



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

OSMAR HENRIQUE DELLA TORRE

ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE DO RECEPTOR D2 DE
DOPAMINA E SINTOMAS PSICOPATOLÓGICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES

CAMPINAS

2016

OSMAR HENRIQUE DELLA TORRE

ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE DO RECEPTOR D2 DE
DOPAMINA E SINTOMAS PSICOPATOLÓGICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área
de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: PAULO DALGALARRONDO
COORIENTADOR: AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO OSMAR HENRIQUE DELLA TORRE, E
ORIENTADO PELO PROF. DR. PAULO
DALGALARRONDO.

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2012/14005-1

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D38a Della Torre, Osmar Henrique, 1983-
Associação entre polimorfismos do gene do receptor D2 de dopamina e sintomas psicopatológicos em crianças e adolescentes / Osmar Henrique Della Torre. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Paulo Dalgalarrodo.
Coorientador: Amilton dos Santos Júnior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Polimorfismo genético. 2. Dopamina. 3. Comportamento. I. Dalgalarrodo, Paulo, 1960-. II. Santos Júnior, Amilton dos, 1983-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Association between polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and psychopathological symptoms in children and adolescents

Palavras-chave em inglês:

Polymorphism, Genetic

Dopamine

Behavior

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Paulo Dalgalarrodo [Orientador]

Sheila Cavalcante Caetano

Antonia Paula Marques de Faria

Data de defesa: 30-08-2016

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

OSMAR HENRIQUE DELLA TORRE

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO

COORIENTADOR: PROF.DR. AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO

2. PROF(A). DR(A). SHEILA CAVALCANTE CAETANO

3. PROF(A). DR(A). ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 30 de agosto de 2016

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas;
é quem faz as verdadeiras perguntas”.

Claude Lévi-Strauss

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, por ser minha luz, força, meu conforto, por me mostrar novos caminhos e ter proporcionado ao longo dos anos o encontro com pessoas tão queridas e especiais.

Aos meus pais Osmar e Cecília, irmãs Adriana e Bruna, avós João e Eugênia, meu tio Luiz Carlos, os amigos Luciano Fortes e Ronald Simha e a doce Amanda pelo amor e constante incentivo, pelos ensinamentos de vida, pela confiança, presença em todas as escolhas e momentos e compreensão quando estive ausente.

Ao Professor Doutor Paulo Dalgalarro, querido orientador, pela oportunidade, confiança em meu trabalho, pelos conhecimentos compartilhados, conselhos e palavras de incentivo, enfim, pela paciência e carinho com os quais orientou este trabalho.

Ao Professor Doutor Amilton dos Santos Júnior, coorientador e amigo, pelo incentivo no caminho da ciência e conselhos ao longo dos anos.

Aos queridos amigos e colegas do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria: Lúcia, Leandro, Eliza, Nilton, Lucas, Thiago, Renato, Isabel, Marjourie, Júlia, Luiz Fernando, Luiz Fernando Pegoraro, Dr Antônio, Dra Renata e Dra Eloisa.

Aos pesquisadores do CBMEG, Taciane e Dra. Maricilda, pela parceria na determinação dos polimorfismos de nossos pacientes.

A todas as nossas crianças, adolescentes e cuidadores pela participação nesse projeto.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho, deixo meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Introdução – A dopamina está envolvida no controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição e memória. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – *single nucleotide polymorphism*) do gene do receptor D2 de dopamina (*DRD2*) foram associados com diversos sintomas mentais e comportamentais, incluindo alterações cognitivas e emocionais.

Objetivos – Estudar a associação entre os SNPs c.957C>T (rs6277) e o c.-585A>G (rs1799978) do gene *DRD2* e características do comportamento de crianças e adolescentes baseados no inventário *Child Behavior Checklist* (CBCL).

Método – Crianças e adolescentes entre oito e 20 anos, acompanhadas ambulatorialmente, tiveram a genotipagem dos SNPs c.957C>T e c.-585A>G com aplicação da escala CBCL junto aos cuidadores. Os dados foram arquivados e analisados utilizando-se o software SPSS, versão 22.0 e o teste de qui-quadrado foi aplicado para avaliar as diferenças em frequência dos alelos C e T do polimorfismo c.957C>T e dos alelos A e G do polimorfismo c.-585A>G, em relação aos escores agrupados da CBCL. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados – Oitenta e cinco pacientes foram avaliados e a presença do alelo T (C/T e T/T) do polimorfismo *DRD2* c.957C>T se associou com a ocorrência de problemas desafiadores e de oposição e problemas de atenção e hiperatividade, enquanto a ausência do alelo T (C/C) se associou com problemas para se alimentar. Não foram encontradas associações com o polimorfismo *DRD2* c.-585A>G. Os alelos pesquisados estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Conclusão – A presença do alelo T (C/T, T/T) do SNP c.957C>T esteve associada com condições de dificuldade de controle dos impulsos, autocontrole das emoções e regulação do comportamento contribuindo para a identificação de fenótipos comportamentais e mentais associados a expressão de genes.

Palavras chaves - Polimorfismo Genético, Dopamina, Comportamento

ABSTRACT

Introduction – Dopamine is involved in the movement control, learning, mood, emotions, cognition and memory. Single nucleotide polymorphisms (SNP) of the dopamine D2 receptor gene (*DRD2*) were associated with several neurological and mental disorders, including alterations in cognitive and emotional processes.

Objectives – The aim of this study was to evaluate the association between the SNPs c.957C>T (rs6277) and c.-585A> G (rs1799978) of the *DRD2* gene and behavioral characteristics of children and adolescents, based on the inventory Child Behavior Checklist (CBCL).

Method – Children and adolescents between eight and 20 years old, followed-up clinically, had the genotyping of the c.957C> T and c.-585A> G SNPs and the application of the CBCL was performed with caregivers. Data were stored and analyzed using the SPSS software, version 22.0, and the chi-square test was used to assess differences in the frequency of C and T alleles in the polymorphism c.957C>T and of A and G alleles in the polymorphism 585A>G, regarding the grouped CBCL scores. The significance level was 5%.

Results – Eighty five patients were assessed and the presence of the T allele (C/T and T/T) of the *DRD2* c.957C>T polymorphism was associated with the occurrence of defiant and opposition problems and attention and hyperactivity problems, while the absence of the T allele (C/C) was associated with problems with feeding. There were no associations regarding the *DRD2* c.-585A>G polymorphism. The SNPs were in Hardy-Weinberg-equilibrium.

Conclusion – The presence of the T allele (C/T, T/T) in the c.957C>T SNP was associated with conditions of difficulty in impulse control, self-control of emotions and conduct adjustment, contributing to the identification of mental and behavioral phenotypes associated with gene expression.

Keywords – Polymorphism, Genetic; Dopamine, Behavior

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	23
Figura 2	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	34
Tabela 2	35
Tabela 3	36
Tabela 4	37
Tabela 5	38
Tabela 6	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 5-HT - Serotonina (5-hidroxitriptamina)
- cAMP - adenosina-monofosfato ou AMP-cíclico
- CBCL – *Child Behavior Checklist*
- CBMEG - Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética
- CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
- CIPED - Centro de Investigação em Pediatria
- COMT - catecol O-metiltransferase
- DAT1 - Transportador de dopamina
- DRD2 - Gene do receptor D2 de dopamina
- EDTA - *Ethylenediaminetetraacetic acid* (ácido etilenodiamino tetra-acético)
- FCM - Faculdade de Ciências Médicas
- FDA - *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos)
- GABA - Ácido gama-aminobutírico
- HC - Hospital das Clínicas
- MAF – *Minor Allele Frequency* (Frequência do menor alelo)
- MAO - Monoaminoxidase
- mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro ou RNA mensageiro
- OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man*
- rs# *Reference SNP cluster* (número de referência de identificação do polimorfismo de nucleotídeo único)
- SNP - *Single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de nucleotídeo único)
- SPSS - *Statistical Package for Social Sciences* (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)
- TAS – Transtorno de ansiedade social
- TC – Transtorno de conduta
- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TDAH - Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
- TDO – Transtorno de oposição desafiante

TEI – Transtorno explosivo intermitente

TEPT - Transtorno de estresse pós-traumático

TOC - Transtorno obsessivo-compulsivo

TP – Transtorno de pânico

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

VMAT - Vesículas transportadoras de monoaminas

SUMÁRIO

Introdução	14
Objetivos	28
Sujeitos e métodos.....	29
Resultados	34
Discussão	39
Conclusão	44
Referências	45
Anexos	60
Aprovação do comitê de ética em pesquisa	60
Termo de consentimento livre e esclarecido	61

INTRODUÇÃO

Transtornos mentais na infância e adolescência

Os transtornos mentais, neurológicos e por uso de substâncias psicoativas constituem cerca de 13% dos gastos relacionados às doenças humanas, com um aumento de 41% entre 1990 e 2010, sendo estimado que tais transtornos são responsáveis por um em cada 10 anos de vida perdida(1,2).

A prevalência de algum transtorno mental em qualquer nível de gravidade ao longo da vida é de 46,4%, no qual os transtornos de ansiedade correspondem a 28,8%, seguidos dos transtornos de controle dos impulsos (24,8%), transtornos de humor (20,8%) e por uso de substâncias (14,6%)(3). Os estudos demonstram que muitos pacientes relatam o início dos sintomas na infância, sendo que dois terços o relatam antes da adolescência (3).

Os transtornos de ordem psiquiátrica são também bastante prevalentes na população infantil, afetando cerca de 13% das crianças brasileiras em idade escolar(4). De acordo com os achados de Paula et al., os valores de prevalência na população em idade escolar, para quadros ansiosos, foram 7,2%; para quadros depressivos, 0,5%; para déficit de atenção e hiperatividade, 4,5%; e para transtornos de conduta e desafiadores de oposição, 2,3% (4). Além disso, o início precoce dos transtornos está associado a piores fatores de risco e a pior prognóstico na vida adulta(5).

Modelos de explicação e classificação em psiquiatria

As buscas de modelos explicativos para os transtornos psiquiátricos envolvem processos a partir de perspectivas biológicas, psicológicas e socioculturais, os quais fogem dos modelos mecanicistas e exatos que buscam uma explicação única com base em princípios fundamentais ou em um conjunto de leis básicas, como as da física.(6,7).

As formulações diagnósticas e as bases descritivas que compõem as síndromes psiquiátricas derivam em parte das contribuições de Emil Kraepelin (1856-1926) que, além disso, foi pioneiro na busca de outros campos da ciência

relacionados como a psicologia, neuropatologia, farmacologia e genética, numa forma de melhor entender os fenômenos psiquiátricos.(8)

As classificações psiquiátricas nos séculos XIX e XX baseavam-se em pressupostos de características elementares dos transtornos mentais, as quais, enquanto construtos pouco definidos, podiam mudar drasticamente quando observadas sob ângulos diferentes(9). Um desapontamento quanto a tais classificações era que elas, em sua maioria, não conseguiam ser validadas, seja pela não descoberta de etiologia ou via fisiopatológica, seja pela convergência de indicadores independentes, levando a um processo multifatorial como o mais provável para a origem dos transtornos mentais(7).

Etiologia dos transtornos mentais

Os transtornos mentais são o reflexo de uma complexa interação entre genes e diversos ambientes através de um processo dinâmico e complexo, que resulta em mudanças de curto e longo prazo em fatores como a expressão gênica, interações celulares, formação de estruturas e circuitos neurais e comportamento de longo prazo(10–12). Segundo Kenneth Kendler, uma abordagem em múltiplos níveis de causalidade (biológico/genético, psicológico, social e cultural/econômico) apresenta uma maior chance de aproximação plausível das entender as causas dos transtornos de ordem mental(6).

As causas dos transtornos mentais surgem a partir de inter-relações dimensionais, complexas, em múltiplos níveis, entre características específicas do indivíduo (fatores biológicos, genéticos e psicológicos), características ambientais (cuidado parental, relacionamento interpessoal, exposição a eventos estressores) e sociais (rede de apoio, vizinhança, nível socioeconômico)(11). A suscetibilidade genética de cada indivíduo a um determinado transtorno pode variar muito e a expressão desses genes pode depender da particularidade de ambientes de risco(13,14).

O genótipo do indivíduo pode alterar o efeito da exposição que um estressor ambiental provoca em relação ao desenvolvimento de transtornos mentais, atuando como moderador do efeito de eventos adversos(10,15). A interação gene-ambiente é marcada por heterogeneidade na resposta das

peessoas a tais eventos, com respeito a diferenças na probabilidade do desenvolvimento do transtorno em questão(11). Nesse sentido, observa-se que o mesmo estressor pode adquirir proporções devastadoras em um indivíduo, enquanto em outro pode promover o crescimento e o fortalecimento pessoal, dando origem ao conceito de resiliência(11). Evidências mostram que características individuais prévias ao evento estressor, como temperamento e funcionamento cognitivo, que estão sob influência genética, estão associadas à resiliência, além de outros fatores, que operam em diferentes momentos do tempo em relação ao evento. (11,16,17)

Após a varredura de todo o genoma, não foram encontraram resultados consistentes que associassem variações comuns no genoma aos transtornos psiquiátricos e, mesmo nos estudos com autismo e esquizofrenia, o efeito de associação foi muito pequeno(18). A partir de então, diversos estudos começaram a avaliar o papel das variações genéticas nos processos psicológicos, e não mais em associações das variações genéticas com síndromes psiquiátricas como unidade de análise(11,15–17).

Bases fisiopatológicas dos transtornos mentais

Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma síndrome comportamental, mental e cognitiva complexa, heterogênea, que afeta cerca de 1% da população mundial adulta e tem relação com o desenvolvimento do cérebro causadas por fatores genéticos e ambientais (19,20). Múltiplos genes, com efeitos mínimos e penetrância incompleta, podem interagir entre si e com diversos fatores ambientais, levando ao quadro final de esquizofrenia(21,22). Sua herdabilidade é 80% em gêmeos monozigóticos e a idade média de início entre 16 a 30 anos (19,23,24).

A disfunção da neurotransmissão dopaminérgica contribui para a gênese dos sintomas psicóticos, mas também há evidências da participação ampla e variável de outras áreas do cérebro e circuitos como variações em genes que codificam receptores glutamatérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, endocanabinoides, do ácido gama-aminobutírico (GABA) e de proteínas das famílias de canais de cálcio voltagem dependentes(19,21,25–27).

Transtornos do humor

Os transtornos do humor são condições psicopatológicas e neurobiológicas complexas. A prevalência da depressão é cerca de 10 a 25% em mulheres e 5 a 12% em homens, enquanto a prevalência do transtorno bipolar é cerca de 1,5%, afetando igualmente homens e mulheres(28). A presença de transtornos do humor na infância aumenta o risco desses transtornos na idade adulta (29). A ocorrência de depressão, por exemplo, dobra o risco dessa condição na adolescência, bem como a presença de sintomas depressivos antes dos vinte anos quase triplica o risco de depressão no adulto (16% e 43%, respectivamente)(29).

O transtorno afetivo bipolar em crianças e adolescentes mostra-se ainda controverso em relação aos limites de sintomas maníacos nessa faixa etária. A prevalência da doença bipolar na infância nos Estados Unidos, passou de 0,42% em 1994 para 6,7% em 2003, enquanto nos países europeus os valores permaneceram baixos(30). A controvérsia sobre os episódios de mania e hipomania na infância levou a questionamentos quanto a outros possíveis diagnósticos relacionados, como quadros de déficit de atenção e hiperatividade graves e desregulação grave do humor, que foi incluído no DSM-5 como transtorno disruptivo da desregulação do humor(30,31).

O conhecimento sobre alterações nos sistemas monoaminérgicos, como as vias que envolvem noradrenalina, serotonina, dopamina e glutamato, evoluiu de forma considerável nas últimas décadas, levando a uma melhor compreensão dos mecanismos celulares e das vias de sinalização intracelular, sendo as principais: adenilato ciclase, guanilato ciclase, fosfoinositídeo, induzida por cálcio, via da Wnt e tirosina quinase(32–34). Essas vias são o local de ação das medicações antidepressivas e antimaníacas (32–34).

Transtornos de ansiedade

Os transtornos de ansiedade associam-se a uma variedade de alterações em substratos neuroanatômicos, neuroendócrinos e neurotransmissores(35). Caracterizam-se por medo disfuncional e/ou ansiedade que afetam de forma negativa crianças e adolescentes, sendo acompanhados

por representações cognitivas, sintomas físicos e modificações comportamentais disfuncionais quanto a intensidade, duração ou frequência(35). Os quadros de ansiedade na infância e adolescência afetam de 2,5 a 30% dessa população e são representados pelos transtorno de pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno de ansiedade de separação e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)(35–37).

O TP se origina de uma disfunção no circuito cerebral do medo e evidencia alteração na função serotoninérgica (38,39). O TP é considerado o de maior herdabilidade, e em parentes de primeiro grau de pacientes com TP, o risco de desenvolvê-lo é de 5 a 16% (36). A vulnerabilidade genética ao TP é estimada entre 30 e 40% (36).

O TAG se caracteriza por preocupação excessiva referente a acontecimentos ou atividades na maior parte dos dias e sua prevalência aproximada, ao ano, é de 3 a 5% (36,40). A hipótese sobre a etiologia do TAG é a da desregulação do receptor regulatório GABA_A. e, além disso, haveria a atividade diminuída dos receptores de benzodiazepínicos e do receptor de serotonina(40–42). A contribuição genética no TAG é menos evidente do que em outros transtornos ansiosos, com herdabilidade em torno de 30% nas pesquisas com gêmeos monozigóticos(42).

O TEPT ocorre após exposição é caracterizado por sintomas intrusivos, evitação, perturbação dos estados emocionais e excitação e reatividade aumentadas (43). Sua prevalência durante a vida é estimada em 1 a 14% (36,43). O modelo neuroanatômico para o TEPT coloca como estruturas envolvidas: o hipocampo e sua diminuição pós exposição a múltiplos estressores; os sistemas subcorticais, que regulam o medo, particularmente a amígdala; a estrutura do cíngulo anterior, relacionado ao medo condicionado; o eixo hipófise-hipotálamo-adrenal, que se torna hipoativo; e o sistema nervoso simpático, com hiperatividade (43,44). A neurotransmissão envolvida no TEPT é creditada ao sistema serotoninérgico, noradrenérgico, GABAérgico e dopaminérgico (45–47). A herdabilidade, tanto para sintomas gerais quanto para específicos do TEPT, como revivências, evitação e hipervigilância varia entre 30 a 40% (48).

O TAS inicia-se comumente no princípio da adolescência, com prevalência de até 16% da população (49). O TAS tem, como características, um medo excessivo de ser observado, avaliado negativamente ou humilhado em situações de exposição social, acompanhado de sintomas físicos e evitação da situação temida (49). Os dois principais sistemas envolvidos no TAS são o serotoninérgico, com uma menor ligação ao receptor 5HT1A nas regiões límbicas e paralímbicas (amígdala, núcleo dorsal da rafe, insula e cíngulo anterior), e o dopaminérgico, com sítios de menor receptação de dopamina e menor potencial de ligação dos receptores D2 no estriado (49,50). O fator genético para herdabilidade é estimado em 65% e poucos genes vem sendo associados à ansiedade social, sendo citados os genes da catecol O-metiltransferase (COMT) e do transportador de dopamina (DAT1), além da associação com genes de transporte do 5-HT.

O TOC possui uma prevalência na vida adulta de 2,3% e, na população pediátrica, entre 2 a 4%, entre as idades de 7,5 a 12,5 anos (51,52). O modelo de explicação neuroanatômico aponta para o envolvimento de estruturas do córtex orbitofrontal, do cíngulo anterior, dos gânglios da base e tálamo, num desequilíbrio entre as vias direta e indireta gerando um déficit de inibição comportamental (53). Os receptores mais importantes implicados no TOC são serotoninérgicos, dopaminérgicos e glutamatérgicos (53). Quanto à herdabilidade, os estudos com gêmeos monozigóticos demonstram sintomas obsessivos-compulsivos em crianças com valores entre 27 a 65% e uma influência poligênica (54).

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) manifesta-se antes dos 12 anos de idade e, segundo levantamentos populacionais, a prevalência na maioria das culturas ocorre em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos (55). Dentre as causas do TDAH são aventados fatores genéticos, distúrbios do neurodesenvolvimento e fatores psicossociais (56).

Estudos de neuroimagem, neurofisiologia, neuroquímica e genética do TDAH sugerem um desenvolvimento anormal das funções cerebrais relacionadas a cognição, atenção, emoção e controle motor (57). Os neurotransmissores envolvidos no TDAH incluem os sistemas dopaminérgico, adrenérgico, serotoninérgico e colinérgico (56,57). Os estudos genéticos mostram uma herdabilidade entre 60-75% e sugerem um grande número de genes envolvidos, cada um com um pequeno, mas significativo, efeito, interagindo com fatores ambientais para aumentar a suscetibilidade para o TDAH (57).

Transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta

Os transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta incluem condições que envolvem problemas de autocontrole de emoções e comportamentos, os quais violam os direitos dos outros e/ou colocam os indivíduos em conflitos com normas sociais ou figuras de autoridade (55). Transtorno de oposição desafiante (TOD), transtorno da conduta (TC) e transtorno explosivo intermitente (TEI) tem uma prevalência de 3,3%, 4% e 2,7%, respectivamente (55).

O suporte neurobiológico para o TEI evidencia anormalidades no sistema serotoninérgico e dopaminérgico, áreas do sistema límbico (cingulado anterior) e do córtex orbitofrontal, com respostas da amígdala a estímulos de raiva mais intensas em indivíduos com TEI, em comparação com indivíduos saudáveis (58,59).

O TOD e o TC sofrem influências de fatores genéticos e ambientais e apresentam disfunções associadas à regulação e ao processamento da punição (reatividade ao cortisol diminuída ao estresse, hiporreatividade da amígdala a estímulos negativos e prejuízo na transmissão serotoninérgica e noradrenérgica), processamento de recompensa (hiporreatividade do sistema nervoso para os estímulos de incentivo e baixa atividade do córtex orbitofrontal para recompensa e disfunção dopaminérgica) e controle cognitivo (deficiência nas funções executivas quando fatores motivacionais estão envolvidos, com

prejuízo no funcionamento do sistema paralímbico, englobando o córtex cingulado e o orbitofrontal) (60).

Transtornos da alimentação

Os transtornos da alimentação acometem, em sua maior parte, adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, sendo as duas principais síndromes a anorexia nervosa (AN) e a bulimia nervosa (BN) (61). A prevalência de AN é de 0,5 a 2%, com um pico de idade de início dos 13 aos 18 anos e taxa de mortalidade de 5 a 6% (61). A prevalência de BN varia entre 0,9 a 3% com idade de início dos 16 aos 17 anos e taxa de mortalidade estimada de 2% (61).

Os mecanismos para controle da ingesta alimentar envolvem interações entre neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina), neuromoduladores (colecistocinina, hormônio liberador de corticotrofina, peptídeo Y, leptina e vasopressina) e substâncias neuroendócrinas (hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, hormônio liberador de gonadotrofina, hormônios tireoidianos, cortisol, hormônio do crescimento e insulina)(62–64).

Autismo

As características do transtorno do espectro autista (TEA) são: prejuízo persistente na comunicação e interação social, e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (55). Estudos de neuroanatomia mostraram uma redução no número de neurônios na amígdala, no giro fusiforme, no cerebelo e sinais de neuroinflamação persistente (65). Há alterações nos sistemas de neurotransmissores serotoninérgico e GABAérgico, sendo descritas a hiperserotoninemia e a redução na expressão de enzimas e receptores GABA, além da descrição de alterações nos sistemas de ocitocina e vasopressina em relação aos prejuízos no contato social (65). Estimativas de herdabilidade com base em taxas de concordância entre gêmeos variam de 37 a 90% (65,66).

Neurotransmissão dopaminérgica no cérebro humano

A dopamina é um neurotransmissor que consiste de uma molécula catecol ligada a uma etilamina, sendo classificada como catecolamina, e está envolvida no controle dos movimentos, humor, emoções, aprendizado, memória e cognição(67–70).

A síntese de dopamina ocorre primariamente no terminal pré-sináptico, via hidroxilação do aminoácido tirosina, pela enzima tirosina hidroxilase (TH), para L-Dopa (3,4 dihidroxifenilalanina)(69,70). Uma vez gerada, a L-Dopa é rapidamente convertida em dopamina pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), uma mesma enzima envolvida na produção de serotonina. Após a síntese, a dopamina é sequestrada do citosol e armazenada dentro de vesículas sinápticas transportadoras de monoaminas vesicular (VMAT) (69,70). A dopamina vesicular é liberada na sinapse no terminal neuronal por exocitose, após estimulação (potencial de ação), e reciclada de volta para dentro do terminal pelo transportador de dopamina (DAT) ou degradada pela ação das enzimas MAO ou COMT (69,70).

Os neurônios dopaminérgicos centrais, conforme figura 1, originam-se em distintas partes do cérebro, podendo ser distinguidas quatro vias principais: via mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e túbero-infundibular (67,69,71). A via mesolímbica está associada a recompensa e comportamentos aprendidos, tendo, em sua disfunção, problemas associados de dependência e comportamentos aditivos, esquizofrenia e outras psicoses, e distúrbios da atenção e hiperatividade (67,69,71). A via mesocortical é responsável por motivação, recompensa, emoção e controle dos impulsos, estando implicada nos sintomas deficitários da esquizofrenia e nos distúrbios da atenção e hiperatividade (67,69,71). A via nigroestriatal é reguladora do movimento e seu comprometimento é evidente na doença de Parkinson e nos efeitos colaterais das medicações antipsicóticas, incluindo a discinesia tardia (67,69,71). A dopamina liberada na via túbero-infundibular é transportada pelo suprimento sanguíneo hipofisário até a hipófise, em que regula a secreção de prolactina (67,69,71).

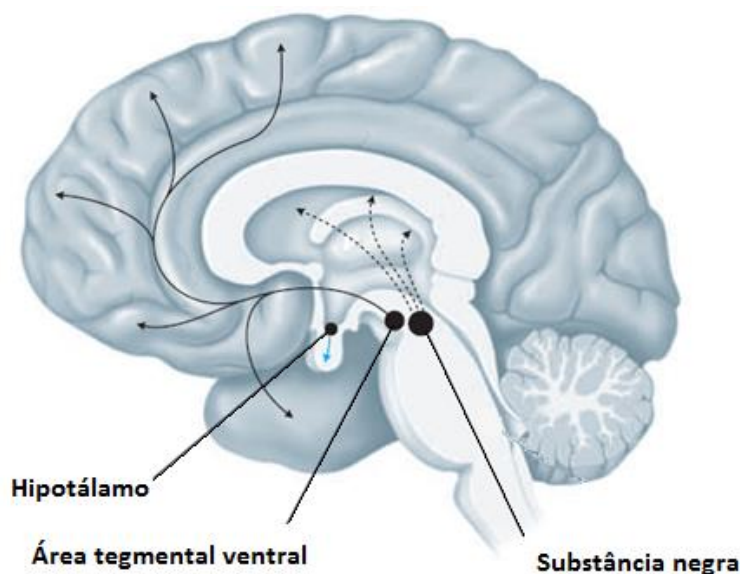


Figura 1: Vias centrais da dopamina. Os neurônios que se originam no hipotálamo e projetam-se para a hipófise (seta azul) são tonicamente ativados e inibem a secreção de prolactina sendo esta a via túbero-infundibular. Os neurônios que se projetam da substância negra para o estriado (pontilhado) regulam o movimento através da via nigro-estriatal. Acredita-se que os neurônios dopaminérgicos que se projetam da área tegmental ventral para o sistema límbico e o córtex pré-frontal (setas pretas cheias) desempenham papéis na regulação do humor e do comportamento, formando as vias mesolímbica e mesocortical. **Fonte:** adaptado de 'Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia', 2009.

Receptores dopaminérgicos

Os receptores de dopamina são distintos de outros na farmacologia, na sequência de aminoácidos, na distribuição e nas funções fisiológicas, sendo organizados em duas famílias – os receptores tipo D1 e os tipo D2, de acordo com o efeito sobre a formação de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP)(67,69). A ativação dos receptores classe D1 leva a um aumento do cAMP, enquanto os tipos D2 inibem a produção de cAMP (67,69). Os estudos dessas proteínas receptores revelou cinco receptores distintos, codificados, cada um deles, por um gene. A classe D1 contém dois receptores de dopamina (D1 e D5), enquanto a classe D2 contém três receptores (D2, D3 e D4) (67,69).

Os receptores D1 e D2 são expressos em altos níveis em sistema límbico, tálamo, hipotálamo e estriado (núcleo caudado e putâmen), onde desempenham papel no controle motor dos núcleos da base, bem como no núcleo *accumbens* e tubérculo olfatório(67,69,72). Os receptores D2 são

também expressos em altos níveis nos lactóforos da adeno-hipófise, regulando secreção de prolactina, e são esses os receptores importantes para a ação dos antipsicóticos(67,69,72). Os receptores D3 e D4 estão relacionados aos receptores D2 tanto funcional quanto estruturalmente, sendo os D3 expressos no sistema límbico, enquanto os receptores D4 foram localizados em córtex frontal, diencéfalo e tronco encefálico (67,69,72). Os receptores D4 também são um possível alvo para a esquizofrenia e dependência de drogas, além do controle do alerta e do humor(67,69,72). Os receptores D5 apresentam distribuição esparsa e são expressos em baixos níveis no hipocampo, tubérculo olfatório e hipotálamo(67,69,72).

Polimorfismo de nucleotídeo único

Diferentes versões de uma determinada sequência de DNA em um local cromossômico são chamadas de alelos(73). Quando os alelos são tão comuns que são encontrados em mais de 1% dos cromossomos na população em geral, constituem um polimorfismo genético(74). Qualquer sítio de DNA no qual existam alelos múltiplos como componentes estáveis da população é, por definição, polimórfico(74). Dentre os diferentes tipos de polimorfismos, um é o chamado de SNP (do inglês: *single nucleotide polymorphism*), que ocorre quando um nucleotídeo é substituído por outro na sequência de DNA, como mostra a figura 2 (73,74).

Os SNPs são variações uniformemente distribuídas por todo o genoma, aparecem cerca de uma vez a cada 100-300 pares de bases ao longo do genoma humano e podem ser encontradas em íntrons, éxons e sequências regulatórias no genoma (73,74).

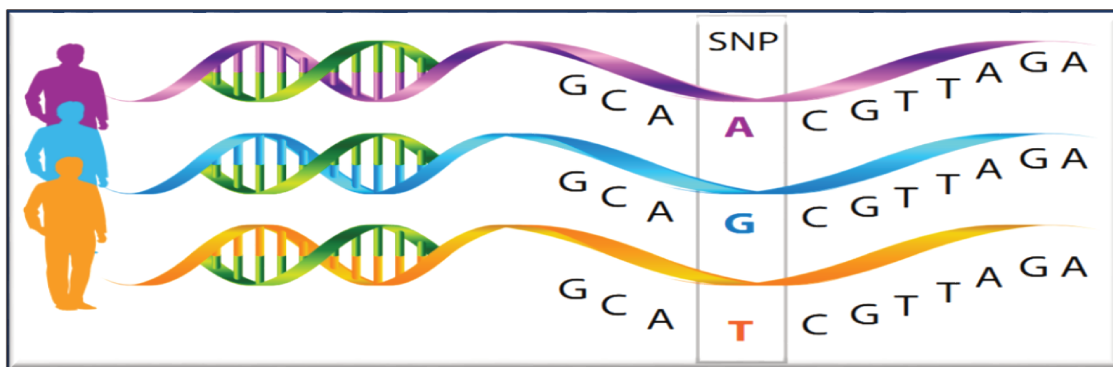


Figura 2: Polimorfismo de Nucleotídeo Único - SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) é uma alteração no código genético de um indivíduo onde um único nucleotídeo (adenina [A], citosina [C], guanina [G] ou timina [T]) está substituído por outro na sequência de DNA. **Fonte:** <https://neuroendoimmune.wordpress.com/2014/03/27/dna-rna-snp-alphabet-soup-or-an-introduction-to-genetics/>

Gene *DRD2* – OMIM *126450(75)

O gene do receptor D2 de dopamina (*DRD2*), localizado em 11q23.2, possui 8 éxons distribuídos em 66 kb, dos quais cerca de 50 kb correspondem ao íntron que separa o primeiro éxon dos demais éxons codificantes. Sete éxons codificam uma proteína com 443 aminoácidos do receptor de dopamina D2 e este gene possui 579 variações nucleotídicas descritas (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/ProtVariations?db=core;g=E NSG00000149295;r=11:113409615-113475691;t=ENST00000362072).

O *DRD2* apresenta duas isoformas, uma longa e outra curta, as quais são geradas por um *splicing* alternativo do exon 6 no mRNA(71). Ambas tem funções distintas, bem como uma capacidade diferencial para aumentar a concentração de *DRD2*(71). A isoforma curta é denominada de D2S e a longa de D2L, sendo as duas expressas concomitantemente nas mesmas células (76). Estudos *in vivo* sugerem que D2S atue como autorreceptor e se concentre na membrana pré-sináptica, enquanto D2L se encontra preferencialmente na membrana pós-sináptica(76).

A sinalização dos receptores regula funções fisiológicas, como locomoção, produção de hormônio e tendência ao abuso de drogas (76). Este gene está envolvido na farmacodinâmica e tem grande interesse investigativo, pois pode afetar o mecanismo de ação de uma determinada droga no organismo,

devido a suas variações genéticas, o que pode levar a mudanças na resposta clínica(76).

A dopamina modula a motivação e a circuitaria de recompensa central, de modo que deficiências na transmissão dopaminérgica por meio de antagonismo de seus receptores podem perpetuar o aumento de ingestão alimentar, como forma de compensar um circuito de recompensa atenuado (77). Estudos utilizando variações nucleotídicas como alvos apontaram que determinadas variantes de *DRD2* estão envolvidas no ganho de peso induzido por antipsicóticos (77–79). Variações genéticas podem levar a alterações na expressão dos receptores dopaminérgicos, modificando a resposta clínica dos pacientes em uso de antipsicóticos, e causando efeitos colaterais indesejáveis(77–79).

A variação c.-585A>G (rs1799978), em que ocorre a troca de A para G na posição c.-585, tem sido associada a uma resposta mais rápida ao tratamento com antipsicóticos em adultos com esquizofrenia (80). Este achado é consistente com os resultados de que uma menor densidade de DRD2 poderia estar associada a uma ocupação relativamente maior de receptores, resultando em uma melhor resposta ao tratamento (80,81). Poderia, entretanto, também se correlacionar a uma maior concentração de prolactina, uma vez que o bloqueio dopaminérgico aumenta a sua liberação (80,81). De acordo com um estudo sobre variantes do receptor D2 e indução de hiperprolactinemia em crianças e adolescentes, o genótipo A/A desta variante foi associado a um efeito protetor forte contra a elevação da prolactina (82). O alelo A tem resposta mais rápida ao tratamento com risperidona (80). A dopamina inibe a secreção de prolactina, ao atuar nos receptores D2, de modo que drogas que bloqueiam esses receptores aumentam níveis de prolactina(82).

O polimorfismo c.957C>T (rs6277), localizado no sétimo éxon do gene, representa uma mudança silenciosa no códon 319, onde ocorre a troca de uma citosina (C) para uma timina (T) na posição c.957C>T. O alelo T está associado com a redução e a estabilidade do mRNA e com uma baixa disponibilidade de DRD2 no estriado em indivíduos saudáveis (83,84). Esta mesma variante encontra-se em menor frequência em indivíduos com esquizofrenia, possuindo um efeito protetor contra o transtorno, comparado com

a variante C, associada à maior expressão de receptores DRD2 (85). O genótipo T/T foi também encontrado em maior quantidade em indivíduos com sintomas de depressão (86). Esse SNP também é associado com consumo de álcool (87,88). Em outro estudo, com pacientes com doença de Parkinson, em tratamento com levodopa, encontrou-se uma associação deste marcador genético com ocorrência de discinesia (89).

Os neurotransmissores de dopamina têm tido um papel chave nos estudos dos sintomas da esquizofrenia, pois a ativação de receptores D2 por uma variedade de agonistas provoca aumento da atividade motora e comportamental, agravando a condição (19,80).

A ausência de cura ou de tratamentos marcadamente exitosos, além da escassez de intervenções preventivas para os transtornos mentais, refletem uma compreensão limitada do cérebro e seus mecanismos moleculares e celulares.(2) Iniciativas de cooperação global para realização de pesquisas sobre etiologia e tratamento dos distúrbios de ordem mental e neurológica, assim como a implementação de políticas que visem intensificar intervenções eficazes são a proposta do consórcio Grandes Desafios em Saúde Mental Global(2).

A maioria dos transtornos psiquiátricos é causada por interações complexas entre vários genes e fatores ambientais. A análise do sequenciamento do DNA tem identificado diversos SNPs a determinadas características de transtornos mentais e comportamentais, bem como identificado genes associados a uma determinada doença ou fenótipo comportamental, sendo assim, é possível utilizá-las como marcadores genéticos.

Assim, o estudo aprofundado dos SNPs se aplica não apenas ao processo de diagnóstico, mas também à prevenção (33). Uma visão mais ampla dos efeitos dessas variantes gênicas pode ganhar nova importância à medida que se, p.ex, possam criar fármacos geneticamente orientados de acordo com as necessidades de cada paciente (33,34).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Investigar a associação entre polimorfismos do gene do receptor D2 de dopamina e identificar fenótipos comportamentais e mentais ligados a expressão desse gene.

Objetivo específico

Investigar a associação entre os polimorfismos c.-585A>G (rs1799978) e c.957C>T (rs6277) do gene do receptor D2 do sistema dopaminérgico humano e identificar possíveis fenótipos comportamentais e mentais em crianças e adolescentes.

SUJEITOS E MÉTODOS

Tipo de estudo – Trata-se de um estudo descritivo do tipo transversal.

Local do estudo – O estudo foi realizado no Ambulatório de Psiquiatria de Crianças e de Adolescentes do Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no período de março de 2014 a agosto de 2015. Trata-se de um serviço que atende tipicamente casos graves, em níveis de média e alta complexidade de atenção à saúde mental que aqueles mais comumente encontrados na rede primária de saúde.

Seleção dos sujeitos - A população do presente estudo foi selecionada por conveniência, sendo composta pelos pacientes incluídos em estudo anterior (Farmacogenética dos efeitos adversos da risperidona em crianças e adolescentes) que avaliou as frequências de obesidade, hipertensão arterial, síndrome metabólica, resistência insulínica, dislipidemias e hiperprolactinemia em crianças e adolescentes em uso de risperidona para o tratamento de transtornos mentais e comportamentais (90,91). Os pacientes daquele estudo que permaneceram em acompanhamento psiquiátrico no HC-Unicamp foram, em sua própria figura e na de seus responsáveis legais, convidados a também participar do presente estudo.

População de estudo – Oitenta e cinco crianças e adolescentes entre oito e 20 anos de idade, em tratamento de transtornos mentais e comportamentais para os quais a risperidona era prescrita, foram avaliados, com realização de genotipagem dos SNPs estudados e aplicação de escalas no período entre junho de 2014 a fevereiro de 2015.

Aspectos éticos – Os pais ou responsáveis legais de todos os indivíduos incluídos no presente estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-Unicamp (Parecer 44199, Certificado de Apresentação para Apreciação

Ética (CAAE) 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012). Nos pacientes com 18 anos ou mais, os pacientes também assinaram o TCLE.

Instrumento utilizado para pesquisa de sintomas mentais e comportamentais – Além dos dados clínicos sobre uso de medicações e sobre diagnósticos registrados nos prontuários, a pesquisa utilizou, para quantificação da presença e da gravidade dos sintomas mentais e comportamentais, o instrumento **CBCL/6-18 (*Child Behavior Checklist para idades entre 6-18 anos*)**(92). Os questionários foram aplicados nos dias das consultas médicas psiquiátricas, após o término das mesmas, sendo este um instrumento estruturado, respondido pelos pais ou cuidadores do avaliado em relação ao seu comportamento. Foi elaborado por Achenbach em 1991, e atualizado em 2001, tendo sido validado para aplicação na população brasileira por Bordin, Mari e Caeiro(93). É referido como um dos instrumentos mais eficazes na quantificação das respostas parentais sobre o comportamento dos filhos(94). Tal inventário fornece o perfil de problemas comportamentais e emocionais em grupos sindrômicos, não sendo válido como instrumento diagnóstico(94,95).

A versão para crianças e adolescentes de seis a 18 anos foi utilizada no presente estudo, sendo composta por 138 sentenças, das quais 20 referem-se à competência social e 118 a problemas de comportamento. O respondente deve atribuir, a cada problema, as pontuações: 0, se não é verdadeiro; 1, se é pouco verdadeiro ou frequente; e 2, se é muito verdadeiro ou frequente. A avaliação deve ser baseada no comportamento da criança ou adolescente nos últimos seis meses. Além dessas questões, a versão da CBCL utilizada permite uma análise das competências das crianças, incluindo: esportes e outras atividades, organizações, trabalhos e tarefas, amizades, relacionamento com outras pessoas, capacidade de brincar/trabalhar sozinha e funcionamento na escola.

As análises dos dados preenchidos no inventário são feitas por um programa de computador denominado *Assessment Data Manager (ADM)*, *software* central do Sistema de Avaliação Empiricamente Baseado do Achenbach (ASEBA) (*Achenbach System of Empirically Based Assessment*). Com base nos inventários, o *software* apresenta os itens de problemas exibindo-os em gráficos e apontando a situação do paciente em cada grupo de síndromes

comportamentais e emocionais avaliado. Além dos perfis de síndromes, os itens podem ser apresentados em perfis de escalas de gravidade, orientados pela quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)(96).

A competência social é agrupada em três escalas: atividade, sociabilidade e escolaridade. A soma dos escores brutos das três escalas fornece o escore final da competência social.

Os problemas de comportamento, por sua vez, são agrupados em três tipos de perfis:

- a) Escalas de grupamentos específicos dos seguintes problemas comportamentais e emocionais: ansiedade/depressão, retraimento/depressão, queixas somáticas, problemas sociais, problemas com o pensamento, problemas de atenção, comportamento desafiador e comportamento agressivo.
- b) Escalas que agrupam os sintomas psicopatológicos de acordo com as seguintes características: problemas internalizantes, externalizantes, ambos e outros. A escala de problemas internalizantes é a soma dos escores de ansiedade/depressão, retraimento/depressão e queixas somáticas. A escala de problemas externalizantes é a soma dos escores de comportamento desafiador e comportamento agressivo. Na categoria outros problemas, as perguntas questionam se há sintomas de estresse pós-traumático, se a criança/adolescente evacua na calça, gosta de contar vantagens, é cruel com animais, não come bem, rói unhas, come exageradamente, está acima do peso, tem problemas físicos, gosta de se exhibir, dorme em demasia, fala em demasia, chupa o dedo, urina na calça, urina na cama, choraminga, gostaria de ser do sexo oposto e outros.
- c) Escalas de perfis orientados pelo DSM-IV mostra quais são problemas afetivos, problemas ansiosos, problemas somáticos, problemas de déficit de atenção e hiperatividade, problemas de oposição e desafiadores, problemas de conduta; perfil de lentidão cognitiva, problemas obsessivos compulsivos e problemas de estresse pós-traumático.

Os resultados ponderados no CBCL permitem classificar as crianças/adolescentes, nas categorias avaliadas, em: “não clínica”, “limítrofe” e “clínica”. Para as escalas sociais, os escores são considerados “clínicos” quando abaixo de 30, “limítrofes”, entre 30 e 33, e “não clínicos”, acima de 33. Para as escalas comportamentais, os escores são considerados “clínicos” quando acima de 70, “limítrofes”, entre 67 e 70, e “não clínicos”, inferior a 67. Para o escore total, “clínicos” são os que possuem pontuação acima de 63, “limítrofes”, entre 60 e 63, e “não clínicos”, abaixo de 60.

Genotipagem dos SNPs do *DRD2* - As amostras de DNA genômico foram obtidas a partir de 8 mL de sangue total periférico, colhidos em tubo com o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) 0,5 M pH 8,0. A extração do DNA genômico foi realizada pela técnica padronizada no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) – Unicamp, através de lise com proteinase K (Boehringer Mannheim, Alemanha) e determinação dos SNPs c.957C>T (rs6277) e c.-585A>G (rs1799978) do gene *DRD2* foi realizada por PCR (*polymerase chain reaction*) em tempo real, utilizando enzimas de restrição ou *primers* alelo-específicos.

Equilíbrio de Hardy-Weinberg – A análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi feita por meio do programa *Haploview* (*BROAD Institute*), para os polimorfismos investigados. Tal análise foi realizada comparando-se as frequências dos genótipos encontradas e frequências esperadas dentro do princípio de Hardy-Weinberg onde o valor de p deve ser $\geq 0,01$ para que estejam em equilíbrio no grupo estudado¹.

¹ Em genética, o Princípio de Hardy-Weinberg afirma que as frequências genotípicas de um único *locus* estão fixas e em equilíbrio em uma população numerosa, que não está em processo evolutivo franco e após pelo menos uma geração de acasalamento aleatório(73). Para um polimorfismo genético bialélico, se a frequência dos alelos “A” e “a” são, respectivamente, “p” e “q”, então “(p + q) = 1”. As frequências esperadas para cada genótipo formado a partir desses alelos (AA, Aa e aa) são “p²”, “2pq” e “q²”, nas quais “p² + 2pq + q² = 1”. Assim, se as frequências dos genótipos em determinada população estudada não mostram diferenças estatisticamente significativas desse padrão de distribuição, diz-se que estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg(129).

Desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg podem ocorrer por fatores relacionados a problemas de genotipagem e à estratificação da amostra, principalmente em decorrência étnica, e podem-se obter associações que não expressem a realidade (73). Por exemplo, pode-se encontrar uma associação entre um polimorfismo e uma doença porque existe uma estratificação populacional étnica(73).

Análise estatística – Os dados foram arquivados e analisados utilizando-se o software SPSS, versão 22.0. Para a análise estatística agrupamos os resultados ponderados da CBCL em dois grupos distintos onde, no primeiro consideramos sem alterações (“não clínica”) versus com alterações (“limítrofe” e “clínica”) e, no segundo grupo consideramos para a análise estatística os pouco alterados (“não clínico” e “limítrofe”) versus muito alterados (“clínica”). O teste de qui-quadrado foi aplicado para avaliar as diferenças em frequência dos alelos C e T do polimorfismo c.957C>T e dos alelos A e G do polimorfismo c.-585A>G, em relação aos escores agrupados da CBCL. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Este estudo foi composto por 85 pacientes, sendo que 65 (76,5%) eram do sexo masculino e 20 (23,5%) do feminino, tendo uma idade média de $13,4 \pm 2,7$ anos. A amostra foi composta por 61 (71,8%) indivíduos brancos, 15 (17,6%) pardos, 8 (9,4%) negros e 1 (1,2%) amarela. A Tabela 1 mostra que a avaliação CBCL foi respondida em sua maioria por mulheres 72 (84,7%) que acompanhavam as crianças e adolescentes no momento da consulta.

Tabela 1 – Distribuição dos cuidadores que responderam ao inventário CBCL

Feminino	n = 72	84,7%
Mãe biológica	50	58,8%
Madrasta	6	7,1%
Avó	8	9,4%
Cuidadora do abrigo	5	5,9%
Outros	3	3,5%
Masculino	n = 13	15,3%
Pai biológico	8	9,4%
Avô	1	1,2%
Cuidador do abrigo	2	2,3%
Outros	2	2,3%

Todos os pacientes deste estudo estavam em uso de risperidona. O uso de risperidona em monoterapia representou 19 (22,7%) do total de tratamento farmacológico da amostra. Antidepressivos foram associados ao tratamento em 46 (54,1%) casos, seguidos por psicoestimulantes, em 23 (27,1%), e clonidina, em 11 (12,9%). Anticonvulsivantes, lítio, benzodiazepínicos e outros antipsicóticos associados representaram 15 (17,6%) do total de medicamentos utilizados.

As síndromes psiquiátricas, de acordo com avaliação clínica por psiquiatras experientes, para as quais a risperidona foi instituída para o tratamento foram descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Síndromes psiquiátricas avaliadas clinicamente e descritas nos prontuários médicos

Síndrome	Pacientes
Disruptiva/agressiva	42 (49,4%)
Hipercinética	35 (41,2%)
Depressiva	29 (34,1%)
Deficiência intelectual	24 (28,2%)
Autismo	20 (23,5%)
Fóbico-ansiosa	17 (20%)
Transtorno de aprendizado	13 (15,3%)
Psicótica	6 (7,1%)

As análises dos inventários da CBCL feitas pelo *Software Assessment Data Manager (ADM)*, e desmembradas em competência social e problemas de comportamento encontram-se descritas na tabela 3.

Tabela 3 – Análises do inventário da CBCL feitas pelo *software ADM* (n = 85)

Itens	Limítrofe + Alterados (%)
Escore da escala de competências em atividades	64 (75,3%)
Escore da escala de competências sociais	25 (29,4%)
Escore da escala de competências escolares	40 (47,1%)
Escore total das competências	68 (80%)
Síndrome relativa a ansiedade/depressão	28 (32,9%)
Síndrome relativa a retraimento/depressão	26 (30,6%)
Síndrome relativa a queixas somáticas	26 (29,4%)
Síndrome relativa a problemas sociais	38 (44,7%)
Síndrome relativa a problemas do pensamento	24 (28,2%)
Síndrome relativa a problemas de atenção	43 (50,6%)
Síndrome relativa a comportamento desafiador	27 (31,8%)
Síndrome relativa a comportamento agressivo	48 (56,5%)
Problemas internalizantes	48 (56,5%)
Problemas externalizantes	59 (69,4%)
Total de problemas	65 (76,5%)
Problemas da afetividade pela orientação do DSM – IV	32 (37,6%)
Problemas da ansiedade pela orientação do DSM – IV	26 (30,6%)
Problemas somáticos pela orientação do DSM – IV	22 (25,9%)
Problemas de atenção e hiperatividade pela orientação do DSM-IV	41 (48,2%)*
Problemas desafiadores e opositores pela orientação do DSM-IV	46 (54,1%)*
Problemas de conduta pela orientação do DSM – IV	39 (45,9%)
Lentidão cognitiva	24 (28,2%)
Problemas obsessivos-compulsivos	11 (12,9%)
Problemas de estresse pós-traumático	34 (40%)
Faz cocô na calça ou fora do vaso sanitário	16 (18,8%)
Gosta de contar vantagem?	23 (27,1%)
É cruel com animais?	11 (12,9%)
É difícil para comer?	18 (21,2%)*
Rói as unhas?	40 (47,1%)
Come exageradamente?	51 (60%)
Está gordo? Acima do peso?	33 (38,8%)
Tem outro problema físico de ordem emocional?	20 (23,5%)
Gosta de se exhibir, fazer palhaçadas?	44 (51,8%)
Dorme mais que a maioria das crianças/ adolescentes durante o dia e/ou noite?	33 (38,8%)
Fala demais?	47 (55,3%)
Chupa o dedo?	3 (3,5%)
Faz xixi na calça durante o dia?	15 (17,6%)
Faz xixi na cama?	20 (23,5%)
Choraminga?	24 (28,2%)
Gostaria de ser do sexo oposto?	5 (5,9%)
Apresenta outro problema não mencionado?	3 (3,5%)

* Resultado associado com o polimorfismo c.957C>T rs6277 com significância estatística (p < 0.05)

Os polimorfismos estudados apresentaram distribuição em equilíbrio de Hardy-Weinberg, tendo o SNP c.957C>T (rs6277) do gene *DRD2* o valor $p = 0,4169$, enquanto para o SNP c.-585A>G (rs1799978) o valor encontrado foi de $p = 0,246$. Ambos os polimorfismos foram, portanto, considerados viáveis para estudos de associação (97). A distribuição genotípica dos polimorfismos dos genes *DRD2* e os valores de Frequência do Menor Alelo – MAF (*Minor Allele Frequency*) estudados encontram-se descritas na tabela 4, juntamente com a MAF das populações depositadas em banco de dados.

Tabela 4 - Distribuição genotípica dos polimorfismos dos genes *DRD2* e os valores de MAF da população estudada e da população global

SNP	Genótipo	MAF* estudado	MAF* banco de dados
rs1799978	A/A 66 (77,6%)	G = 11,2%	G = 11,9%
	A/G 19 (22,4%)		
rs6277	C/C 43 (50,6%)	T = 27,6%	T = 24,4%
	C/T 37 (43,5%)		
	T/T 5 (5,9%)		

* MAF – *Minor Allele Frequency*

A distribuição das frequências alélicas da população estudada para os SNP rs1799978 e rs6277 do gene do receptor D2 de dopamina encontram-se descritas na Tabela 5, juntamente com a distribuição alélica para as populações africana, ameríndia, do leste asiático, europeia e do sul asiático.

Tabela 5 - Distribuição das frequências alélicas da população estudada e de populações depositadas em bancos de dados para os polimorfismos do gene do receptor 2D de dopamina

Distribuição genotípica	Grupo estudado	População geral	Africana	Ameríndia	Leste asiático	Europeia	Sul asiático
rs1799978	A: 88,8%	A: 88%	A: 83%	A: 92%	A: 82%	A: 94%	A: 92%
	G: 11,2%	G: 12%	G: 17%	G: 8%	G: 18%	G: 6%	G: 8%
rs6277	C: 72,34%	C: 76%	C: 94%	C: 67%	C: 94%	C: 46%	C: 68%
	T: 27,6%	T: 24%	T: 6%	T: 33%	T: 6%	T: 54%	T: 32%

Na tabela 6 estão dispostos os resultados das análises estatisticamente significativas em relação aos resultados da escala CBCL, analisados pelo software ASEBA, e os polimorfismos estudados.

Tabela 6 - Associações encontradas entre resultados da CBCL e os polimorfismos do gene *DRD2* rs6277*

	Presença do alelo T (C/T e T/T)	Ausência do alelo T (C/C)	p	χ²
Problemas desafiadores e de oposição pelo DSM-IV				
Nenhuma alteração (0)	14 (35,9%)	25 (64,1%)	0,022	5,265
Com alteração (1 e 2)	28 (60,9%)	18 (39,1%)		
Não come bem				
Nenhuma alteração (0)	37 (55,2%)	30 (44,8%)	0,039	4,276
Com alteração (1 e 2)	5 (27,8%)	13 (72,2%)		
Problemas de atenção e hiperatividade pelo DSM-IV				
Pouca alteração (0 e 1)	26 (61,9%)	35 (81,4%)	0,046	3,983
Muito alteração (2)	16 (38,1%)	8 (18,6%)		

*Não foram encontradas associações entre *DRD2* rs1799978 e a CBCL

DISCUSSÃO

O presente trabalho investigou os polimorfismos c.957C>T (rs6277) e c.-585A>G (rs1799978) do gene do receptor D2 de dopamina e uma possível associação com o inventário dos comportamentos de crianças (CBCL). De acordo com os dados expostos na tabela 6, houve associação entre o polimorfismo c.957C>T (rs6277) e a ocorrência de problemas desafiadores e de oposição, problemas de atenção e hiperatividade e problemas para se alimentar. Não foram encontrados achados estatisticamente significativos para o SNP c.-585A>G (rs1799978).

O SNP c.957C>T (rs6277) apresentou as frequências alélicas semelhantes à população geral, segundo os projetos 1000 Genomes e HapMap(98,99). A frequência do alelo mais raro (MAF - Minor Allele Frequency) foi 27,7%, enquanto na população mundial é 24,4%(98). Na tabela 5, nota-se que a distribuição genotípica das populações da África, Ásia e Europa diferem entre si e também do presente estudo, pois, nas populações asiática e africana, o genótipo T/T está praticamente ausente (6%), e na população da Europa há frequência maior de heterozigotos (54%), indicando uma heterogeneidade entre essas populações, e uma semelhança da brasileira com a dos ameríndios(98,99). Para o SNP c.-585A>G (rs1799978), as frequências alélicas deste estudo foram também semelhantes às da população geral, com MAF na população global 11,9%, discretamente maior do que a obtida neste estudo de 11,2% para o alelo G.(100,101).

A população brasileira é intensamente miscigenada e a cor de pele não reflete diferenças étnicas substanciais em termos genotípicos(102). A grande miscigenação racial brasileira decorre da participação de povos europeus de pele branca, africanos negros, asiáticos de pele amarela e do povo indígena nativo(103). O pequeno número de mulheres brancas entre os colonizadores portugueses estimulou relações sexuais destes com escravas negros e indígenas nativas(103). Esta mistura deu origem a outros grupos, como "pardos" (a mistura de branco e preto), "caboclos", ou "mamelucos" (a mistura de povos brancos e indígenas), e "cafuzos" (a mistura de negros com pessoas

indígenas)(103). Pena et al. mostraram recentemente que no Brasil não se pode prever a cor de pessoas a partir de sua ancestralidade genômica(103).

Como resultado, a miscigenação no Brasil é um aspecto que deve ser sempre considerado em qualquer estudo usando análise racial ou de antecedentes étnicos geográficos(104). A análise adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi considerada como oficial desde 1991 para a classificação racial nos estudos demográficos(104). Esta classificação usa auto declaração na recolha de dados, ou seja, a pessoa escolhe a partir de uma lista de cinco categorias raciais (brancos, pretos, pardos, amarelos e indígenas) (104). O IBGE define os indivíduos que se declaram como pardos e pretos como "negros" (104).

Os resultados do presente estudo mostram uma maior frequência de associação entre sintomas externalizantes os quais, segundo Goodman, resultam em comportamentos hiperativos, desafiadores, agressivos ou antissociais(105). Estes sintomas incluem condições de dificuldade de controle dos impulsos, autocontrole das emoções e regulação do comportamento(55). Há um espectro de externalização comum associado a dimensões de personalidade denominadas desinibição e, inversamente, retraimento(55). Os problemas desafiadores e de oposição e os problemas de atenção e de hiperatividade são comuns e prejudiciais(106–108). Ocorrem comumente em comorbidade e compartilham alguns fatores etiológicos comuns(106–108).

O sistema dopaminérgico influencia e regula diversas atividades neuronais e fisiológicas, como o ciclo de sono-vigília, mecanismos de recompensa e de reforço, motivação e aprendizado, além de modular o controle do movimento voluntário(67,70,109,110). Estudo prévio do polimorfismo c.957C>T evidenciou que a presença do alelo T (C/T, T/T) promove uma diminuição da tradução do RNAm do gene DRD2, com consequente diminuição da densidade de receptores DRD2 e redução da função dopaminérgica(83,111,112).

No presente estudo, a presença do alelo T (C/T e T/T) foi associada a problemas de atenção e de hiperatividade quando estes apresentavam quadros clinicamente significativos. A desregulação no sistema de recompensa

tem sido proposta como um modelo teórico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), sendo proposto que a falha no controle da liberação fásica de dopamina no estriado resultaria em prejuízo no funcionamento da via corticoestriatal, na ligação entre os córtices cingulado anterior e parietal com o núcleo caudado(113,114). Segundo Dichter et al, a redução da função dopaminérgica pode estar implicada com prejuízos na aprendizagem, pior controle comportamental e, embora com influência mais fraca, também com recompensas sobre o comportamento (113,114).

O transtorno desafiador opositivo (TDO) envolve violação do direito de terceiros e das regras sociais(55). Caracteriza-se por padrões recorrentes de comportamentos desafiadores contra figuras de autoridade, agressividade e violência(108,114). É frequente a associação entre TDAH, TDO e outros tipos de comportamento impulsivo(108,114). Os polimorfismos dopaminérgicos têm associação com uma variedade de fenótipos mal adaptativos e antissociais(108). Sugere-se que haja uma inabilidade no controle dos impulsos, ligada a maior propensão à violência e à agressividade(108). A hiporreatividade do córtex orbitofrontal e a redução da atividade dopaminérgica relacionam-se com hipossensibilidade do sistema de recompensa, favorecendo possivelmente comportamentos transgressores, delinquência e abuso de substâncias psicoativas(60).

Quanto à associação entre a afirmação “É difícil para comer” da CBCL, houve associação com a ausência do alelo T (C/C) do polimorfismo C957T. Portadores do alelo T têm menor número de receptores D2 no estriado(115–117). É descrito que esse fato promove um funcionamento hipodopaminérgico caracterizado como síndrome da deficiência de recompensa(115–117). Dados prévios sugerem que baixos níveis de receptores D2 dopaminérgicos estão associados a aumento de ingestão alimentar e ganho de peso(116). Considerados agentes de reforço positivo, alimentos, álcool e outras drogas de abuso promovem a liberação de dopamina no sistema mesolímbico, estando associados com eventos prazerosos e gratificantes(114,116,118). Na literatura, são descritas evidências da associação do SNP c.957C>T (rs6277) com maior ganho de peso em pacientes tratados com antipsicóticos(78,119). Por outro lado, pacientes com genótipo T/T

apresentam um consumo significativamente superior de sucralose(120). Também é relatado que o alelo T teria efeito protetor contra a anorexia nervosa(78,120,121).

As análises do inventário CBCL (Tabela 2) detectaram um número superior de pacientes com síndrome relativa a ansiedade/depressão 28 (32,9%) e problemas de ansiedade pela orientação do DSM – IV 26 (30,6%) quando comparados com a frequência das síndromes psiquiátricas descritas como fóbico-ansiosas 17 (20%) de acordo com a avaliação clínica no prontuário. Os pais tendem a relatar mais os problemas de comportamento na escola e dificuldades relacionais, enquanto que as crianças tendem a relatar mais os sintomas relacionados a medo, ansiedade, obsessões e compulsões, ou ideias delirantes(3,37,122–124). A avaliação dos cuidadores pode trazer informações mais confiáveis para descrever desordens externalizantes, enquanto, para a descrição de estados mentais internalizados, o ideal é a informação obtida diretamente com as próprias crianças e adolescentes (125).

A CBCL não fornece informações suficientes para auxiliar no diagnóstico de transtornos específicos de ansiedade, mas é útil como ferramenta para fornecer informações sobre a presença de qualquer transtorno de ansiedade, podendo ser útil na clínica psiquiátrica(123,125). O uso da CBCL contribuiu para a pesquisa de sintomas que vão além da queixa principal que motiva o comparecimento à consulta, ampliando a detecção de sintomas que nem sempre são pesquisados diretamente pelo clínico.

Uma limitação do estudo foi o fato de todos os pacientes estarem em uso de risperidona no momento da aplicação da CBCL, uma vez que os sujeitos foram selecionados a partir de estudo anterior, no qual o uso de risperidona havia sido critério de inclusão (90,91). A avaliação dos pais e cuidadores em relação ao comportamento dos filhos tende a se concentrar em problemas mais atuais. A prescrição da risperidona nos casos de transtornos externalizantes pode melhorar estes comportamentos e influenciar em menor percepção ou detecção dos mesmos quando da aplicação da CBCL. Apesar disso, as taxas foram altas o que sugere que os sintomas eram importantes quando da realização das entrevistas, mesmo com o uso da medicação.

Outra limitação foi com relação a associação entre a afirmação “É difícil para comer” da CBCL com a ausência do alelo T (C/C) do polimorfismo C957T, pois essa afirmação dentro dos padrões culturais brasileiros leva a maioria das pessoas a pensar em que ser difícil para comer significa comer pouco e, dessa forma, seria de interesse futuro questionar especificamente qual a percepção do cuidador quanto a ingesta alimentar da criança ou adolescente (126–128).

CONCLUSÃO

O achado da associação do alelo T do polimorfismo c.957C>T (rs6277) com sintomas disruptivos/agressivos, problemas de conduta e desafiadores de oposição e problemas de atenção e hiperatividade contribui para a identificação de fenótipos comportamentais e mentais associados a expressão de genes, em particular daqueles genes associados ao sistema dopaminérgico. Novos estudos, analisando possíveis associações longitudinais entre os polimorfismos pesquisados e sintomas de ocorrência mais comum em adultos (sintomas maniformes, psicóticos, depressivos e comportamentos aditivos) deverão ser realizados. Assim, o estudo aprofundado dos SNPs se aplica não apenas ao processo de diagnóstico, mas também à medicina preventiva. Além disso, a identificação de relações entre variações do perfil genético populacional e síndromes comportamentais pode trazer contribuição significativa para o conhecimento do complexo processo de causalidade dos transtornos mentais, na infância, adolescência e período adulto.

REFERÊNCIAS

1. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2015 Oct 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454360>
2. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* [Internet]. 2011 Jul 6 [cited 2015 Jun 12];475(7354):27–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3173804&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2014 Jul 10];62(6):593–602. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208678>
4. Paula CS, Coutinho ES, Mari JJ, Rohde LA, Miguel EC, Bordin IA. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jan 25];37(2):178–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462015000200178&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, Fombonne E, Poulton R, Martin J. Differences in Early Childhood Risk Factors for Juvenile-Onset and Adult-Onset Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2016 Feb 4];59(3):215. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=206124>
6. Kendler KS. Explanatory models for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Jan 26];165(6):695–702. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2744075&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Banzato CEM. Critical evaluation of current diagnostic systems. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 Jan 26];50(3):155–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2738361&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Kendler KS, Jablensky A. Kraepelin's concept of psychiatric illness. *Psychol Med* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2016 Jan 26];41(6):1119–26.

Available from:

http://journals.cambridge.org/abstract_S0033291710001509

9. Kendler KS. An historical framework for psychiatric nosology. *Psychol Med* [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 Jan 27];39(12):1935–41. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2783473&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front psychiatry* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Jan 27];5:48. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4030208&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Polanczyk G V. Em busca das origens desenvolvimentais dos transtornos mentais. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* [Internet]. 2009 [cited 2016 Jan 27];31(1):6–12. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082009000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
12. Dick DM, Agrawal A, Keller MC, Adkins A, Aliev F, Monroe S, et al. Candidate gene-environment interaction research: reflections and recommendations. *Perspect Psychol Sci* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jan 26];10(1):37–59. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4302784&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 May 15 [cited 2016 Jan 10];57(10):1117–27. Available from:
<http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322305001034/fulltext>
14. Polanczyk G, Bigarella MP, Hutz MH, Rohde LA. Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Dec 29];16(22):2462–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513229>
15. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Nov 1];47(3–4):226–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492258>
16. Gröger N, Matas E, Gos T, Lesse A, Poeggel G, Braun K, et al. The

- transgenerational transmission of childhood adversity: behavioral, cellular, and epigenetic correlates. *J Neural Transm* [Internet]. 2016 May 12 [cited 2016 Aug 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169537>
17. Roth TL. Epigenetic mechanisms in the development of behavior: advances, challenges, and future promises of a new field.
 18. Talkowski ME, Rosenfeld JA, Blumenthal I, Pillalamarri V, Chiang C, Heilbut A, et al. Sequencing chromosomal abnormalities reveals neurodevelopmental loci that confer risk across diagnostic boundaries. *Cell* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2016 Aug 2];149(3):525–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521361>
 19. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Jan 14 [cited 2016 Jan 22]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615011216>
 20. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2014 May 10 [cited 2015 Jun 23];383(9929):1677–87. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127444&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Murray RM, Lappin J, Di Forti M, Addington J, Addington D, Allardyce J, et al. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Aug 3];18 Suppl 3:S129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499406>
 22. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Jun [cited 2016 Aug 3];65:185–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073049>
 23. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):23–58.
 24. Janoutová J, Janácková P, Serý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 2];37(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26994378>
 25. Bergeron R, Coyle JT. NAAG, NMDA receptor and psychosis. *Curr Med Chem* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 6];19(9):1360–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22304714>
 26. Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Muñoz M, Garzón J. The cannabinoid

- receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 6];4:169. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24427139>
27. Bronsard G, Alessandrini M, Fond G, Loundou A, Auquier P, Tordjman S, et al. The Prevalence of Mental Disorders Among Children and Adolescents in the Child Welfare System: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Aug 6];95(7):e2622. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886603>
 28. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Feb 17];34:119–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4100461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. Costello EJ, Maughan B. Annual Research Review: Optimal outcomes of child and adolescent mental illness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;56(3):324–41.
 30. Grimmer Y, Hohmann S, Poustka L. Is bipolar always bipolar? Understanding the controversy on bipolar disorder in children. *F1000 Primie Reports* [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 7];6(111). Available from: <http://f1000.com/prime/reports/m/6/111>
 31. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 [cited 2016 Aug 8];1603. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org>
 32. Barnett JH, Smoller JW. The Genetics of Bipolar Disorder.
 33. Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Zarate CA. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm*. 2014;121(8):907–24.
 34. Roy M, Tapadia MG, Joshi S, Koch B. Molecular and genetic basis of depression. *J Genet* [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Feb 11];93(3):879–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572252>
 35. Salum GA, DeSousa DA, Rosario MC do, Pine DS, Manfro GG, Salum GA, et al. Pediatric anxiety disorders: from neuroscience to evidence-based clinical practice. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 8];35:S03-S21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462013000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

36. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Aug 8];43(5):897–910. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781489>
37. Merikangas KR, He J-P, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct [cited 2016 Aug 2];49(10):980–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855043>
38. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Aug 8];157(4):493–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739407>
39. Dresler T, Guhn A, Tupak S V, Ehliis A-C, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Aug 8];120(1):3–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692647>
40. Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen H-U. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Aug 8];5(4):315–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466031>
41. Nutt DJ. Neurobiological Mechanisms in Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 11):22–7.
42. Stein MB. Neurobiology of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):15–9.
43. Jorge RE. Posttraumatic stress disorder. *Continuum (Minneap Minn)* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Aug 8];21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):789–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039855>
44. Davidson JRT, Stein DJ, Shalev AY, Yehuda R. Posttraumatic stress disorder: acquisition, recognition, course, and treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2004 [cited 2016 Aug 8];16(2):135–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260364>
45. Broekman BFP, Olff M, Boer F. The genetic background to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(3):348–62.

46. Guerreiro D, Brito B, Baptista JL, Galvão F. Post-traumatic stress: the mechanisms of trauma. *Acta Med Port.* 2007;20(4):347–54.
47. Birmes P, Senard JM, Escande M, Schmitt L. [Biological factors of PTSD: neurotransmitters and neuromodulators]. *L'Encéphale* [Internet]. [cited 2016 Aug 8];28(3 Pt 1):241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091785>
48. Almlí LM, Fani N, Smith AK, Ressler KJ. Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(2):355–70.
49. Fink M, Akimova E, Spindelegger C, Hahn A, Lanzenberger R, Kasper S, et al. SOCIAL ANXIETY DISORDER: EPIDEMIOLOGY, BIOLOGY AND TREATMENT SOZIALPHOBIE: EPIDEMIOLOGIE, BIOLOGIE UND THERAPIE. *Psychiatr Danub.* 2009;21(4):533–42.
50. Furmark T. Neurobiological aspects of social anxiety disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* [Internet]. 2009 [cited 2016 Aug 8];46(1):5–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728568>
51. Geller DA. Obsessive-Compulsive and Spectrum Disorders in Children and Adolescents. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29(2):353–70.
52. Drubach DA. Obsessive-compulsive disorder. *Continuum (Minneap Minn)* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Aug 8];21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):783–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039854>
53. Bokor G, Anderson PD. Obsessive-compulsive disorder. *J Pharm Pract* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Aug 8];27(2):116–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576790>
54. Browne HA, Gair SL, Scharf JM, Grice DE. Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37(3):319–35.
55. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
56. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, et al. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2002 Oct [cited 2015 Dec 29];27(4):607–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00315-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00315-9)
57. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jun 30];16(5):422–

33. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109037981200013X>
58. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Aug 9];20(3):254–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936249>
59. Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 1997 Jun [cited 2016 Aug 9];20(2):395–403. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196921>
60. Matthys W, Vanderschuren LJMJ, Schutter DJLG. The neurobiology of oppositional defiant disorder and conduct disorder: altered functioning in three mental domains. *Dev Psychopathol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Feb 24];25(1):193–207. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22800761>
61. Campbell K, Peebles R, Smink F, Hoeken D van, Hoek H, Domine F, et al. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Aug 8];134(3):582–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157017>
62. Wang G-J, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* [Internet]. 2001 Feb 3 [cited 2015 May 20];357(9253):354–7. Available from:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673600036436/fulltext>
63. Halford JCG, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2004 Apr [cited 2016 Aug 8];5(3):221–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15058309>
64. Holterman MJ, Le Holterman A-X, Browne AF. Pediatric obesity. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Oct 23];92(3):559–82, viii. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610912000576>
65. Lai M-C, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar 8 [cited 2014 Jul 10];383(9920):896–910. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673613615391>
66. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. THE FAMILIAL RISK OF AUTISM HHS Public Access. *JAMA*. 2014;311(17):1770–7.
67. MISSALE C, NASH SR, ROBINSON SW, JABER M, CARON MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev* [Internet].

- 1998 Jan 1 [cited 2015 Dec 22];78(1):189–225. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/78/1/189.long>
68. Emilien G. Dopamine receptors – “physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol Ther* [Internet]. 1999 Nov [cited 2015 Dec 22];84(2):133–56. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725899000297>
 69. Laurance I. Burton, Chabner BA, Knollmann BC. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12th ed. Porto Alegre: AMGH; 2012. 2080 p.
 70. Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. 972 p.
 71. Picetti R, Saiardi A, Abdel Samad T, Bozzi Y, Baik JH, Borrelli E. Dopamine D2 receptors in signal transduction and behavior. *Crit Rev Neurobiol* [Internet]. 1997 Jan [cited 2016 Jan 15];11(2–3):121–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209827>
 72. Money KM, Stanwood GD. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Nov 22];7:260. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3867667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 73. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson, *genética na medicina*. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
 74. Alberts B. *Biologia Molecular da Célula*. 5ª. Porto Alegre: Artmed; 2010. 1600 p.
 75. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® . Universidade Johns Hopkins, Baltimore, MD. Número MIM: MIM { 126450}: data de acesso: 2016 Jun 19. Available from: <http://www.omim.org/entry/126450>
 76. Usiello A, Baik JH, Rougé-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, et al. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* [Internet]. 2000 Nov 9 [cited 2016 Jan 15];408(6809):199–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/35041572>
 77. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Aug 25];17(3):242–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894153>
 78. Müller DJ, Zai CC, Sicard M, Remington E, Souza RP, Tiwari AK, et al.

- Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Mar 1];12(2):156–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2010.65>
79. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* [Internet]. 2008 Oct 17 [cited 2016 Mar 1];322(5900):449–52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2681095&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 80. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Mar [cited 2016 Jan 15];163(3):529–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513877>
 81. Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui N, Nagashima U, Ono S, et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Jan 15];149(3):246–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823405>
 82. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. Variants of the dopamine D2 receptor and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2009;19(5):373–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699901&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 83. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2003;12(3):205–16. Available from: <http://hmg.oxfordjournals.org/content/12/3/205.full.pdf>
<http://hmg.oxfordjournals.org/content/12/3/205.long>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12554675>
 84. Hirvonen M, Laakso A, Någren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2004 Dec 27 [cited 2016 Mar 15];9(12):1060–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001561>

85. Lawford BR, McD. Young R, Swagell CD, Barnes M, Burton SC, Ward WK, et al. The C / C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia B. *Schizophr Res*. 2005;73:31–7.
86. He M, Yan H, Duan Z-X, Qu W, Gong H-Y, Fan Z-L, et al. Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Mar 15];6(6):1142–9. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3657369&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Hill SY, Hoffman EK, Zezza N, Thalamuthu A, Weeks DE, Matthews AG, et al. Dopaminergic mutations: within-family association and linkage in multiplex alcohol dependence families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2008 Jun 5 [cited 2016 Jan 15];147B(4):517–26. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3280909&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Yang B-Z, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J. Haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12, and NCAM1 are associated with comorbid alcohol and drug dependence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2008 Dec [cited 2016 Jan 15];32(12):2117–27. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2975565&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
89. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Francisconi CL, Fagundes PT, Monte TL, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Aug 3];13(15):1701–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171335>
90. Dos Santos Júnior A, Henriques TB, de Mello MP, Neto APF, Paes LA, Torre OH Della, et al. Hyperprolactinemia in Children and Adolescents with Use of Risperidone: Clinical and Molecular Genetics Aspects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2015 Dec 18 [cited 2016 Jan 7];25(10):738–48. Available from:
<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2015.0094>
91. Santos-júnior A Dos, Henriques TB, Mello MP De, Henrique O, Torre D, Paes LA, et al. Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. 2016;2016. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5872423>

92. Manual for the ASEBA Brief Problem monitor [Internet]. [cited 2016 Apr 3]. Available from: [http://www.aseba.org/ASEBA Brief Problem Monitor Manual.pdf](http://www.aseba.org/ASEBA%20Brief%20Problem%20Monitor%20Manual.pdf)
93. Bordin IAS, Mari JJ, Caeiro MF. Validação da versão brasileira do “Child Behavior Checklist” (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares / Validation of the Brazilian version of the Child Behavior Checklist (CBCL). Rev ABP-APAL [Internet]. 1995 [cited 2016 Jan 25];17(2):55–66. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILA CS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=178087&indexSearch=ID>
94. Wielewiski A, Gallo AE, Grossi R. Instrumentos na prática clínica: CBCL como facilitador da análise funcional e do planejamento da intervenção. Temas em Psicol [Internet]. [cited 2016 Jan 24];19(2):513–23. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-389X2011000200014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
95. Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I. Instrumentos de avaliação em saúde mental. Porto Alegre: Artmed; 2016. 500 p.
96. Association American Psychiatric, editor. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV TR. 4th ed. American Psychiatric Association; 2000.
97. Haploview | Broad Institute of MIT and Harvard [Internet]. [cited 2016 Apr 2]. Available from: <https://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>
98. 1000 Genomes browser: Homo sapiens - Explore this variation - rs6277 (SNP) [Internet]. [cited 2016 Apr 2]. Available from: http://browser.1000genomes.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=11:113282959-113283959;source=dbSNP;v=rs6277;vdb=variation;vf=6004
99. HapMap Data Rel 28 Phase I+II, August 10, on NCBI B36 assembly, dbSNP b126: chr11:112851561..112851561 [Internet]. [cited 2016 Apr 2]. Available from: http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28_B36/#search
100. 1000 Genomes browser: Homo sapiens - Explore this variation - rs1799978 (SNP) [Internet]. [cited 2016 Apr 2]. Available from: http://browser.1000genomes.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=11:113345851-113346851;source=dbSNP;v=rs1799978;vdb=variation;vf=1229285
101. HapMap Data Rel 28 Phase I+II, August 10, on NCBI B36 assembly,

- dbSNP b126: chr11:112851561..112851561 [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28_B36/#search
102. Gonçalves VF, Prosdocimi F, Santos LS, Ortega JM, Pena SDJ. Sex-biased gene flow in African Americans but not in American Caucasians. *Genet Mol Res* [Internet]. 2007 [cited 2016 Jun 28];6(2):256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573655>
 103. Pena SDJ, Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *www.bjournal.com.br Braz J Med Biol Res Brazilian J Med Biol Res*. 2009;42(42):870–6.
 104. Ministério da Educação and Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais, *Mostre Sua Raça, Declare Sua Cor*, Diretoria de Estatísticas da Educação Básica. 2005;
 105. Goodman R, Scott S. *Psiquiatria infantil*. Roca; 2004. 397 p.
 106. Martel MM, Nikolas M, Jernigan K, Friderici K, Nigg JT. Diversity in pathways to common childhood disruptive behavior disorders. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Mar 1];40(8):1223–36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4274781&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 107. Aebi M, van Donkelaar MMJ, Poelmans G, Buitelaar JK, Sonuga-Barke EJS, Stringaris A, et al. Gene-set and multivariate genome-wide association analysis of oppositional defiant behavior subtypes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2015 Jul 16 [cited 2016 Feb 29]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184070>
 108. Beaver KM, Wright JP, DeLisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvert D, et al. A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2007 Jan [cited 2016 Feb 29];3:30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1913922&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 109. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2015 Jan 8];63(1):182–217. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/63/1/182.long>
 110. Huertas E, Bühler K-M, Echeverry-Alzate V, Giménez T, López-Moreno J a. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with motor learning and heart rate. *Genes Brain Behav* [Internet].

- 2012;11(6):677–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487365>
111. Hirvonen MM, Lumme V, Hirvonen J, Pesonen U, Någren K, Vahlberg T, et al. C957T polymorphism of the human dopamine D2 receptor gene predicts extrastriatal dopamine receptor availability in vivo. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;33(4):630–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.02.021>
 112. Hirvonen MM, Laakso A, Någren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of dopamine D2 receptor gene affects striatal DRD2 in vivo availability by changing the receptor affinity. *Synapse* [Internet]. 2009 Oct [cited 2016 Apr 10];63(10):907–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19582781>
 113. Brandão ML, Graeff FG. *Neurobiologia dos transtornos mentais*. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2014. 276 p.
 114. Dichter GS, Damiano CA, Allen JA. Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Mar 1];4(1):19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3464940&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 115. Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter J, Reid C, Curtis C, et al. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2016 Mar 1];32(3):620–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584607003491>
 116. Adan RAH, Kaye WH, editors. *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 6). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-15131-6>
 117. Chen PS, Yang YK, Yeh TL, Lee I-H, Yao WJ, Chiu NT, et al. Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers--a SPECT study. *Neuroimage* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2016 Mar 1];40(1):275–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907010506>
 118. Nisoli E, Brunani A, Borgomainerio E, Tonello C, Dioni L, Briscini L, et al. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2007 Jun [cited 2016 Mar 1];12(2):91–6. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17615493>
119. Müller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2006 Sep [cited 2016 Jan 15];7(6):863–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16981847>
 120. Eny KM, Corey PN, El-Sohemy A. Dopamine D2 receptor genotype (C957T) and habitual consumption of sugars in a free-living population of men and women. [Internet]. Vol. 2, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2009. p. 235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357494>
 121. Bergen AW, Yeager M, Welch RA, Haque K, Ganjei JK, van den Bree MBM, et al. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005 Sep 25 [cited 2016 Mar 1];30(9):1703–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300719>
 122. Meter A Van, Youngstrom EA, Ollendick T, Demeter C, Findling RL. Clinical Decision-Making about Child and Adolescent Anxiety Disorders Using the Achenbach System of Empirically Based Assessment.
 123. Aschenbrand SG, Angelosante AG, Kendall PC. Discriminant validity and clinical utility of the CBCL with anxiety-disordered youth. *J Clin Child Adolesc Psychol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Aug 2];34(4):735–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16232070>
 124. Merikangas KR, He J-P, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Aug 2];125(1):75–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008426>
 125. Renou S, Hergueta T, Flament M, Mouren-Simeoni M, Lecrubier Y. Diagnostic structured interviews in child and adolescent's psychiatry. *Encephale* [Internet]. 2004;30(2):122–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15107714>
 126. Uchimura KY, Bosi MLM, de Lima FEL, Dobrykopf VF. Qualidade da alimentação: percepções de participantes do programa bolsa família. *Cien Saude Colet*. 2012;17(3):687–94.
 127. Assao TY, Cervato-Mancuso AM. Alimentação saudável: percepções dos educadores de instituições infantis. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum Aliment Saudável Rev Bras Crescimento Desenvol Hum* [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug 9];18(2):126–34. Available from: <http://producao.usp.br/handle/BDPI/14141>

128. Casnequi AM, Garcia RWD. Antropologia e Nutrição: um diálogo possível. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005. 310 p.
129. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 Dec 13 [cited 2015 Oct 12];169(4):505–14. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2640163&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do comitê de ética em pesquisa

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

PROJETO DE PESQUISA

Título: FARMACOGENÉTICA DA RESPOSTA DA RISPERIDONA EM USO ISOLADO OU NÃO NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS ENTRE 10 E 20 ANOS DE IDADE

Área Temática:

Pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Versão: 1

Instituição: Hospital de Clínicas - UNICAMP

CAAE: 04369612.8.0000.5404

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 44199

Data da 26/06/2012

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado de forma adequada, com introdução, objetivos, materiais e métodos, TCLE. Apresentou, ainda, o projeto na íntegra em anexo.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos colaterais e farmacogenética do uso de risperidona, que é uma droga já aprovada e em uso para transtornos mentais, mas que tem efeitos adversos que podem estar associados com alguma expressão gênica (que será estudada). O estudo será feito em indivíduos com idade entre 10 e 20 anos (a maioria adolescente) e com um grupo controle sem doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos importantes no estudo, já que serão aplicados questionários, medidas antropométricas e será coletado sangue. Também não há muitos benefícios, além do conhecimento dos resultados dos exames, como perfil lipídico, glicemia...

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa é em escrita, bem elaborada, sem conflitos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados de forma adequada. Há um termo de consentimento para os casos e um para os controles. Como a maioria dos indivíduos são menores de idade, há também a assinatura do responsável.

Recomendações:

aprovado sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trabalho aprovado sem pendências. TCLE adequado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado em reunião do colegiado.

CAMPINAS, 26 de Junho de 2012

Assinado por:

Carlos Eduardo Steiner

Anexo 2:**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (indivíduos em uso de risperidona)**

PROJETO: Farmacogenética da resposta da risperidona em uso isolado ou não no tratamento de transtornos mentais entre 10 e 20 anos de idade

PESQUISADORES ENVOLVIDOS: Adriana Perez - Aluna de Iniciação Científica do Curso de Graduação em Medicina - FCM - UNICAMP; Lúcia Arisaka Paes - Médica Psiquiatra; Osmar Henrique Della Torre – Médico Psiquiatra; Leandro Xavier de Camargo Schlittler - Médico Psiquiatra; Luiz Fernando Longuim Pegoraro - Psicólogo, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - FCM - UNICAMP; Maricilda Palandi de Mello - Química, LivreDocente, Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP; Taciane Barbosa Henriques - Bióloga - CBMEG - UNICAMP; Raquel Lorenzetti, Doutora em Farmacologia, Departamento de Farmacologia – FCM – UNICAMP; Prof. Dr. Stephen Hyslop - Bioquímico - Professor Doutor - Departamento de Farmacologia - FCM - UNICAMP; Prof. Dr. Paulo Dalgalarro - Médico Psiquiatra, Professor Titular - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP; Profa. Dra. Eloisa Helena Rubello Valler Celeri - Médica Psiquiatra, Professora Doutora - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP; Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior - Médico Endocrinologista Pediátrico - Professor Titular - Departamento de Pediatria - FCM – UNICAMP PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Amilton dos Santos Júnior (Médico Psiquiatra, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - FCM - UNICAMP)

ENDEREÇO: Departamentos de Pediatria e Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP Cidade Universitária - Campinas - SP - CEP 13081-970

Fone: 19-3521-7206

e-mail: amilton@fcm.unicamp.br

IDENTIFICAÇÃO DO(A) PACIENTE: Nome: Registro do Hospital: Nome do responsável: Endereço: Bairro: Cidade: UF: CEP: Fone: OBJETIVO DA PESQUISA: Eu, _____, R.G.: _____, entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética da FCM-UNICAMP, envolvendo pacientes que fazem uso de risperidona. O sigilo será mantido por meio da identificação das pacientes por um código.

PROCEDIMENTO: Eu entendo que, se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito de meus antecedentes médicos e familiares, bem como avaliação de aspectos importantes de meu acompanhamento psiquiátrico, por meio de instrumentos padronizados para utilização em pesquisa. Também serei submetido(a) a uma avaliação clínica com medidas antropométricas e de composição corporal, na presente data e em avaliações subsequentes. Serei ainda submetido(a) à coleta de sangue para análise laboratoriais, na presente data e em avaliações subsequentes. Tal procedimento não apresenta risco importante. Estou também ciente que a coleta de sangue necessária para a avaliação de meus perfis laboratoriais será realizada junto com outras coletas que rotineiramente são feitas para o meu acompanhamento médico neste serviço. As pesquisas laboratoriais utilizando a amostra de sangue poderão ser feitas durante um período indeterminado após a coleta e, após a sua realização, essa amostra de sangue será destruída.

RISCO E DESCONFORTO: Para a realização dos exames de sangue serão necessários cerca de 20 ml de sangue venoso, obtidos em uma única coleta. Os riscos associados a esses procedimentos são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou manchas rochas (equimoses) no local da coleta de sangue. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta será realizada de veia do braço, por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la.

VANTAGENS: Eu entendo que obterei com minha participação no estudo a vantagem de permitir que o medicamento que utilizo em meu seguimento médico-psiquiátrico seja pesquisado quanto a seu perfil de efeitos adversos potenciais, como obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e resistência insulínica, entre outros, os quais podem estar associados a complicações de meu tratamento farmacológico. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante meu acompanhamento no Ambulatório de atendimento médico, e serei orientado(a) pela equipe médica como proceder para diminuir o risco de doença cardiovascular, com o tratamento ou controle destes achados.

SIGILO: Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte de meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será mencionado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL: Eu entendo que posso requisitar informações adicionais referentes ao estudo a qualquer momento. O médico responsável, Amilton dos Santos Júnior, fone (19)35217514, estará disponível para responder às minhas questões e preocupações.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO: Eu entendo que minha participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e que posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue), sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro. Eu reconheço também que o médico Amilton dos Santos Júnior pode interromper minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da

pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - UNICAMP, e-mail: cep@fcm.unicamp.br Telefone: 19- 3521- 8936.

Nome do (a) participante: _____

Assinatura do(a) participante: _____

Nome do(a) responsável: _____

Assinatura do(a) responsável: _____

Local e Data: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR: Eu expliquei à _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo.

Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Assinatura do pesquisador _____

Local e Data: _____