausência relativa de transmissão pai e filho. Resultados mais recentes sugerem que a região cromossômica Xq26 seja a portadora do suposto locus do TB. No entanto, é improvável que a transmissão pelo cromossomo X ocorra em todas as famílias com TB, ou mesmo em proporção significativa delas [2].

Os genes candidatos são genes que de acordo com conhecimento prévio, estariam possivelmente relacionados ao aumento de suscetibilidade para transtorno bipolar. Exemplos incluem os genes da tirosina hidroxilase, do transportador de serotonina, diversos genes receptores ou genes envolvidos na regulação da transdução de sinal. Os estudos com genes candidatos mostraram uma fraca associação entre o transtorno bipolar e diversos loci envolvidos nos sintomas. Normalmente os genes escolhidos são aqueles que apresentam fundamento neurobiológico relevante na fisiopatologia do transtorno, ou associado ao efeito farmacológico de drogas eficazes no seu tratamento [3].

O transtorno bipolar é uma doença que parece estar relacionada diretamente com disfunções em diferentes mecanismos adaptativos a estresse em células neurais, gerando perda na capacidade celular de induzir neuroplasticidade e neurotrofismo, facilitando assim o surgimento da doença [8].

Algumas famílias podem ser afetadas com um único gene que confere suscetibilidade; contudo, a maioria dos indivíduos com transtorno bipolar apresenta um transtorno com transmissão genética mais complexa, com a interação de múltiplos genes de vulnerabilidade e ambiente [3].

O transtorno bipolar de humor é uma das condições psiquiátricas na qual a identificação de genes parece ser mais provável. Ao mesmo tempo, os pesquisadores concordam que algumas melhorias metodológicas são necessárias para que tal objetivo seja atingido. Um dos pontos essenciais é definir adequadamente o fenótipo. Um fenótipo mais próximo à condição genética da doença seria mais adequado para a análise genética [2]. O transtorno bipolar possui um padrão de transmissão de herança não-mendeliana devido ao seu fenótipo contínuo de apresentação [3].

Os estudos de ligação são realizados com um número grande de indivíduos e partem do pressuposto que um gene único é apropriado para transtornos mendelianos, contudo, aplicados com padrões de transmissão complexa, tornando-se assim uma abordagem problemática [3].

Os temperamentos são uma expressão genética. Da mesma forma como cor de cabelo e altura, assim também é a vulnerabilidade para certos tipos de doenças. O tipo de temperamento é o alicerce para o humor, e por consequência para as doenças do humor. O temperamento é herdado geneticamente e regulado biologicamente, podendo ser observado desde os primeiros anos de vida [9].

O transtorno bipolar de humor está relacionado com o surgimento de diversas alterações bioquímicas e moleculares em sistemas de neurotransmissão e vias de segundos-mensageiros geradores de sinais intracelulares. Essas modificações em neurônios parecem estar associadas com o surgimento de sintomas maníacos e depressivos [8].

Através de estudos podem ser descritas alterações neuroquímicas no transtorno bipolar de humor, por meio da avaliação de diversos hormônios, neurotransmissores e seus metabólitos, mas os avanços descritos no estudo da neurobiologia do transtorno bipolar de humor devem ser interpretados com cautela e sem generalizações [8].

Alterações na estrutura cerebral também têm sido descritas no transtorno bipolar, por meio de estudos de neuroimagem. Foram avaliadas regiões cerebrais específicas de pacientes com o transtorno e verificou-se diminuição do volume temporal em

bipolares masculinos, redução significativa apenas no córtex temporal esquerdo e aumento significativo do giro temporal superior anterior [4]. Através da comparação entre tecido cerebral de portadores de transtorno bipolar, foram revelados de modo consistente alterações nos níveis de vários mensageiros intracelulares [1].

Com relação ao fator ambiental, primeiramente é preciso investigar se não há um componente genético ou hereditário. Estudos psicossociais apontam para fatores ambientais de relevância no desencadeamento do Transtorno Bipolar [1]. Pesquisas realizadas afirmam que o risco de parentes em primeiro grau de indivíduos não afetados é de quase 1% e quando comparado ao grupo de familiares de indivíduos de parentes em primeiro grau portadores de transtorno bipolar, observa-se que o risco para doença bipolar nesses parentes está aumentado cerca de sete vezes [6].

O transtorno bipolar ocasionado por razões ambientais ocorreu para indivíduos com condição socioeconômica desfavorável, como desemprego ou baixa renda, e estado civil solteiro. Mulheres também apresentam risco aumentado nos três primeiros meses do pós-parto de modo consistente. A avaliação para o restante dos fatores, não mostrou associação com ocorrência do transtorno bipolar, são eles os fatores: demográficos, complicações ao nascimento ou complicações na gestação, antecedentes pessoais, fatores sociais, antecedentes familiares e histórico médico [1].

Os fatores ambientais também estão envolvidos ao padrão de relacionamento familiar. Por essa razão, foram realizados estudos com gêmeos monozigóticos, como já foi dito anteriormente. Os gêmeos monozigóticos em comparação com os gêmeos dizigóticos, apresentam maior concordância com o transtorno bipolar. Além disso, o transtorno bipolar é mais comum em pais biológicos de crianças bipolares em comparação com pais de crianças bipolares adotivas [3].

A etiologia do transtorno bipolar é influenciada pela genética de uma forma bastante complexa, resultando de uma provável interação entre genes e ambiente. Esse fato dificulta a identificação de um único gene do transtorno bipolar, acarretando na necessidade de identificação de diferentes genes que confirmam uma vulnerabilidade a doença [3].

Considerando toda pesquisa realizada, não há mais dúvidas em relação à presença de uma vulnerabilidade genética no transtorno bipolar, mas ainda

questiona-se o quanto desse transtorno é genético e qual o papel do ambiente e suas interações na contribuição do transtorno bipolar [3]. Um mesmo genótipo pode determinar uma gama de fenótipos na dependência da interação com outros genes ou com fatores ambientais [1].

As pesquisas futuras tentarão desvendar quais os mecanismos moleculares de transmissão genética e suas implicações no entendimento da fisiopatologia [3].

## Conclusão

A identificação dos genes relacionados ao transtorno bipolar irá permitir o melhor entendimento e tratamento dessa doença. A pessoa que possui herança genética pode desenvolver o TB através de condições ambientais que influenciem ao distúrbio, desencadeando a manifestação e agravamento da doença. O indivíduo diagnosticado com transtorno bipolar de humor por fatores genéticos já apresentava desde sempre uma pré-disposição ao referido.

Supõe-se que os fatores ambientais estão envolvidos com genes causadores do transtorno bipolar. No entanto, não há a certeza de que os fatores ambientais possam ser os causadores de TB isoladamente.

É preciso acelerar a descoberta da doença e a análise do histórico de vida do paciente, na perspectiva genética e ambiental. Esta análise levará a desvendar como o transtorno bipolar se manifestou no organismo do paciente.

## Referencias

1. Michelon L, Vallada H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clin* 2005;32(1):21-7.
2. Alda M. Transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 1999;21( Supl 2 ):14-7.
3. Kapczinski F, Quevedo J. (Org). *Transtorno bipolar Teoria e clínica*. Rio Grande do Sul: Artmed; 2009.
4. Machado-Vieira R, Santin A, Soares JC. O papel da equipe multidisciplinar no manejo do paciente bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(3): 51-3.
5. Knapp P, Isolan L. Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clín* 2005;32(1): 98-104.
6. Lima IVM, Sougey EB, Vallada Filho, HP. Genéticos dos transtornos afetivos. *Rev Psiquiatr Clin* 2004;31(1): 34-9.
7. Santana DG. Genética é a maior causa do Transtorno Bipolar do Humor. 2007. [citado 2015 Março 8]. Disponível em: URL:<http://www.online.unisanta.br/2007/08-18/saude-2.htm>.
8. Machado-Vieira R, Bressan RA, Frey B, Soares JC. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clín* 2005;32(1):28-33.
9. Lara D. Temperamento forte e bipolaridade: dominando os altos e baixos do humor. Porto Alegre: Armazém de imagens; 2004.