

A determinação biológica dos transtornos mentais: uma discussão a partir de teses neurocientíficas recentes

Biological determination of mental disorders: a discussion based on recent hypotheses from neuroscience

La determinación biológica de los trastornos mentales: una discusión a partir de tesis neurocientíficas recientes

Luna Rodrigues Freitas-Silva ¹
Francisco Ortega ²

Resumo

A compreensão dos processos de formação dos transtornos mentais vem se mostrando desafiadora desde a fundação do campo psiquiátrico. O desenvolvimento das neurociências proporcionou novo fôlego à expectativa de encontrar estritamente no funcionamento biológico a explicação para o surgimento dos transtornos mentais. No entanto, tal objetivo não vem sendo alcançado com a esperada facilidade, de modo que novas hipóteses começam a se destacar nas pesquisas neurocientíficas. Neste artigo, identificamos as noções de epigenética, neurodesenvolvimento e plasticidade como os principais indicativos de um novo modo de compreender a biologia dos fenômenos mentais. A complexidade genética, o papel formativo do ambiente e as variações que caracterizam a vulnerabilidade implicam importantes modificações nas principais teses sobre a determinação biológica dos transtornos mentais, sugerindo uma reconfiguração dos limites entre o "social" e o "biológico" nas pesquisas em neurociências.

Psiquiatria Biológica; Neurociências; Saúde Mental

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Brasil.
² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência
L. R. Freitas-Silva
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
BR-465, Km 7, Seropédica, RJ
23897-000, Brasil.
lunarodrigues@yahoo.com.br

Introdução

A compreensão dos processos de formação dos transtornos mentais vem se mostrando desafiadora desde a fundação do campo psiquiátrico. A busca por determinantes somáticos, que pudessem caracterizar em termos biológicos tais fenômenos, conferindo legitimidade não somente às categorias patológicas, mas consequentemente à própria psiquiatria, esteve presente como objetivo em diversos momentos da história da disciplina^{1,2}. O esclarecimento da etiologia dos transtornos mentais seria, idealmente, uma etapa fundamental para a elaboração de práticas diagnósticas, terapêuticas e preventivas mais eficazes. No entanto, a despeito dos esforços empreendidos, das diversas teses elaboradas e das disputas que mobilizam o campo, seguimos conhecendo muito pouco sobre os caminhos que conduzem à formação das doenças.

Nas últimas décadas, observamos a ascensão das hipóteses biológicas sobre a formação dos transtornos. A partir dos anos 1970, no contexto da chamada “segunda psiquiatria biológica”¹, as investigações destinadas a identificar possíveis determinantes orgânicos e a elaboração de uma classificação diagnóstica objetiva das patologias mentais passaram a predominar no cenário psiquiátrico. Com os avanços proporcionados pelas tecnologias de pesquisa médica, especialmente aqueles conquistados no campo das pesquisas genéticas, e o surgimento de diversas possibilidades de investigação do cérebro, uma verdadeira revolução no que se refere ao entendimento dos transtornos mentais estaria em curso.

Nesse contexto, as neurociências ocupariam um papel central no campo da saúde mental, como fonte de conhecimento válido, científico e objetivo, capaz de revelar os nexos causais que conduzem à formação dos transtornos mentais. As pesquisas em neurociências tinham como um de seus principais objetivos encontrar a determinação biológica dos mais variados fenômenos, entre os quais, os transtornos mentais. Com o desenvolvimento das pesquisas, as patologias mentais passam a ser entendidas e investigadas como transtornos neurológicos^{3,4,5,6,7,8}, e a herança genética e a fisiologia cerebral são tomadas como cerne das doenças. Segue-se a isso um período de intenso investimento em investigações sobre a genética dos transtornos mentais, que buscavam identificar o gene responsável por cada transtorno e sobre o funcionamento cerebral, buscando correlacioná-lo a sinais e sintomas de doenças.

No âmbito da classificação diagnóstica, a publicação da terceira versão do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, o DSM

(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), em 1980, é entendida como um marco do processo de transformação da psiquiatria e, principalmente, da mudança na fundamentação conceitual que servia de alicerce para o conhecimento e a prática psiquiátrica. Ainda que o DSM-III tenha sido elaborado com base em uma suposta neutralidade objetiva, exatamente em contraposição ao excesso de teoria psicodinâmica que teria predominado nas versões anteriores, as descrições objetivas e universais do manual representaram mais um passo em direção à prevalência de uma compreensão organicista dos transtornos no campo da saúde mental⁹. Desse modo, a orientação sintomatológica do DSM-III contribuiu para consolidar a visão biológica das doenças mentais e, assim, enfatizar os discursos neurocientíficos e as estratégias psicofarmacológicas como formas científicas e válidas de explicação e tratamento das doenças.

A defesa das hipóteses biológicas sobre a determinação dos transtornos mentais foi acompanhada pelo enfraquecimento dos demais discursos dirigidos ao entendimento da patologia mental. Até então, predominavam no campo psiquiátrico explicações psicológicas e ambientalistas sobre a formação dos transtornos, com pouca ou nenhuma referência aos determinantes biológicos. A psicanálise, a psiquiatria social e demais teorias psicológicas e sociológicas que vigoraram como referência primordial para a explicação da doença mental até os anos 1980 foram intensamente questionadas a partir da ascensão das primeiras teorias neurocientíficas. No entanto, importa destacar que, no contexto de elaboração do conhecimento médico-psiquiátrico da segunda metade do século XX, ambas as vertentes de explicação do adoecimento mental apresentavam-se como justificativas únicas e antagônicas, desfavorecendo qualquer possibilidade de compreensão que articulasse de forma complementar os campos biológico e psicossocial.

Desse modo, o predomínio de um modelo biológico de explicação dos transtornos mentais tenderia a influenciar significativamente as possibilidades terapêuticas ofertadas na atenção à saúde mental, privilegiando intervenções medicamentosas e objetivas, e esvaziando as demais possibilidades de cuidado. O alcance da chamada remedicalização da psiquiatria e da ascensão do conhecimento neurocientífico não se limitou ao campo da saúde mental, mas foi difundido amplamente no imaginário cultural, tonando-se referência para explicar os mais variados fenômenos humanos, justificar condutas, fundamentar argumentos políticos e servir como suporte para narrativas pessoais^{6,8}.

No entanto, a despeito do relevante impacto técnico, social e subjetivo das explicações biológicas mais objetivas e diretas sobre os fenômenos mentais, novas hipóteses vêm se destacando no campo da pesquisa biomédica. Para as patologias ditas complexas, como a grande maioria das doenças crônicas, e para as que envolvem distúrbios comportamentais, como os transtornos mentais, as hipóteses deterministas mais simples vêm se mostrando insuficientes. Gradativamente, a partir dos anos 2000, começou a se construir a percepção de que os processos de saúde-doença não podem ser adequadamente descritos com base em modelos lineares, fundamentados em uma causalidade unidirecional e na lógica da previsibilidade. Trata-se de um processo de modificação dos modelos de conhecimento biomédico que caracterizaram o entendimento das doenças ao longo de todo o século XX e que tendem a ser superados a partir do século XXI^{10,11,12,13,14}.

No campo neurocientífico, notamos uma transformação semelhante. Nesse contexto, observa-se o surgimento de modelos de investigação nos quais a biologia não é tomada como linear ou unidirecional^{6,15,16,17,18}. Em contraposição às primeiras afirmações e ambições que vigoraram durante um bom período no campo, novas hipóteses têm aparecido tanto nas pesquisas genéticas como nas pesquisas sobre a neurofisiologia dos transtornos, sinalizando a emergência de um modo mais complexo de compreender a determinação biológica, cujas consequências para o campo da saúde mental podem vir a ser significativas. Baseando-se nas noções de epigenética, neurodesenvolvimento e plasticidade, que identificamos como os principais operadores conceituais desse novo modelo, apresentaremos hipóteses e argumentos presentes nas investigações em neurociências e psiquiatria que, em conjunto, indicam uma importante modificação nas principais teses sobre a determinação biológica dos transtornos mentais.

Herança genética e ambiente

A identificação de um gene ou de um conjunto de genes como a fonte originária de um processo mental patológico esteve entre uma das principais ambições da psiquiatria biológica. Durante décadas, cogitou-se que o desconhecimento acerca da etiologia dos transtornos seria superado com o avanço tecnológico e as possibilidades de pesquisa dele decorrentes. A partir do desenvolvimento de técnicas avançadas de pesquisa genética, a possibilidade de encontrar o eventual gene responsável pelo desenvolvimento de de-

terminado transtorno mental tornou-se factível. No bojo do projeto de mapeamento do genoma humano, pretendia-se analisar a arquitetura genética do corpo humano de modo a identificar os nexos causais entre a herança genética e o surgimento de doenças, propiciando a construção de intervenções terapêuticas e preventivas mais eficazes. Nesse contexto, diversas pesquisas dedicaram-se a buscar o gene responsável pelo surgimento da esquizofrenia, do transtorno bipolar, do autismo etc.

No entanto, tal resultado, que equivaleria a finalmente revelar a fundamentação biológica dos transtornos mentais, não foi alcançado. Os resultados apresentados com base nas primeiras pesquisas genéticas dos transtornos mentais não revelaram relações significativas entre os genes e as doenças investigadas¹⁹. Tais pesquisas analisavam o material genético de famílias de portadores de transtorno mental em busca do gene determinante da doença. Sem resultados conclusivos, as amostras foram continuamente expandidas para reunir centenas de famílias, adotando a mesma estratégia de buscar um determinado gene que pudesse ser identificado como causa da doença. Algumas associações significativas foram encontradas nessas pesquisas; no entanto, não puderam ser confirmadas em estudos posteriores, levando à controvérsia em relação ao seu significado e à possibilidade de identificação de marcadores genéticos diretos dos transtornos mentais.

Uma vez que as poucas associações encontradas nesses estudos não foram replicadas em trabalhos posteriores, os seus resultados começaram a ser ressignificados pelos pesquisadores da área²⁰. A principal hipótese elaborada para justificar a dificuldade de replicação dos resultados positivos diz respeito à participação limitada do respectivo gene na determinação do transtorno, ou seja, o marcador biológico contribui para a formação da doença, mas não é capaz de responder exclusivamente pela sua etiologia, tendo um efeito final restrito na determinação da patologia. Trata-se de um modo de compreender a herança genética que se distancia da hipótese “gene para o transtorno X” e de mecanismos genéticos simples, apontando para a complexidade genética e para a etiologia multifatorial dos transtornos mentais.

Paralelamente à mudança no modo de compreender a limitação dos achados das pesquisas genéticas, novas hipóteses começaram a ser elaboradas. Se os mecanismos genéticos simples não podem ser verificados no caso dos transtornos mentais, qual seria a participação da herança genética na formação da doença? Como investigar a contribuição da nossa estrutura biológica

mais primordial a uma etiologia que se supõe multifatorial? Foi nesse contexto que a noção de epigenética foi introduzida no campo psiquiátrico, mostrando-se útil tanto como hipótese de pesquisa quanto como argumento que justifica a decepção dos estudos de viés mais determinista em genética psiquiátrica.

Em artigos de revisão, os mecanismos epigenéticos são apresentados como a via de interação entre o genoma e o ambiente, explicando em termos biológicos o modo como se conjugam as influências oriundas do meio externo e a carga genética dos indivíduos ^{21,22,23,24,25,26,27,28,29}. Assim, “*os mecanismos epigenéticos oferecem um link plausível entre o ambiente e alterações na expressão genética que podem conduzir aos fenótipos de doença*” ²³ (p. 253). Essa conjugação teria como principal consequência a produção de variações no risco de cada indivíduo para o desenvolvimento de transtornos mentais, podendo conduzir ao aumento da vulnerabilidade à doença ou, inversamente, a uma maior resiliência, que desfavorece o surgimento da patologia.

Em termos biológicos, a epigenética corresponde à alteração na expressão de um gene, ou seja, a uma modificação dos efeitos produzidos no organismo a partir da ativação desse gene. Os efeitos dizem respeito à produção de proteínas a partir das informações específicas contidas em cada segmento do DNA, produção esta que será responsável pelos efeitos metabólicos gerados no organismo e, conseqüentemente, pela formação dos fenótipos. A ativação ou inativação de um gene é um fenômeno corriqueiro no desenvolvimento, por meio do qual as células se diferenciam durante o processo embrionário e, em consequência, adquirem características específicas em cada tecido e órgão do corpo ²¹.

No caso dos mecanismos epigenéticos, a alteração seria resultado não de processos internos ao próprio organismo, mas da ação de agentes externos, oriundos do ambiente, sobre o funcionamento celular. As influências externas agiriam permitindo ou impedindo a expressão de um determinado gene, além de regular a intensidade com que ocorre a expressão. Desse modo, o ambiente atuaria como um filtro, que permite a ativação e o funcionamento de um ou de determinados conjuntos de genes ou, de forma inversa, age de forma que um gene ou conjunto de genes fique inativo, alterando os efeitos moleculares que seriam produzidos a partir desta parcela do DNA e, conseqüentemente, a expressão de determinado fragmento da herança genética ^{26,27,28,29}.

A hipótese epigenética não vem sendo explorada apenas no campo da psiquiatria. Pelo contrário, seu surgimento e desenvolvimento ini-

ciais aconteceram em outras áreas, como a biologia do desenvolvimento, o estudo do câncer e de outras patologias crônicas. As primeiras evidências dos mecanismos epigenéticos resultaram de estudos realizados com camundongos e compreendiam a influência da dieta materna na formação de fenótipos adultos dos descendentes. Em artigo de 2003, pela primeira vez, uma variação ambiental foi associada a modificações epigenéticas surgidas na primeira semana de vida. Nesse caso, a dieta materna enriquecida com determinadas substâncias durante a gravidez de camundongos produziu modificações permanentes na coloração dos pelos dos filhotes ²³. Essa observação marcou os estudos sobre o papel das modificações epigenéticas e ambientais durante períodos iniciais do desenvolvimento e suas conseqüências para a etiologia das doenças na vida adulta ^{22,23}.

No campo neurocientífico, o estudo de fenômenos epigenéticos vem acontecendo em grande medida por meio do uso de modelos animais. A despeito das dificuldades envolvidas na realização de estudos com humanos, a combinação de pesquisas epidemiológicas e genéticas tem gerado informações importantes, como, por exemplo, a associação entre desnutrição e uma maior vulnerabilidade à esquizofrenia. O estudo dos sobreviventes da chamada “*Dutch Hunger Winter*” (1944-1945), que foram expostos à privação de alimento no período pré-natal, revelou um risco aumentado para esquizofrenia. Ocorrida no final da II Guerra Mundial, devido ao corte no suprimento de alimentos pelos nazistas, a exposição de mais de quatro milhões de holandeses à fome teve graves conseqüências – estima-se que milhares morreram devido à desnutrição, e que outros milhares sofreram efeitos posteriores. Entre os efeitos identificados, alterações específicas no gene IGF2, que fornece instruções para a produção de uma proteína essencial no desenvolvimento pré-natal, foram associadas à esquizofrenia e interpretadas pelos pesquisadores como um exemplo de mecanismo epigenético ³⁰.

Os fatores ambientais capazes de gerar esse tipo de efeito e que vêm sendo investigados nas pesquisas do campo variam desde fatores nutricionais e químicos, como a dieta materna durante a gravidez e a contaminação por vírus e substâncias tóxicas, até fatores ambientais mais relacionais, como o nível de cuidados maternos e a exposição ao estresse em períodos precoces da vida ^{28,31}. Como observam Bale et al. ³¹, muitos desses fatores vêm sendo estudados como causa, elemento precipitador ou colaborador na formação dos transtornos mentais há mais de um século. No entanto, a intenção das pesquisas atuais é compreender o impacto que tais fatores podem

exercer no funcionamento biológico do organismo, ou seja, que tipo de consequência molecular, mais precisamente epigenética, tais fatores podem desencadear.

Um aspecto novo e bastante importante do controle epigenético está surgindo com base em estudos recentes dos mecanismos moleculares no sistema nervoso central: a presença de fenômenos epigenéticos no cérebro adulto, maduro, e não apenas nos recém-nascidos^{25,29}. Segundo estudos recentes, mecanismos epigenéticos desempenhariam um papel crítico na regulação das funções neurais também no cérebro adulto, de forma que as influências ambientais sobre a ação e expressão da carga genética permaneceriam em andamento ao longo da vida. Essa suposição representa a tentativa de entender, baseando-se em pesquisas moleculares, como a célula neuronal pode ter dois mecanismos aparentemente opostos: a capacidade de manter modificações estáveis (a memória celular) e a capacidade de exibir modificações de curto prazo (a plasticidade neuronal)²⁴. Tal suposição confere ainda maior abertura à determinação genética entendida como herança biológica do indivíduo, estendendo a períodos posteriores da vida a intensa interação entre genes e ambiente presumida como característica dos períodos mais precoces do desenvolvimento.

Portanto, com a noção de epigenética, a ambição de compreender a interação entre fatores ambientais e disposição genética não só avançaria para um novo nível de entendimento, dos mecanismos moleculares de funcionamento do cérebro, mas também ganharia novos contornos, uma vez que a interação ocorre de forma que não garante o surgimento da doença, mas resulta em variações probabilísticas e individualizadas para a formação patológica. Dessa forma, o modelo epigenético oferece uma explicação geral para a construção gradativa da vulnerabilidade, que tem início com a exposição a fatores ambientais prejudiciais em períodos precoces do desenvolvimento, passa pela modificação da expressão genética em função desta exposição, e chega a alterações na fisiologia celular e no funcionamento do organismo que conferem risco aumentado para a formação da doença.

O cérebro em desenvolvimento

No campo neurocientífico, a noção de epigenética está atrelada às noções de neurodesenvolvimento e plasticidade cerebral. Diferentemente da caracterização do cérebro como um processador de informações isolado, oriunda das ciências cognitivas, o modelo atual aponta

para a multiplicidade de conexões e a indeterminação subjacente aos processos de desenvolvimento e funcionamento cerebral^{6,32}. Nesse contexto, os transtornos mentais – definidos como transtornos do neurodesenvolvimento – são entendidos como o estado final de uma série de processos anormais de desenvolvimento do cérebro, que tem início anos antes do estabelecimento da patologia propriamente dita. Tais processos, presentes em momentos cruciais do desenvolvimento do indivíduo, conduziram a modificações funcionais, como déficits cognitivos, alterações comportamentais, dificuldades de aprendizagem, entre outros, que contribuem para o aumento da vulnerabilidade à doença e indicam a possibilidade de seu aparecimento futuro^{22,23,28,29,30,33,34,35}.

O entendimento dos transtornos mentais como transtornos do neurodesenvolvimento vem sendo valorizado como forma de explicar o caráter crônico e progressivo das patologias mentais. Uma vez que os transtornos psiquiátricos, em sua maioria, se desenvolvem lentamente e, uma vez instalados, frequentemente têm um curso duradouro e incapacitante, caracterizando-se como doenças crônicas, o conceito de desenvolvimento seria especialmente útil para compreendê-los²⁶. A perspectiva do neurodesenvolvimento parece ser fértil por considerar a continuidade dos fenômenos patológicos mentais, buscando os meios de conexão entre os acontecimentos experimentados na infância e adolescência e a patologia adulta, em consonância com os resultados de estudos epidemiológicos e muitas das intuições de clínicos e pesquisadores da área^{23,28,29,35}.

A tese geral no campo considera que a vulnerabilidade aos transtornos psiquiátricos surge a partir da exposição a fatores ambientais durante períodos críticos de desenvolvimento do cérebro. Os desafios seriam compreender os efeitos biológicos que as experiências adversas mais precoces causam no organismo, e explicar de que forma tais efeitos acabam por conduzir às diferenças de vulnerabilidade à doença em períodos posteriores da vida. Desse modo, na perspectiva do neurodesenvolvimento, interessa compreender o papel do ambiente nos processos cerebrais que se desenvolvem lentamente e causam modificações duradouras nos circuitos cerebrais, culminando na formação de transtornos.

A hipótese epigenética surge aqui como principal aposta dos pesquisadores para explicar como os efeitos ambientais alteram o desenvolvimento e imprimem marcas químicas no cérebro, influenciando a saúde individual. Como afirmam Murgatroyd & Spengler³⁵ (p. 4): *“as mudanças epigenéticas oferecem um mecanismo plausível*

por meio do qual as experiências precoces poderiam ser integradas ao genoma para programar as respostas hormonais e comportamentais do adulto". Como se trata de mecanismos cujos efeitos são relativamente estáveis, uma vez que as modificações no funcionamento molecular do cérebro são duradouras, a hipótese epigenética explicaria como a influência ambiental se mantém presente e exerce efeitos em períodos posteriores da vida, quando o fator ambiental propriamente dito não está mais atuando.

Diversos fatores ambientais relevantes no desenvolvimento dos transtornos mentais vêm sendo investigados, compreendendo, entre outros, a experiência de estresse e a dieta materna durante a gravidez e variações nos cuidados maternos nas primeiras semanas de vida^{28,29,31}. Tais fatores exerceriam impacto especialmente nos chamados "períodos críticos do desenvolvimento", no qual o sistema nervoso central tem maior flexibilidade para mudança, tanto anatômica como funcional.

No caso do risco pós-natal, importa investigar as consequências de longo prazo das experiências ambientais adversas mais precoces. Baseando-se nessas pesquisas, observa-se um interesse renovado pela influência dos cuidados maternos na transmissão de comportamentos, o que também seria explicado por meio de mecanismos epigenéticos e de seus efeitos no desenvolvimento neuronal^{28,29,35,36}. Murgatroyd & Spengler³⁵ citam o psiquiatra e psicanalista inglês John Bowlby e a teoria do apego como a primeira evidência de que a investigação dos processos de vinculação a uma figura de cuidados é fundamental para o entendimento das respostas de ansiedade e estresse que estariam na base de diversos fenômenos psicopatológicos. Para os autores, os comportamentos de apego podem ser entendidos como um sistema biológico fundamental, com efeitos diretos sobre o desenvolvimento do cérebro.

O primeiro estudo neurocientífico a apresentar evidência de modificações epigenéticas no cérebro resultantes de variações nos cuidados maternos foi publicado na *Nature Neuroscience* em 2004 e, desde então, vem sendo maciçamente citado. A pesquisa de Weaver et al.³⁷, realizada com roedores, mostrou que o aumento dos cuidados maternos na primeira semana de vida – no caso, amamentar, lambear e carregar o filhote – produziu alterações na metilação do DNA no hipocampo dos descendentes. Essas alterações resultaram em respostas diferenciadas ao estresse e se mostraram estáveis ao longo do desenvolvimento, influenciando os padrões comportamentais exibidos posteriormente. Além disso, os filhotes das roedoras pouco "cuidadas", ao

serem separados da mãe biológica e criados por outra efetivamente "cuidadosa", exibiram transformações biológicas ajustadas ao padrão de cuidados da mãe adotiva, transformações estas que se mantiveram estáveis ao longo da vida adulta.

Desse modo, haveria uma associação entre a quantidade e a qualidade dos cuidados maternos ofertados nos momentos iniciais da vida, o desenvolvimento neuronal e as tendências de resposta a eventos estressores na vida adulta^{28,31,38,39,40,41,42}. No entanto, apenas a identificação de fatores adversos não garante o entendimento de seu impacto e, principalmente, do tipo de consequência que os mesmos podem ter. No caso do estresse, estudos indicam que o tipo de consequência que este fator ambiental específico pode ter no curso da vida do indivíduo (ou organismo, visto que boa parte das pesquisas é realizada com modelos animais) não necessariamente conduz à formação de transtornos, mas gera respostas diversas. Assim, a exposição precoce a um estresse modesto pode gerar resiliência, enquanto a exposição a estresse severo ou crônico pode desencadear mecanismos que contribuem para a vulnerabilidade aos transtornos mentais^{28,31,38}.

Portanto, a qualidade do fator ambiental pode modificar drasticamente o tipo de resposta surgida. Como vimos, além da intensidade, a temporalidade, ou seja, o período de vida durante o qual há contato com determinada influência ambiental, também é variável e determinante para o tipo de consequência surgida. Ainda que a neuroplasticidade se mantenha ao longo da vida, cada região do cérebro tem janelas críticas de desenvolvimento que ocorrem em momentos específicos. Essa especificidade é considerada estratégica para os pesquisadores, uma vez que a compreensão mais detalhada dos fenômenos nela envolvidos poderia dar ensejo a intervenções precoces, preventivas ou estimular o desenvolvimento de instrumentos de diagnóstico e terapias mais eficazes.

Além da temporalidade e da intensidade antes citadas, outra importante característica do funcionamento cerebral e epigenético diz respeito à flexibilidade dos processos aqui abordados. Dudley et al.²⁸ revisaram estudos nos quais foi observado que o estresse pré-natal, que teria efeitos negativos sobre o desenvolvimento subsequente, pode ser efetivamente compensado por cuidados maternos adequados no período pós-natal. Esse chamado "enriquecimento ambiental" foi observado em diversas pesquisas, todas realizadas com roedores, confirmando os primeiros resultados apresentados por Weaver et al.³⁷. Na mesma direção, foi observado que após um período de separação materna prolongado,

a partir do qual foi gerada uma resposta patológica de estresse, a colocação dos animais em um ambiente enriquecido de cuidados é capaz de anular os efeitos anteriormente constituídos.

Ainda que a maioria das pesquisas em epigenética e neurodesenvolvimento seja realizada por meio de modelos animais, alguns estudos vêm buscando investigar tais fenômenos em humanos. De fato, a tradução dos achados verificados nas pesquisas com modelos animais para pesquisas com humanos constitui um importante desafio no campo neurocientífico. Os resultados apresentados por McGowan et al.⁴³, em 2009, traduziram, pela primeira vez, as evidências de modificações genéticas em função de variações ambientais encontradas no estudo de Weaver. Originada no mesmo laboratório, a pesquisa analisou tecido cerebral humano, utilizando material do *Quebec Suicide Brain Bank*, e comparou três grupos: de indivíduos que cometeram suicídio e tiveram histórico de abuso na infância; de indivíduos que cometeram suicídio, sem o histórico de abuso; e um grupo controle, de indivíduos que tiveram outra causa de morte que não o suicídio. Os resultados apontaram alterações genéticas no hipocampo dos sujeitos do primeiro grupo, consistentes com os achados das pesquisas com roedores, indicando que o fator ambiental seria responsável pela variação⁴³.

Diversas outras pesquisas vêm sendo elaboradas com o intuito de investigar as situações de trauma, abuso e abandono infantil como fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais^{44,45}. Mais uma vez, a suposição é de que tais eventos exerçam efeitos biológicos no nível molecular capazes de alterar o desenvolvimento do cérebro, influenciar as respostas comportamentais às situações estressoras experimentadas ao longo da vida e, assim, aumentar a probabilidade de formação de transtornos mentais^{29,31}. No entanto, antes de serem apontados como determinantes, causa direta ou responsáveis pela formação dos transtornos, tais eventos estão sendo investigados como elementos importantes, mas componentes de uma cadeia etiológica complexa, altamente individualizada e aberta à mudança.

Considerações sobre o determinismo biológico e seu impacto no campo da saúde mental

A produção contemporânea do conhecimento biomédico vem promovendo o redirecionamento das principais hipóteses investigadas e a alteração dos modelos etiológicos adotados na explicação das doenças. As primeiras hipóteses inves-

tigadas, baseadas no determinismo biológico direto passam, gradativamente, a ser substituídas por hipóteses mais complexas sobre a formação das doenças. Com exceção da investigação das patologias genéticas simples, que são determinadas por alterações exclusivas em um único gene, as pesquisas baseadas no modelo científico do mecanicismo biológico não trouxeram os resultados empíricos esperados. Consequentemente, a esperança de encontrar exclusivamente no código genético humano o fundamento etiológico das principais doenças que nos acometem vem se dissipando.

De modo semelhante, no escopo de investigações neurocientíficas recentes, o objetivo de encontrar marcadores biológicos diretos, que pudessem ser identificados como causa dos transtornos mentais, não vem sendo alcançado com a esperada facilidade. É nesse contexto de decepção, reformulação e novos investimentos que a noção de vulnerabilidade começa a aparecer e se destacar nas pesquisas em neurociências e psiquiatria. Uma vez que as evidências científicas encontradas nas pesquisas do campo não têm sustentado a ambição reducionista, mas apontam para uma grande variabilidade de fatores de risco e para diferentes graus de vulnerabilidade possíveis, as interpretações encontradas nos artigos descrevem uma etiologia complexa, que resiste a tentativas de simplificação e previsibilidade. Assim, as noções de epigenética e neurodesenvolvimento são combinadas em uma descrição dos transtornos mentais que, ainda que localize o cerne da experiência patológica no funcionamento biológico, é menos determinista e mais probabilística do que esperavam seus idealizadores.

Na investigação da determinação biológica dos transtornos, como vimos, as pesquisas da chamada psiquiatria biológica localizam como núcleos de explicação da doença dois elementos fundamentais: a herança genética e o funcionamento cerebral. Entretanto, não obstante a manutenção da centralidade da herança genética e do funcionamento cerebral, um terceiro elemento vem sendo retomado e volta a compor a trajetória patológica, desempenhando um papel importante nos caminhos que conduzem à formação da doença. O ambiente, que em outros momentos do conhecimento psiquiátrico foi alçado à origem da causalidade da doença, e que no projeto neurocientífico original seria considerado menos relevante, volta a despertar interesse e a aparecer com relativo destaque nas pesquisas em genética psiquiátrica e desenvolvimento neuronal.

Tal fato, longe de ser trivial, vem sendo interpretado como uma mudança paradigmática nos

modos como o “biológico” e o “social” são entendidos nas ciências da vida ^{11,32,46}. A apresentação do genoma e do cérebro não como dados biológicos imutáveis, mas respondendo de forma plástica às solicitações, variações e adversidades do ambiente levaram Meloni ^{32,46} a argumentar a favor de uma virada social nas ciências da vida. O fundamental nessa mudança estaria no modo como o ambiente é tematizado nos referidos estudos; como fator que instrui, é formativo, não apenas como o que permite uma expressão biológica previamente determinada. Não pretendendo esgotar a discussão, que certamente ultrapassa as possibilidades deste trabalho, sinalizamos que a abertura da biologia para o ambiente necessariamente remete à dimensão social, uma vez que não é concebível falar em ambiente sem considerar a linguagem, as relações intersubjetivas, a história e a cultura que o permeiam.

Essa mudança no conhecimento biológico, mais especificamente, nas neurociências e psiquiatria, pode gerar consequências importantes para as definições de doença, para os limites que discriminam características psicopatológicas herdadas ou adquiridas e para a construção de formas inovadoras de diagnosticar, tratar e prevenir os transtornos mentais. Por um lado, entendemos que uma compreensão menos determinista da herança biológica pode promover leituras dos fenômenos mentais mais abertas às múltiplas possibilidades de existência inerentes à experiência humana, portanto mais sensíveis à individualidade e à singularidade. No campo da saúde mental, tal perspectiva pode representar um entendimento menos rígido das fragilidades, impossibilidades e diferenças dos indivíduos, privilegiando o investimento no cuidado e desestimulando práticas estigmatizadoras.

No entanto, o modo inovador como a variação do funcionamento biológico vem sendo apresentada nos artigos do campo não deixa de vir acompanhado de novas tentativas de padronização, previsibilidade e controle. Nessa direção, imagina-se que a natureza dinâmica e potencialmente reversível dos mecanismos da epigenese e do neurodesenvolvimento seria especialmente promissora para a identificação de novas estra-

tégias preventivas e alvos para intervenção ^{28,29}. Com o conhecimento da temporalidade dos principais eventos, seria possível vislumbrar um importante espaço para intervenções precoces, cujo foco primordial seria o período inicial da vida. Além desse período e das experiências que comumente o caracterizam, a continuidade da interação entre a herança genética e os fatores ambientais ao longo da vida estenderia a períodos posteriores as possibilidades de mudança e, conseqüentemente, de intervenção.

Enquanto os autores do campo valorizam as possibilidades de ampliação da intervenção psiquiátrica como aumento da oferta de assistência, muitos entendem a busca por alvos preventivos como oportunidade para o surgimento de intervenções apressadas, estigmatizadoras e ineficazes. As suposições de que com o conhecimento emergente será possível criar novos instrumentos de diagnóstico precoce, identificando com antecedência os indivíduos propensos a adoecer na idade adulta ²³ ou revelar novos alvos para as intervenções farmacêuticas, ao mesmo tempo em que se aprimoram os medicamentos atualmente disponíveis ²⁶, apontam para antigas tendências de expansão da ação psiquiátrica e, em consequência, de medicalização de variações comportamentais e emocionais corriqueiras, além de responderem aos interesses econômicos das indústrias farmacêuticas ^{6,47}.

O reconhecimento da complexidade biológica, presente nos artigos de genética psiquiátrica e desenvolvimento neuronal, não garante os usos que podem vir a ser feitos deste conhecimento, tampouco impede a reformulação de antigas intervenções psiquiátricas ou a permanência de interesses alheios ao cuidado em saúde mental. Indo além, o conhecimento neurocientífico pode permanecer sendo apresentado retoricamente na arena pública como capaz de oferecer respostas objetivas e precisas, descrevendo processos previsíveis, estáveis e pré-determinados. No entanto, a leitura atenta das principais teses recentes em neurociências e psiquiatria mostra que a biologia vem se revelando muito menos determinista do que o suposto no campo científico.

Colaboradores

L. R. Freitas-Silva participou da concepção, análise do material, redação e revisão do artigo. F. Ortega participou da concepção e da revisão do artigo.

Agradecimentos

Agradecemos a contribuição do parecerista.

Referências

- Shorter E. A history of psychiatry. From the era of the asylum to the age of prozac. New York: John Wiley; 1997.
- Rosenberg C. Contested boundaries: psychiatry, disease, and diagnosis. *Perspect Biol Med* 2006; 49:407-24.
- Ehrenberg A. "Le sujet cérébral". *Esprit* 2004; 309:130-55.
- Hyman S. Can neuroscience be integrated into the DSMV? *Nat Neurosci* 2007; 8:725-32.
- Hyman S. A glimmer of light for neuropsychiatric disorders. *Nature* 2008; 455:890-3.
- Rose N, Joelle A-R. *Neuro: the new brain sciences and the management of the mind*. Princeton: Princeton University Press; 2013.
- Vidal F, Ortega F. *Why we are our brains: history and forms of a modern creed*. New York: Fordham University Press; 2016.
- Ortega FJG, Vidal F. *Neurocultures. Glimpses into an expanding universe*. Frankfurt/New York: Peter Lang; 2011.
- Mayes R, Horwitz A. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *J Hist Behav Sci* 2005; 41:249-67.
- Lock M. The future is now: locating biomarkers for dementia. In: Burri RV, Dumit J, editors. *Biomedicine as culture: instrumental practices, technoscientific knowledge, and new modes of life*. New York: Routledge; 2007. p. 6-61.
- Rose N. The human sciences in a biological age. *Theory Cult Soc* 2013; 30:3-34.
- Strohman R. Genetic determinism as a failing paradigm in biology and medicine: implications for health and wellness. *J Soc Work Educ* 2003; 39: 169-91.
- Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? *PLoS Med* 2006; 3:709-13.
- De Vreese L, Weber E, van Bouwel J. Explanatory pluralism in the medical sciences: theory and practice. *Theor Med Bioeth* 2010; 31:371-90.
- Callard F, Fitzgerald D. *Rethinking Interdisciplinarity across the social sciences and neurosciences*. New York: Palgrave Macmillan; 2015.
- Singh I. Human development, nature and nurture: working beyond the divide. *BioSocieties* 2012; 7:308-21.
- Galea S, Uddin M, Koenen K. The urban environment and mental disorders: epigenetic links. *Epigenetics* 2011; 6:400-4.
- Fitzgerald D, Rose N, Singh I. Revitalizing sociology: urban life and mental illness between history and the present. *Br J Sociol* 2016; 67:138-60.
- The Psychiatric GWAS Consortium. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009; 166:540-56.

20. Freitas-Silva LR, Ortega F. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. *Physis (Rio J.)* 2014; 24:765-86.
21. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:226-61.
22. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler E. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:355-67.
23. Jirtle R, Skinner M. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8:253-62.
24. Borelli E, Nestler EJ, Allis CD, Sassone-Corsi P. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron* 2008; 60:961-74.
25. Sweatt JD. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 2009; 65:191-7.
26. Nestler E. Epigenetic mechanisms in psychiatry. *Biol Psychiatry* 2009; 65:189-90.
27. Franklin T, Mansuy I. Epigenetic inheritance in mammals: evidence for the impact of adverse environment effects. *Neurobiol Dis* 2010; 39:61-5.
28. Dudley KJ, Li X, Kobor MS, Kippin TE, Bredy TW. Epigenetics mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:1544-51.
29. Roth T, Sweatt D. Annual research review: epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52:398-408.
30. Toyokawa S, Uddin M, Koenen K, Galea S. How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Soc Sci Med* 2012; 74:67-74.
31. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68:314-9.
32. Meloni M. How biology became social and what it means for social theory. *Sociol Rev* 2014; 62: 593-614.
33. Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468:203-12.
34. Heim C, Binder E. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 2012; 233: 102-11.
35. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetics of early child development. *Front Psychiatry* 2011; 2:16.
36. Scott S. Parenting quality and children's mental health: biological mechanisms and psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 25: 301-6.
37. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7:847-54.
38. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:446-57.
39. Szyf M. DNA methylation, the early-life social environment and behavioral disorders. *J Neurodev Disord* 2011; 3:238-49.
40. Zhang TY, Meaney MJ. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annu Rev Psychol* 2010; 61:439-66.
41. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci* 2012; 15:1475-84.
42. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis* 2010; 39:66-72.
43. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12:342-8.
44. De Bellis M. The psychobiology of neglect. *Child Maltreat* 2005; 10:150-72.
45. Neigh GN, Gillespie CF, Nemeroff CB. The neurobiological toll of child abuse and neglect. *Trauma Violence Abuse* 2009; 10:389-410.
46. Meloni M. The social brain meets the reactive genome: neuroscience, epigenetics and the new social biology. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:1-12.
47. Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma and the medicalization of ordinary life. New York: William Morrow; 2013.

Abstract

Understanding the processes involved in the development of mental disorders has proven challenging ever since psychiatry was founded as a field. Neuroscience has provided new expectations that an explanation will be found for the development of mental disorders based on biological functioning alone. However, such a goal has not been that easy to achieve, and new hypotheses have begun to appear in neuroscience research. In this article we identify epigenetics, neurodevelopment, and plasticity as the principal avenues for a new understanding of the biology of mental phenomena. Genetic complexity, the environment's formative role, and variations in vulnerability involve important changes in the principal hypotheses on biological determination of mental disorders, suggesting a reconfiguration of the limits between the "social" and the "biological" in neuroscience research.

Biological Psychiatry; Neurosciences; Mental Health

Resumen

La comprensión de los procesos de formación de los trastornos mentales ha representado un desafío desde que nació el campo de la psiquiatría. El desarrollo de las neurociencias proporcionó un nuevo aliento a la expectativa de encontrar, estrictamente en el funcionamiento biológico, la explicación para el surgimiento de los trastornos mentales. No obstante, tal objetivo no se alcanza con la esperada facilidad, de modo que nuevas hipótesis comienzan a destacarse en las investigaciones neurocientíficas. En este artículo, identificamos las nociones de epigenética, neurodesarrollo y plasticidad como los principales indicativos de un nuevo modo de comprender la biología de los fenómenos mentales. La complejidad genética, el papel formativo del ambiente y las variaciones que caracterizan la vulnerabilidad implican importantes modificaciones en las principales tesis sobre la determinación biológica de los trastornos mentales, sugiriendo una reconfiguración de los límites entre lo "social" y lo "biológico" en las investigaciones en neurociencias.

Psiquiatría Biológica; Neurociencias; Salud Mental

Recebido em 13/Out/2015

Versão final rerepresentada em 03/Mai/2016

Aprovado em 19/Mai/2016