



ORIGINAL ARTICLE

Genética além dos rótulos

Katiane L. Silva^a
Marcelo M. Victor^b
Eduardo S. Vitola^c
Claiton H. D. Bau^d

- ^a Psicóloga. Pós-doutoranda em Genética pela UFRGS. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS.
- ^b Médico psiquiatra. Pós-doutorando em Psiquiatria pela UFRGS. Doutor em Psiquiatria pela UFRGS.
- ^c Médico psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pela UFRGS.
- ^d Professor associado do Departamento de Genética, UFRGS. Orientador nos Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular – PPGBM e em Ciências Médicas: Psiquiatria (UFRGS).

Resumo

A genética, ao longo de sua história, foi frequentemente vinculada a conceitos de imutabilidade e determinismo. Entretanto, o pertinente reconhecimento das interações complexas entre genes e ambiente apresenta-se como fundamental para o desenvolvimento de uma concepção não determinista do comportamento e dos transtornos mentais. Para contextualizar a visão sobre a genética psiquiátrica na área da saúde mental, discutimos, a partir de recortes históricos, o uso dessa ciência como justificativa para ações fora dos limites éticos. Além disso, trabalhamos a concepção da genética além dos rótulos, apresentando a questão da causa em transtornos mentais com uma abordagem centrada na interação gene x ambiente. Essa concepção está ligada à ideia de complexidade e heterogeneidade em oposição ao reducionismo determinista. Por fim, propomos uma abordagem integrada, apontando a necessidade de novos modelos que levem em consideração o caráter multifatorial dos transtornos mentais. Esses modelos

podem não apenas auxiliar no entendimento das doenças, mas também no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento que minimizem o sofrimento advindo desses transtornos.

Palavras-chave: Genética; Transtornos mentais; Determinismo; Interação gene x ambiente; Tratamento.

Abstract

Genetics has been frequently linked to concepts of immutability and determinism throughout its history. However, the necessary acknowledgement of complex interactions between genes and environment is essential for the development of a non-determinist conception of behavior and mental disorders. In order to contextualize the scope of psychiatric genetics in the field of mental health, the way genetics was used as justification to unethical attitudes was discussed through a historical perspective. Besides that, we attempted to conceptualize genetics beyond labels, presenting the issue of cause in mental disorders through an approach centered in the gene vs. environment interaction. This conception is linked to the idea of complexity and heterogeneity as opposed to determinist reductionism. As a conclusion, we suggest an integrated approach pointing to the need of new models that consider the multifactorial character of mental disorders. Furthermore, these models can not only help in the understanding of diseases, but also in the development of prevention and treatments strategies that could minimize the suffering brought by these disorders.

Keywords: Genetic; Mental disorders; Determinism; Gene vs. environment interaction; Treatment.

Introdução

Para muitos interessados em genética psiquiátrica, pode parecer difícil separar essa disciplina de conceitos como os de imutabilidade e determinismo. Neste sentido, ao longo do tempo, as descobertas e avanços da genética foram naturalmente se mesclando a fatores sociológicos, históricos e ideológicos que a posicionaram no centro dos debates mais acalorados dos últimos 100 anos. Mais especificamente, a ausência de informação sobre a base genética de transtornos psiquiátricos alimentou mitos, culpas e preconceitos, que geraram ainda mais dificuldades para aqueles que já têm que lidar com as consequências de uma doença. Por tudo isso, o estudo dos aspectos genéticos do comportamento é relevante não apenas porque de fato existe um componente genético nos transtornos mentais, mas também porque se trata de um conhecimento que pode auxiliar os profissionais a entender a complexidade envolvida na origem e curso desses transtornos. O desenvolvimento científico atual exige uma abordagem que integre as perspectivas biológicas, sociais e psicológicas, em oposição ao determinismo, seja ele genético ou ambiental. Tal abordagem apresenta-se como fundamental para o desenvolvimento de uma concepção

psicopatológica orientada pela ética do cuidado que, ao considerar as bases comuns dos transtornos bem como a variabilidade individual destes, busca personalizar as condutas psicoterapêuticas e/ou farmacológicas.

Em nome da genética

Não cabe nos limites deste artigo revisar amplamente aspectos históricos do bom e mau uso da genética, mas seria interessante destacar dois exemplos que enfatizam as relações entre preconceito, genética e sociedade. Trata-se de recortes que devem ser lidos como interpretações inadequadas e sobretudo oportunistas do que seriam seus principais conceitos. O primeiro deles é extremo e provavelmente ainda alimenta um certo estigma contra a genética contemporânea, em alguns núcleos de ciências sociais e humanas: a eugenia sob o nazismo. O segundo é recente e oposto ao primeiro pelo descarte da biologia como causa, na tomada de decisões políticas preconceituosas.

Muito do preconceito contra a genética como explicação para a causalidade dos transtornos mentais tem origem na história da psiquiatria durante a primeira metade do século XX. A psiquiatria e a medicina foram fortemente influenciadas por ideais eugênicos naquele período. A eugenia recomendava que houvesse um estímulo à reprodução de estirpes julgadas sadias e uma restrição à fertilidade de indivíduos com características hereditárias julgadas inferiores¹. Embora pareçam estranhas a um clínico moderno, as ideias eugênicas eram a ciência oficial daquela época. Eram apoiadas por uma fração considerável da comunidade científica e tinham o respaldo de muitos artigos e livros¹. A aplicação dessas ideias evoluiu de programas iniciais, presentes em formas mais brandas em diversos países, inclusive Brasil e Estados Unidos², para a segregação racial e esterilização de grupos selecionados, e, no caso específico da Alemanha nazista, para o extermínio desses. Mesmo no *American Journal of Psychiatry* há artigos clamando pelo direito de matar crianças em casos sem esperança de cura, “erros da natureza que nunca deveriam ter nascido”³. Naquele momento, os argumentos para tal resultado catastrófico foram pautados pela reintrodução da ideia de desigualdade nos direitos humanos, sendo essa desigualdade especificamente buscada na biologia, mais especificamente na variabilidade genética.

Uma condição para o pensamento nazista foi a desumanização dos ditos inferiores. Em 1920 Alfred Hoche, professor de psiquiatria, e Rudolf Binding, professor de direito, criaram o conceito de “*Lebensunwerten Lebens*”, ou vida indigna de ser vivida, em um livro chamado “A permissão para destruir vida indigna de viver”. Os autores salientavam o caráter terapêutico da eliminação, que seria um tratamento curativo do social⁴.

Os chamados higienistas raciais viram na genética e na eugenia uma ferramenta para resolver supostos problemas sociais (como os transtornos mentais e as raças inferiores) com justificativas biológicas, logo científicas. O ambiente em todas as suas versões, do familiar ao social mais amplo, foi desvalorizado

na sua capacidade de alterar a natureza humana. A herança genética foi alçada à posição determinista de causa principal, primeira ou única do humano. Condições históricas particulares na Alemanha permitiram que ideias amplamente difundidas pela ciência da época em todo o mundo fossem desenvolvidas às últimas consequências após a desumanização das vítimas. A genética, então uma muito jovem ciência, foi usada para legitimar o que de fato eram preconceitos culturais da época, biologizando-os.

Um segundo exemplo, de certa forma oposto ao da eugenia, é recente e ocorreu em fevereiro de 2014 quando o presidente de Uganda, Yoweri Museveni, assinou uma lei criminalizando homossexuais e cidadãos que não denunciassem à polícia pessoas suspeitas de serem gays⁵. Curiosamente o presidente disse ter tomado essa atitude após considerar texto de cientistas ugandenses⁶ determinando a não existência de um gene da homossexualidade, o que transformaria a condição em um desvio de comportamento. Tal opinião, apresentada sem referências e de forma panfletária em jornais ugandenses, contraria concepções bem estabelecidas na literatura sobre a influência dos genes na orientação sexual humana⁷. “Nenhum estudo mostrou que alguém pode ser homossexual por natureza. É por isso que eu concordei em assinar a lei”, disse o presidente⁵. No Ocidente a homossexualidade foi moralmente amenizada quando passou a ser considerada como uma característica, e não uma opção. Convém lembrar que a psiquiatria trata a homossexualidade como uma variação normal da orientação sexual e a excluiu da lista de transtornos mentais a partir da décima versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)⁸ realizada em 1983 e da revisão da terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III-R)⁹ em 1987. As lentes da ciência e uma causalidade multifatorial, incluindo a genética, ajudaram a reduzir certas discriminações sobre a orientação sexual. O que o episódio de Uganda esclarece é que achados científicos bem embasados foram abandonados por cientistas e políticos pouco rigorosos em um ambiente em que um comportamento geneticamente (ou não) determinado já estava culturalmente discriminado. A genética, a biologia e a ciência foram aqui solenemente abandonadas para então permitir a criminalização desejada por setores conservadores ugandenses. Como no nazismo, mas de modo inverso, comportamentos ou etnias foram primeiramente discriminados e a genética a seguir (des)convocada para justificar a perseguição dos segregados.

Pode-se concluir que qualquer ciência, incluindo a genética, está muitas vezes à mercê das preferências e opções das sociedades que utilizam seus achados ou os distorcem na direção de seus interesses, conceitos e preconceitos. Os achados biológicos não produzem valores sociais, não são bons ou maus em si; quem decide seu uso são as leis, costumes e definições do humano, do sadio e do doente em cada época. A ideia de que humanos diferentes são iguais entre si em dignidade e direitos não é natural e surgiu no Iluminismo, inspiração da Revolução Francesa, da Constituição Americana e da Declaração Universal dos Direitos Humanos. Hoje há um império invisível das ideias iluministas de igualdade, ao menos jurídica, dos cidadãos, a era dos direitos. Que os desenvolvimentos da genética não se tornem perigosos está na dependência da manutenção de um arcabouço ético ou jurídico que não foi desenvolvido pela biologia, genética ou medicina, mas sim pela civilização nos últimos séculos. Um temor presente até

hoje nas ciências humanas a respeito dos avanços da genética é o de que eles justifiquem atitudes autoritárias contra os socialmente desfavorecidos. O engano aí talvez seja supor que o autoritarismo seja resultado da biologia quando na verdade ele a precede. Assim, os exemplos citados têm dupla função: tanto servem para advertir que são precisos cuidados e limites éticos quanto ao uso dos achados genéticos quanto para demonstrar que não surgiu na genética o mau uso que se fez dela.

A genética psiquiátrica não é tão “taxativa” quanto pode parecer

Fatores genéticos estão envolvidos em variações entre indivíduos no que diz respeito a comportamentos patológicos e não patológicos. Genericamente, podemos dizer que o estudo dos fatores genéticos envolvidos em comportamentos patológicos e patologias psiquiátricas é objeto da genética psiquiátrica. Variações de traços de personalidade, inteligência, orientação sexual e comportamentos violentos, entre outros, são objeto da genética do comportamento. Sabemos que a genética psiquiátrica precisa lidar também com o conhecimento e domínio da genética do comportamento, na medida em que alguns comportamentos psicopatológicos acontecem em um contínuo com comportamentos normais, como nos casos da ansiedade ou dos modelos de personalidade.

Um dos erros dos eugenistas do início do século XX foi não compreender que as interpretações baseadas na genética, especialmente em traços do comportamento, são bastante complexas. Antes do desenvolvimento da genética molecular, a genética psiquiátrica limitava-se a métodos baseados em famílias, gêmeos e adotados para avaliar a presença de fatores genéticos em doenças e a herdabilidade de muitos traços complexos. Se ainda hoje é difícil a inserção dos conceitos da genética nas ciências do comportamento, pode-se inferir que essa dificuldade era ainda maior quando a genética estava em seus estágios iniciais.

O conceito de herdabilidade parece simples, mas, na realidade, esconde alguma complexidade. Herdabilidade é a parcela da variação de um traço ou patologia em estudo (fenótipo), que pode ser atribuída a fatores genéticos, em uma determinada população. Ela apresenta uma fração (por exemplo, 0,2 ou 0,4 ou 0,8). Porém, isso não significa que uma característica em um indivíduo específico é, por exemplo, 80% (ou 0,8) explicada por fatores genéticos. O cálculo da herdabilidade em genética humana é geralmente obtido a partir de estudos que comparam a concordância em gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Parte-se do princípio de que, se houver uma semelhança maior entre os pares monozigóticos (100% do material genético em comum) do que entre os dizigóticos (50% do material genético em comum), esta deve ser ao menos em parte devida aos genes. Assim, a herdabilidade é um conceito relativo que representa a parcela da variação total em uma característica (fenótipo) que é devida a fatores genéticos.

Vamos utilizar uma situação hipotética para exemplificar. Em um país desenvolvido, onde é rara a desnutrição, o peso de fatores genéticos para explicar a diferença de altura entre indivíduos vai ser

grande, porque a desnutrição (fator ambiental) não explica a variação entre as pessoas, na medida em que é muito rara. Da mesma forma, em um país pouco desenvolvido o peso da desnutrição para a variação na altura pode igualmente ser pequeno, porque a escassez de alimentos poderia atingir a todos da mesma forma, não induzindo variação entre os indivíduos. Portanto, neste último caso, mesmo que a desnutrição determine fortemente a altura atingida por muitos indivíduos dessa população, ela influenciaria pouco no cálculo da herdabilidade. Pode-se ter uma herdabilidade alta, dando a falsa impressão de que o fator desnutrição não é importante. Ainda assim, avaliadas e descontadas essas limitações, podemos ler, nas estimativas de herdabilidade, um indicativo da presença e intensidade dos fatores genéticos e, por consequência, dos fatores ambientais também, em diferentes traços, comportamentos ou patologias¹⁰.

No que se refere às patologias psiquiátricas, recomendamos a revisão de Bienvenu et al.¹¹, que sumarizou as estimativas de diferentes doenças psiquiátricas, como transtorno de humor bipolar (85%), esquizofrenia (81%), doença de Alzheimer (75%), transtorno por uso de cocaína (72%), anorexia nervosa (60%), dependência de álcool (56%), transtorno por uso de sedativos (51%), transtorno por uso de maconha (48%), transtorno de pânico (43%), transtorno por uso de estimulantes (40%), transtorno depressivo maior (37%) e transtorno de ansiedade generalizada (28%). O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade apresenta herdabilidade de 0,88 em crianças e 0,72 em adultos¹² e o autismo de 80% a 90%¹³.

A questão da causa

Podemos fazer uma imagem da complexidade das equações causais em transtornos mentais e traços do comportamento se pensarmos que essas múltiplas variações genéticas exercem sua influência a partir de interações entre si e entre diferentes e múltiplos fatores ambientais. É importante destacar que os fatores ambientais podem ser biológicos precoces, desde a gestação, passando pelas várias fases do desenvolvimento até a vida adulta. Aspectos socioeconômicos, educacionais (estilos de “criação”) e psicológicos também podem exercer influência em alguns traços. Essa concepção de etiologia multifatorial (influenciada por genes, ambiente e suas interações) é, portanto, intrinsecamente ligada às ideias de complexidade e heterogeneidade, afastando as noções simplistas ou deterministas na compreensão da causalidade do comportamento e dos transtornos mentais.

Por tudo o que foi exposto, o entendimento da base genética em transtornos mentais já estava claro antes da identificação de variações genéticas e moleculares envolvidas na suscetibilidade. A partir das últimas décadas, tornou-se possível investigar essas associações, a partir de pelo menos dois grupos de estratégias: aquelas baseadas em genes “candidatos” e as varreduras genômicas.

No primeiro caso, trata-se de estudos de caso-controle onde são testados genes específicos, chamados de candidatos em virtude de serem escolhidos pela sua participação em funções biológicas relacionadas com uma determinada patologia (ex. gene do receptor da dopamina no transtorno de déficit

de atenção e hiperatividade ou na esquizofrenia). Chama-se esse tipo de abordagem de “orientada por hipótese”, em oposição às grandes varreduras citadas. A abordagem orientada por hipótese também investiga interações gene x ambiente. Nesse caso, testa-se a possibilidade de que o efeito de uma variação genética em um gene candidato seja influenciado por fatores ambientais. É o caso do estudo que demonstrou uma interação entre uma variação na região promotora do transportador da serotonina com o estresse, tendo como desfecho a depressão¹⁴. Outro estudo mais recente, do mesmo grupo¹⁵, mostrou que a interação da mesma região promotora em interação com maus-tratos na infância aumentaria o risco para depressão recorrente. Uma revisão recente sobre interações gene x ambiente aponta várias perspectivas para o campo¹⁶, destacando também a contribuição de um estudo brasileiro na área¹⁷.

Desde os anos 2000, iniciaram-se os estudos de varredura genômica de associação. São estudos que “varrem” todo o genoma em busca de trechos com variações genéticas com frequências diferentes entre grupos de casos e controles, sendo também chamados estudos de associação. Os primeiros resultados desses estudos na área da psiquiatria foram decepcionantes porque se evidenciou que o tamanho do efeito de cada variação genética era muito pequeno e cada estudo teria que ter um número gigantesco de indivíduos genotipados. Mais recentemente, os estudos começaram a atingir o número necessário de indivíduos, a partir de colaborações internacionais entre grupos de pesquisa. Isso reanimou os pesquisadores com relação aos resultados. Ao que parece, variações genéticas em números na ordem de dezenas podem estar relacionadas às mais graves doenças psiquiátricas.

Determinismo genético? Ambiental?

É preciso ter em conta que, mesmo quando as associações entre genes e transtornos psiquiátricos estiverem bem definidas, os genes identificados provavelmente não poderão ser chamados de “genes da depressão” ou “genes da ansiedade”, por exemplo. Tratar-se-ão, provavelmente, de alelos comuns na população, presentes em pessoas com ou sem esses problemas. Determinadas combinações de alelos, aliadas a fatores do ambiente, poderiam desencadear o problema. Mas provavelmente nenhum desses alelos, isoladamente, seria específico, suficiente ou necessário para o desencadeamento, o que afasta a ideia de determinismo genético. Um exemplo do exposto acima é uma metanálise recentemente publicada que reuniu quatro estudos do Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Group. O estudo apontou que pelo menos seis vias funcionais (regulação hormonal de corticotropinas, sinalização através de receptores de glutamato, canais de cálcio, sistemas de segundos mensageiros e sistemas de desenvolvimento neuronais) estão envolvidas na patogênese do transtorno de humor bipolar a partir de efeitos pequenos de variações em 226 genes¹⁸.

O fato de que os transtornos psiquiátricos apresentam uma etiologia multifatorial, com a participação de fatores genéticos e do ambiente, já deveria ser suficiente para afastar a concepção de determinismo, seja ele genético ou ambiental. Na verdade, os genes e o ambiente atuam de maneira probabilística, e

não determinística. Ou seja, embora a presença, em um indivíduo, de determinados fatores possa aumentar a sua predisposição a um transtorno, isso nunca será garantia de que a pessoa irá desenvolvê-lo.

Talvez o maior benefício da identificação de variações genéticas de risco para os transtornos psiquiátricos esteja na possibilidade de facilitar uma intervenção mais precoce e efetiva logo após o diagnóstico. Por exemplo, a fenilcetonúria é uma doença genética autossômica recessiva que pode ser diagnosticada logo após o nascimento, no teste do pezinho. A deficiência intelectual que pode ser provocada pela doença tem sido prevenida por uma simples mudança na dieta. Esse exemplo ilustra como é errada a noção de que um transtorno genético implicaria imutabilidade. O maior conhecimento sobre a genética e a variabilidade individual pode personalizar e otimizar a conduta, a partir da escolha de abordagens psicoterapêuticas e/ou farmacológicas mais adequadas para cada indivíduo.

Por uma abordagem integrada na compreensão dos transtornos mentais

A complexidade e heterogeneidade dos transtornos mentais colocam em xeque nossa capacidade de uma compreensão ampla. O hiato entre genótipo e fenótipo confirma a atuação de múltiplos mecanismos, que atuam de forma inter-relacionada, na determinação desses transtornos. Assim, a dicotomia natureza x criação (*nature x nurture*) tem sido superada através do fortalecimento da visão multifatorial¹⁹.

Nesse sentido, a questão da causa deve ser constantemente revisada e embasada em evidências que apontem para fatores que ajudem na compreensão da origem e curso de um transtorno. Kendler²⁰ propõe um modelo etiológico baseado no “pluralismo de base empírica” que encontra-se aberto para que diferentes níveis de causalidade (biológicos/genéticos, psicológicos, sociais e culturais/econômicos) contribuam com suas evidências científicas para um melhor entendimento dos transtornos psiquiátricos.

A partir da perspectiva da interação cérebro-psiquismo, embora qualquer estado subjetivo pode ser lido, interpretado ou explicado por diversas concepções psicológicas ou psicanalíticas, todo evento mental corresponde a um estado cerebral, assim como as mudanças psíquicas causam alteração do sistema nervoso. Portanto, analisar um fenômeno extremamente complexo a partir de um único modelo de conhecimento conduz a um reducionismo que empobrece as possibilidades de compreender e intervir clinicamente. A discussão desse tema deve ir além da preponderância ou não de bases biológicas e genéticas na causa e desenvolvimento dos transtornos mentais, pois a natureza e a cultura estão fortemente imbricadas na determinação do comportamento, gerando, a partir de uma conjunção de fatores, um resultado particular em cada indivíduo.

A falta de convergência entre as diferentes abordagens (psicoterapêuticas e biológicas) prejudica a comunicação entre os profissionais da área ao gerar uma confusão de “línguas” que se estabelece nessa

“torre de babel”. Por consequência, o entendimento do comportamento de forma mais integrada fica prejudicado. Assim, é premente a necessidade de apoiar novos modelos que levem em consideração o caráter multifatorial dos transtornos mentais e auxiliem efetivamente no entendimento das doenças, bem como no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento que minimizem o sofrimento advindo desses transtornos.

Considerações finais

Há um consenso de que todo tratamento deve ser personalizado, levando para isso em conta características próprias de cada paciente. Para chegar a esse objetivo, muitos psiquiatras e psicoterapeutas imaginam, com razão, ser necessário fugir a todo custo de concepções deterministas e rotuladoras. Vale destacar, no entanto, que a visão contemporânea envolvendo pluralidade de causas e extraordinária variabilidade individual, por si só, já afasta a antiga sombra dos estigmas. Talvez a melhor forma de permitir uma visão verdadeiramente personalizada e individualizada de um transtorno psiquiátrico hoje seja ir além dos rótulos, sem deixar de avaliar junto ao paciente os múltiplos fatores determinantes da sua condição e possibilidades terapêuticas.

A acomodação a um simples diagnóstico de depressão, por exemplo, pode de fato limitar o manejo dinâmico com o paciente. No entanto, ainda mais deletério é desconsiderar as várias possíveis implicações neurobiológicas envolvidas no diagnóstico inicial. É somente indo além da neurobiologia, mas sem desconsiderar a mesma, que pode ser possível levar em conta as peculiaridades individuais daquele paciente, oferecendo a ele tudo o que décadas de pesquisa em psicoterapia e psicofarmacologia têm desenvolvido e ainda vão desenvolver. Ou seja, o diagnóstico não é um fim, mas sim um meio para alcançar melhores possibilidades terapêuticas.

É preciso considerar também que, do ponto de vista da evolução humana, é fácil compreender que todas as pessoas podem enfrentar dificuldades de adaptação à cultura vigente em cada época, fato que se aproxima do conceito de neurose como sintoma do processo civilizatório²¹. Se o vínculo entre a nossa estrutura biológica e a cultura por um lado predispõe à psicopatologia, por outro lado, ao ser assimilado, permite a busca por ajuda, ao romperem-se os estigmas.

Psiquiatras, psicoterapeutas e pesquisadores da área da etiologia de transtornos mentais devem juntos construir pontes na comunicação que conduzam ao desenvolvimento de uma concepção psicopatológica regulada pela ética do cuidado em contraponto a uma visão fundamentalista, centrada em um único vértice de entendimento e, conseqüentemente, de tratamento. Mais do que nunca, é preciso que consideremos várias lentes na análise do comportamento que, de forma integrada, podem contribuir para uma maior compreensão dos transtornos mentais e, assim, ampliar as possibilidades de intervenções.

Referências

1. Proctor RN. Racial hygiene. Medicine under the nazis. London: Harvard University Press; 2000.
2. Lopes E. Os meios de ação na campanha pela higiene mental. Revista dos Cursos. 1925;11:1-11.
3. Kennedy F. The problem of social control of the congenital defective. Education, sterilization, euthanasia. Am J Psychiatry. 1942;99(1):13-16.
4. Lifton RJ. The nazi doctors. Medical killing and the psychology of genocide. New York: Basic Books; 1986.
5. Presidente de Uganda sanciona lei contra homossexuais. Revista Veja. 2014 fev 24. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/internacional/presidente-de-uganda-sanciona-lei-contra-homossexuais>>.
6. Scientists on Uganda anti-homosexuality bill. The New Vision. 2014 fev 15. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/207241120/Scientists-on-Uganda-anti-homosexuality-bill>>.
7. Rice WR, Friberg U, Gavrillets S. Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development. Q Rev Biol. 2012;87(4):343-68.
8. Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID 10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 3rd ed. rev. Washington, DC: APA; 1987.
10. Vogel F, Motulsky AG. Human genetics, problems and approaches. 3rd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1997.
11. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. Psychol Med. 2011;41(1):33-40.
12. Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. Psychol Med. 2013;10:1-7. [Epub ahead of print]
13. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011;156B(3):255-74.
14. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 2003;18(5631):386-9.
15. Uher R, Caspi A, Houts R, Sugden K, Williams B, Poulton R, Moffitt TE. Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment's effects on persistent but not single-episode depression: replications and implications for resolving inconsistent results. J Affect Disord. 2011;135(1-3):56-65.
16. Duncan LE, Pollastri AR, Smoller JW. Mind the gap: why many geneticists and psychological scientists have discrepant views about gene-environment interaction (G×E) research. Am Psychol. 2014;69(3):249-68.
17. Bau, C. H. D., Almeida, S., & Hutz, M. H. The TaqI A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil: association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. Am J Med Genet. 2000;96(3):302-6.

18. Nurnberger JI Jr, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, Vawter MP, Kelsoe JR; for the Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Group. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2014. [Epub ahead of print]
19. Ridley M. *Nature via nurture: genes, experience, and what makes us human*. New York: Hardcover; 2003.
20. Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic-functional/hardware-software dichotomy with empirically based pluralism. *Mol Psychiatry*. 2012;17(4):377-88.
21. FREUD, S. O mal-estar na civilização (1930[1929]). In: *Obras psicológicas completas de Sigmund Freud*. Vol. XXI. Rio de Janeiro: Imago; 1996. p. 67-150.

Correspondência:

Claiton H. D. Bau

Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS

91501-970 Porto Alegre, RS, Brasil. Caixa Postal: 15053

claiton.bau@ufrgs.br

Submetido em: 02/05/2014

Devolvido para correções em: 13/07/2014

Retorno dos autores em: 22/07/2014

Aceito em: 30/07/2014