



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**LÚCIA ARISAKA PAES**

**“ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE DO  
RECEPTOR DE SEROTONINA *HTR2C* E SINTOMAS  
PSICOPATOLÓGICOS EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES”**

**CAMPINAS  
2017**



**UNICAMP**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

LÚCIA ARISAKA PAES

**“ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE DO  
RECEPTOR DE SEROTONINA *HTR2C* E SINTOMAS  
PSICOPATOLÓGICOS EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES”**

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

Orientador: Prof. Dr. Amilton dos Santos Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo

**CAMPINAS  
2017**

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.

**ORCID:** <http://orcid.org/http://orcid.org/ht>

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

P138a Paes, Lúcia Arisaka, 1984-  
Associação entre polimorfismos do gene do receptor de serotonina *HTR2C* e sintomas psicopatológicos em crianças e adolescentes / Lúcia Arisaka Paes.  
– Campinas, SP : [s.n.], 2017.

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

1. Polimorfismo (Genética). 2. Serotonina. 3. Comportamento. I. Santos Júnior, Amilton dos, 1983-. II. Dalgarrondo, Paulo, 1960-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Association between serotonin 2c receptor gene (*HTR2C*) polymorphisms and psychopathological symptoms in children and adolescents

**Palavras-chave em inglês:**

Polymorphisms, Genetics

Serotonin

Behavior

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Amilton dos Santos Júnior [Orientador]

Eduardo Henrique Teixeira

Renata Cruz Soares de Azevedo

**Data de defesa:** 24-01-2017

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

---

## **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**LÚCIA ARISAKA PAES**

---

**Orientador (a) PROF(A). DR(A). AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR**

**Coorientador (a) PROF(A). DR(A). PAULO DALGALARRONDO**

---

---

### **MEMBROS:**

---

- 1. PROF(A). DR(A). AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR**
- 2. PROF(A). DR(A). EDUARDO HENRIQUE TEIXEIRA**
- 3. PROF(A). DR(A). RENATA CRUZ SOARES DE AZEVEDO**

---

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: 24 de janeiro de 2017**

*Aos meus orientadores e professores, por me indicarem os caminhos para o conhecimento.*

*Ao meu esposo Daniel, pela compreensão, carinho e incentivo.*

*Aos meus pais e familiares, por terem me dado o arcabouço moral e ético.*

*Aos meus amigos, pelos sonhos compartilhados.*

*Ao meu filho Guilherme, por ter resignificado a minha vida.*

## Agradecimentos

Meus agradecimentos:

- À UNICAMP, por proporcionar um ambiente criativo amigável.
- A todos os professores, por nos proporcionar conhecimento técnico, o discernimento ético e, acima de tudo, a afetividade, no processo de formação profissional. Agradeço especialmente aos meus orientadores, Amilton dos Santos Júnior e Paulo Dalgalarrodo, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.
- As amigos e familiares que fizeram parte d minha formação e que vão continuar presentes m minha vida, em especial ao meu esposo, Daniel de Almeida Borges, que tanto me incentivou neste percurso e meus pais, Naoko Arisaka Paes e Jovino Paes Júnior, que me encorajaram a seguir em frente.
- Ao grupo de pesquisa, que concretizou a produção de ciência através de muito esforço e trabalho conjunto, em especial ao meu colega e parceiro Osmar Henrique Della Torre.
- Aos pacientes, pelo tempo despendido para a participação na pesquisa. Nossos esforços visam retribuir em cuidados este ato de devoção.
- A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

*“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.*  
*Simone de Beauvoir*

## Resumo

Os receptores de serotonina da classe 2C, 5HT<sub>2C</sub>, estão envolvidos na promoção de homeostase dos processos cerebrais mediados por serotonina em regiões cerebrais que modulam as emoções e comportamentos. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do gene que codifica o receptor 2c da serotonina (*HTR2C*) são associados a alteração nos processos comportamentais e emocionais. O objetivo do presente estudo foi avaliar as associações entre os polimorfismos rs6318 e rs3813929 do gene *HTR2C* e características comportamentais de crianças e adolescentes baseadas no questionário CBCL/6-18. Crianças e adolescentes de idade entre oito e dezoito anos, em acompanhamento psiquiátrico ambulatorial, foram genotipadas para os SNP rs6318 e rs3813929 do gene *HTR2C* e seus responsáveis legais responderam o CBCL/6-18. O teste do qui-quadrado foi usado para identificar as associações entre as frequências dos alelos C e G para o polimorfismo rs6318; e C e T para o polimorfismo rs3813929 do *HTR2C*, em relação aos resultados sintomáticos da escala CBCL/6-18. O nível de significância adotado foi de 5%. A amostra era composta de oitenta e cinco pacientes. Houve associações dos polimorfismos estudados com comportamento agressivo e problemas sociais para o polimorfismo rs6318 do *HTR2C*, e comportamento agressivo e tempo cognitivo lento para polimorfismo rs3813929 do *HTR2C*. Os achados contribuem para um melhor entendimento acerca das interações genética nos transtornos mentais e fenótipos associados a expressão gênica.

**Palavras chaves:** polimorfismo genético, serotonina, comportamento

## Abstract

Serotonin 2C receptors (5HT<sub>2C</sub>) are involved in serotonin-driven dynamic equilibrium adjustments, in order to enhance homeostatic stability in brain structures that modulates behavior and emotions. Single nucleotide polymorphisms (SNP) from the serotonin 2C receptor gene (*HTR2C*) were associated with several neurological and mental disorders, including alterations in cognitive and emotional processes. The aim of this study was to evaluate the association between rs6318 e rs3813929 SNPs of the *HTR2C* gene and behavioral characteristics of children and adolescents, based on the Child Behavior Checklist (CBCL/6-18) inventory. Psychiatric outpatients between eight and 18 years old had the genotyping of SNPs rs6318 e rs3813929, and the CBCL/6-18 scale was performed with caregivers. The chi-square test was used to assess differences in the frequency of C and G alleles of the rs6318 polymorphism and C and T allele of the rs3813929 polymorphism, regarding the grouped CBCL/6-18 scores and the significance level was 5%. Eighty five patients were assessed. There were found associations between the rs6318 polymorphism and both aggressive syndrome and social problems, and also between the rs3813929 polymorphism and both aggressive syndrome and sluggish cognitive tempo. These findings contribute for the identification of mental and behavioral phenotypes associated with gene expression.

**Keywords** – Polymorphism Genetic, Serotonin, Behavior

## Lista de abreviaturas e siglas

5HT2C	Receptor de serotonina 2C
ADM	Assessment Data Manager
CBCL/6-18	Child Behavior Check List para idades entre 6 e 18 anos
CBMEG	Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética
DPMP	Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria
DSM-IV	Diagnosis and Statistics Manual of Mental Disorder, volume IV
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
HHA	Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal
HTR2C	Gene do receptor 2C de serotonina
MAF	Minor Allele Frequency
PCR	Polymerase Chain Reaction
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

## Lista de símbolos

- \* Teste Exato de Fisher
- # Qui quadrado (2 graus de liberdade)
- § Qui quadrado (1 grau de liberdade)

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> . . . . .	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Transtornos mentais na infância e adolescência:</b> . . . . .	<b>13</b>
<b>1.2</b>	<b>O tratamento farmacológico em psiquiatria na infância e adolescência:</b> . . . . .	<b>14</b>
<b>1.3</b>	<b>A importância dos instrumentos padronizados para avaliação:</b> .	<b>14</b>
<b>1.4</b>	<b>O Questionário CBCL/6-18:</b> . . . . .	<b>15</b>
<b>1.5</b>	<b>O papel da genética nos transtornos mentais:</b> . . . . .	<b>16</b>
<b>1.6</b>	<b>Polimorfismos de nucleotídeo único:</b> . . . . .	<b>17</b>
<b>1.7</b>	<b>As características raciais da população brasileira:</b> . . . . .	<b>18</b>
<b>1.8</b>	<b>O sistema serotoninérgico:</b> . . . . .	<b>18</b>
<b>1.9</b>	<b>Importância do receptor de Serotonina 2C:</b> . . . . .	<b>19</b>
<b>1.10</b>	<b>SNPs do gene <i>HTR2C</i>:</b> . . . . .	<b>20</b>
<b>1.11</b>	<b>Histórico do projeto:</b> . . . . .	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> . . . . .	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> . . . . .	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Tipo de estudo:</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>População de estudo:</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>Ferramenta utilizada para a coleta de dados:</b> . . . . .	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>As medidas laboratoriais:</b> . . . . .	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Parâmetros em genética populacional:</b> . . . . .	<b>26</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise estatística:</b> . . . . .	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> . . . . .	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> . . . . .	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> . . . . .	<b>38</b>
	<b>Referências</b> . . . . .	<b>39</b>

<b>ANEXOS</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP): . . . . .</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE): . . . . .</b>	<b>45</b>

# 1 Introdução

## 1.1 Transtornos mentais na infância e adolescência:

Transtornos mentais acometem entre 10 a 20% das crianças e adolescentes no mundo. Os eventos associados a risco do adoecimento mental ocorrem desde o período pré-concepcional até o término da adolescência. A tendência é de que transtornos psiquiátricos persistam até a idade adulta, o que resulta em consequências deletérias aos indivíduos e a sociedade, além de gastos destinados a saúde mental. A intervenção terapêutica precoce pode transformar o curso do transtorno mental na infância e adolescência, trazendo bem estar e maior produtividade na vida adulta. Muitos agentes, incluindo a escola, família, comunidade, serviços de saúde e programas sociais, podem estar envolvidos na detecção do adoecimento mental e no encaminhamento para tratamento (1).

É sabido que estímulos externos são fundamentais para o desenvolvimento cerebral e a formação dos padrões de regulação emocional (2). Dessa forma, crianças que foram negligenciadas, expostas a violência ou abusos apresentarão dificuldades emocionais e predisposição para o surgimento de transtornos mentais (3). Muitos países de renda baixa e média tem, em sua estrutura demográfica, um número proporcionalmente grande de crianças e adolescentes, ao mesmo tempo em que serviços de apoio em saúde mental para este público ainda são insuficientes e a exposição a fatores de risco para o adoecimento mental são mais proeminentes (1).

O Brasil é um país de grande extensão territorial e bastante heterogêneo em características como status socioeconômico e distribuição de recursos em saúde de região para região. Estudos brasileiros encontraram 13% prevalência de transtornos mentais na população de escolares. Os diagnósticos mais prevalentes segundo Paula et al são Transtornos ansiosos (7,2%), transtornos disruptivos (5,8%) transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (4,5%) e transtornos depressivos (0,5%) (4). Esta distribuição psicopatológica difere da clínica do adulto, em que transtornos mentais atingem até 20% de prevalência e no qual os transtornos que encabeçam a lista dos mais prevalentes são os transtornos depressivos (6-10%) e transtornos ansiosos (até 18% se incluir fobia social). A incidência de abuso de substâncias psicoativas chega a 5%, destacando-se o abuso de álcool que isoladamente atinge 3,2%. Os transtornos psicóticos (1%) e transtorno afetivo bipolar (1%) tem pico de incidência no início da idade adulta. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade pode apresentar remissão ou melhora na idade adulta e transtornos disruptivos podem evoluir para transtornos de personalidade, principalmente quando não conduzidos adequadamente

na infância ou adolescência (5).

## 1.2 O tratamento farmacológico em psiquiatria na infância e adolescência:

Em psiquiatria na infância e adolescência a farmacoterapia é usada como adjuvante a outras abordagens terapêuticas voltadas a saúde mental, como psicoterapia, psicoeducação de pais ou responsáveis, programas de acolhimento psicopedagógico nas escolas, atividades lúdicas (esportivas e artísticas), acompanhamento pediátrico (vacinação, suporte nutricional e puericultura) e programas voltados a saúde coletiva (prevenção a doenças infecto contagiosas, planejamento familiar e promoção de ambiente livre de agentes tóxicos) (1).

No geral a medicação é utilizada apenas quando o benefício sobrepuja os riscos de efeitos adversos durante este importante período de desenvolvimento físico e emocional. Muitas vezes o efeito dos fármacos é explorado tendo em vista o controle sintomático, diferentemente da clínica do adulto. Em outras palavras, a particularidade da clínica psiquiátrica na infância e adolescência é que o emprego do antipsicótico como controlador de impulsos é mais comum do que para tratamento de psicose de início precoce; o uso do antidepressivo é indicado tanto para o diagnóstico de depressão, como para distúrbios comportamentais; anticonvulsivantes são usados tanto para controle de impulso e agressividade, como para epilepsia, e o psicoestimulante é prescrito para déficit de atenção e hiperatividade, e seu uso de reduz na idade adulta. (6).

Muitas vezes o uso de psicofármacos nesta faixa etária se faz de modo *off label*, ou seja, sem a regulamentação oficial do *Food and Drug Administration* (FDA), possivelmente por haver poucos dados científicos disponíveis devido a complexidade que envolve estudos em crianças e adolescentes (7). Dessa forma o médico especialista deve monitorar os efeitos adversos, manter acompanhamento frequente e suspender a farmacoterapia quando possível, caso os parâmetros de melhora sustentada tenham sido atingidos.

Muitas medicações psicotrópicas podem causar efeitos metabólicos indesejados, levando a prejuízos, especialmente durante a puberdade, um momento de intensa sobrecarga hormonal e ao mesmo tempo de intenso amadurecimento emocional (8, 9).

## 1.3 A importância dos instrumentos padronizados para avaliação:

O diagnóstico preciso e bom controle sintomatológico são fundamentais para uma prática consistente em psiquiatria da Infância e Adolescência. O especialista precisa de diretrizes como as classificações diagnósticas e instrumentos padronizados para nortear sua conduta. Classificações diagnósticas são padronizações

internacionais de critérios diagnósticos com a finalidade de homogeneizar o entendimento e comunicação sobre as doenças. A CID-10 (Código Internacional de doenças, volume 10) (10) e o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual os Mental Disorders IV*) (11) são as classificações mais utilizadas na psiquiatria. Ambos permitem múltiplos diagnósticos de padrões sintomatológicos distintos. Ambos são satisfatórios para finalidades clínicas, no entanto, para uso em pesquisas, são exigidos maior acurácia quanto ao delineamento das doenças e a determinação de possíveis confundidores.

Instrumentos padronizados podem ser de grande serventia à ciência quando fornecem informação detalhada, replicável, validada e de boa confiabilidade em pelo menos um artigo de revisão por pares (12). As escala de avaliação podem compor um conjunto de itens que permite quantificar características psicológicas ou comportamentais que nem sempre são óbvias. Elas costumam ser sensíveis para estimar a intensidade, frequência ou mudanças nos sintomas, mas nem sempre elas são calibradas para formular um diagnóstico. Dessa forma, sua serventia está em complementar o diagnóstico clínico e ajudar na monitorização do tratamento. Coletivamente, promovem a uniformização da linguagem para melhorar a comunicação entre profissionais e pacientes (13).

Aspectos transculturais são levados em conta na medida que as escalas internacionais passam por processo de tradução, reformulação e, em seguida, por estudos de validação para estipular a equivalência a escala original. Este modelo de avaliação tem sido difundido devido as demandas de rigor no meio científico, tanto que existem disponíveis uma série de instrumentos que são adequados a uma variedade de finalidades, podendo ser escolhidos conforme o propósito da pesquisa (13).

#### 1.4 O Questionário CBCL/6-18:

O método ASEBA (*Achenbach System of Empirically Based Assessment*) foi elaborada por Achenbach em 1991, atualizada em 2001 e baseia-se nas diretrizes do DSM. Em 2014, após o lançamento do DSM-V, o questionário foi revisto mas não sofreu nenhuma alteração (13). Um dos questionários deste método, o CBCL/6-18 (*Child Behavior Checklist – para idades entre 6 e 18 anos*), fornece medidas padronizadas de parâmetros emocionais, comportamentais e do funcionamento da criança ou adolescente referentes aos últimos seis meses. Ele foi traduzido para o português do Brasil por Bordin, et.al. para idade escolar e já foram publicados estudos que apontam suas propriedades psicométricas em nossa população (14). Embora o instrumento não estipule diagnósticos, ele traça um perfil dos problemas comportamentais e emocionais em grupamentos sintomáticos (13). Ele é tido na literatura como um dos mais efetivos instrumentos de avaliação parental para

o comportamento infantil, já traduzido e adaptado para mais de 90 idiomas, com bons índices de confiabilidade (0,71 a 0,95) (15).

O CBCL/6-18 é um questionário para ser respondido por pais ou responsáveis legais, de modo auto aplicado, se o respondente tenha ensino fundamental completo, caso contrário, será aplicado por um entrevistador treinado. Ele é composto por 138 perguntas das quais 20 são perguntas abertas referentes a competências sociais (*Competence Scale Score*) e 118 são questões fechadas que abordam problemas comportamentais, e devem ser respondidas de acordo com uma escala *Likert*, que varia de 0 a 2. Os entrevistados devem assinalar “0” caso a afirmação não seja verdadeira, “1” se for um pouco verdadeira ou algumas vezes verdadeira e “2” se for muito verdadeira ou frequentemente verdadeira. A partir das respostas, os dados são distribuídos em Escalas de Síndromes, empiricamente derivadas de análises fatoriais para refletir o padrão de coocorrência de problemas. Esta correção pode ser feita de forma manual ou por meio do software *Assessment Data Manager* (ADM), este último, recomendado pelo autor devido a praticidade e precisão. (13, 14).

### 1.5 O papel da genética nos transtornos mentais:

A elevada herdabilidade de condições neuropsiquiátricas é uma pista de que a genética pode oferecer respostas para a compreensão de determinadas síndromes. Variantes herdadas são apontadas como responsáveis pela susceptibilidade à doenças de modo até mais importante que a exposição ambiental isoladamente e mutações de novo, porém, a combinação entre fatores genéticos e ambientais costuma embasar melhor as atuais teorias sobre genética dos transtornos mentais (16).

Estudos amplos de associação em genoma (GWAS - *Genome Wide Association Studies*) tem com êxito apontado milhares de variantes genéticas comuns associadas a doenças complexas, incluindo transtornos neuropsiquiátricos (17). Apesar do sucesso de tais estudos, o número de genes asseguradamente associados a doença psiquiátrica permanece pequeno, devido a dificuldade em identificar a variante causal, bem como seu impacto funcional. É importante ressaltar que os GWAS não tem poder para identificar os genes, mas sim as regiões associadas ao status de doença. Quando a faixa de significância é atingida ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), o intervalo de confiança para determinado SNP (*Single Nucleotide Polymorphism* ou Polimorfismo de Nucleotídeo único) engloba uma área de LD (*Linkage disequilibrium*), que se estende em aproximadamente 40 kb, mas que é bastante variável considerando todo o genoma. Dessa forma, identificar apenas a variante causal da doença é um enorme desafio. Além disso, os elementos regulatórios, aqueles localizados fora das regiões codificadoras, também podem ter variantes associadas a doenças. A estes elementos são atribuídos mudanças nas formas de expressão gênica entre diferentes

tipos de células ou diferentes tecidos em um mesmo indivíduo (16). Wray e colaboradores também demonstraram efeitos da poligenicidade ao agregar os efeitos de variantes genéticas, as quais individualmente falhavam em atingir padrões de significância e não podiam ser apontadas como responsáveis por doenças (18).

A questão central para qualquer traço complexo seria em que grau os fatores genéticos ou ambientais influenciam a variância fenotípica. A Herdabilidade se refere a proporção da variante fenotípica atribuída a fatores genéticos. Fatores ambientais podem ser divididos em ambiente comum partilhado e residual não partilhado. O ambiente comum partilhado é entendido como as influências que ocorrem na primeira infância. O conceito de herdabilidade não estima as variantes “de novo”, um fenômeno que representa uma mutação no indivíduo (19).

Doenças associadas a variações genéticas podem ser estudadas através de parâmetros como a frequência alélica e padrões de herdabilidade. As contribuições de variações genéticas comuns na predisposição ao adoecimento, como os SNPs, podem ser estimadas através de GCTA (*genome-wide complex trait analysis*) ou métodos como regressão *LD-score* (20).

#### 1.6 Polimorfismos de nucleotídeo único:

Os polimorfismos de nucleotídeo único ou SNP são variações individuais de uma única base de nucleotídeo na sequência de DNA. A frequência do alelo menos comum (MAF – *Minor allele frequency*) é importante para averiguar se a variante em questão é representativa. Uma variante é denominada SNP se for representada por mais de 1% da população (21). Quando a variante é menos comum que 1%, ela é denominada rara. Uma variante rara, na maioria dos casos, é responsável por doenças mais graves e até deletérias, o que poderia justificar o fato de seus portadores muitas vezes não atingirem condições reprodutivas e sua descendência ser pouco representativa. Mutações “de novo” também estão relacionadas a alterações fenotípicas, mas se trata de um evento de difícil rastreamento (19).

Para uma adequada investigação populacional de variantes genéticas, a população de estudo deve estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg, ou seja, suas frequências alélicas mantêm-se constantes ao passar das gerações. No geral o equilíbrio de Hardy-Weinberg é demonstrado em populações provenientes de áreas públicas, não restritas e sem impedimentos de fluxo. Existem cálculos que comprovam que uma determinada população está em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os estudos em genética geralmente incluem este cálculo nos seus resultados para validar a amostra selecionada e dar seguimento à análise dos polimorfismos. No entanto, este cálculo torna-se impreciso em variantes que tenham distribuição complexa, como é o caso dos genes ligados ao cromossomo X (22).

Se um SNP ocorre em um gene, então este gene passa a ter mais de um alelo e o SNP pode levar a variações nas sequências de aminoácidos. As associações entre SNPs específicos e variantes fenotípicas permitem a investigação de predisposições genéticas ao surgimento de condições patológicas (21).

### 1.7 As características raciais da população brasileira:

Mesmo nas populações em equilíbrio de Hardy-Weinberg, a MAF pode variar conforme a região demográfica. O projeto 1000 Genomes oferece um catálogo para diversos SNPs conhecidos e sua distribuição no globo, dividida por continentes, no caso, África, América, Leste Asiático, Europa e Sul Asiático (23). A utilidade em consultar esta database é comparar características étnico-raciais da amostra com o padrão regional que mais se aproxima para checar se o valor da MAF é semelhante.

A miscigenação racial no Brasil é um aspecto que sempre deve ser levado em conta em qualquer estudo que analisa populações. A população brasileira tem uma estrutura multirracial e a cor da pele não reflete substancialmente nas diferenças étnicas em termos genotípicos. Isto se deve ao contato entre povos nativos indígenas, colonizadores europeus, africanos que foram trazidos como escravos e, por fim, imigrantes do período entre as guerras mundiais, que incluíram os italianos, japoneses, entre outros. Além disso, devido a grande extensão territorial, a distribuição genotípica segundo ancestralidade racial varia de região para região (24).

### 1.8 O sistema serotoninérgico:

A serotonina, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), é uma indolamina neurotransmissora, envolvida em diversas funções fisiológicas, incluindo a regulação do humor, da agressividade, da resposta ao estresse, do ciclo sono-vigília, dos mecanismos de recompensa, das vias da dor, da libido, da termorregulação, dos mecanismos de controle da fome-saciedade e de algumas funções cardiovasculares. O ciclo da 5-HT no organismo inclui sua síntese a partir do aminoácido triptofano, sua liberação e recaptção e todas essas etapas são reguladas por autoreceptores e influenciadas por outros neurotransmissores, como GABA, glutamato, dopamina, noradrenalina, peptídeos neuromoduladores e receptores hormonais. Disfunções nos circuitos serotoninérgicos são associadas a condições neuropsiquiátricas de tal forma, que diversos tratamentos farmacológicos buscam reestabelecer o equilíbrio nessas vias, como por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e neurolépticos (25).

Os autoreceptores tem destacado papel de feedback nos circuitos serotoninérgicos. Eles se localizam na membrana neuronal pré-sináptica e seu nome

se deve a sua sensibilidade específica ao neurotransmissor produzido e liberado pela sua célula de origem. Os efeitos inibitórios dos autoreceptores sinalizam a diminuição da liberação do neurotransmissor, promovendo a homeostase dos processos neurofisiológicos serotoninérgicos (26).

### 1.9 Importância do receptor de Serotonina 2C:

Os receptores 5HT<sub>2C</sub> são encontrados no plexo coroide, córtex, núcleo accumbens, hipocampo, córtex pré-frontal ventromedial e amígdala. (26) (27)(28). Estudos evidenciaram o envolvimento deste receptor com a regulação das alças de retroalimentação negativa através de interneurônios gabaérgicos no núcleo da rafe que, por sua vez, suprimem a operação das células serotoninérgicas e em processos de mediação por serotonina de efeitos pró-ansiedade na amígdala. Por conseguinte, os efeitos terapêuticos dos inibidores da receptação de serotonina são atribuídos, em parte, ao antagonismo 5HT<sub>2C</sub> (29). Experimentos em roedores evidenciaram a redução da reatividade da amígdala com tratamentos sistêmicos de efeito antagonista dos receptores 5HT<sub>2C</sub> (30)(30)(31)(32). Além disso, os efeitos de estímulos serotoninérgicos vistos no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) foram associados à ação dos receptores 5HT<sub>2C</sub> no núcleo paraventricular do hipotálamo (33)(34)(35) e o bloqueio desse receptor remove esse efeito excitatório da serotonina na reatividade do eixo HHA (34).

Dentre todas as funções regulatórias que envolvem o receptor 5HT<sub>2C</sub>, destacam-se os ajustes do equilíbrio dinâmico momento a momento e regulação homeostática dos processos neurofisiológicos excitatórios e inibitórios mediados por serotonina, com o fim de promover estabilidade e prevenir sobrecarga alostática. (26)(36)(37). O termo homeostase se refere a processos fisiológicos mantidos de maneira constante e automática para promover o funcionamento biológico do organismo com objetivo de atingir saúde e bem estar. Quando a homeostase é perturbada por demandas fisiológicas ou eventos externos, o sistema de auto regulação é ativado para ajustar o equilíbrio dinâmico e reestabelecer a homeostase. Porém, sob certas demandas ambientais mais duradouras, o organismo reestrutura seus parâmetros homeostáticos de modo a modificar seus comportamentos (38).

Em contrapartida a homeostase, a alostase é a busca por estados adaptativos para circunstâncias desafiadoras e inesperadas. A carga alostática é o desgaste do organismo, que aumenta ao longo do tempo, diante da exposição ao estresse repetido ou crônico. As consequências fisiológicas se dão através de respostas neurais ou neuroendócrinas, visando o gerenciamento de ameaças agudas, e que, quando constantemente ativadas, levam a sintomas cardiovasculares e desregulação emocional (38).

### 1.10 SNPs do gene *HTR2C*:

O gene *HTR2C*, que codifica o receptor 2C de serotonina - 5HT<sub>2C</sub>, está localizado na região q23 do cromossomo X. Existem 911 SNP do gene *HTR2C*, dos quais 390 foram validados. Variações validadas representam bons candidatos para estudos de associação, uma vez que podem ser detectados em casos e controles. Em particular, uma variação validada do tipo não sinônimo, o rs6318 (C/G), também conhecido como Cys23Ser ou 68G>C / G68C, é uma mutação frequente do nucleotídeo 68 associado a uma substituição dos aminoácidos cisteína por serina na posição 23 da sequência proteica. O alelo C codifica a serina e o G a cisteína. A substituição pode desfazer uma ponte dissulfeto e tem sido amplamente investigada no campo da psiquiatria (39).

Mesmo não tendo sido validado, o alelo C do polimorfismo do gene *HTR2C* rs3813929 (C/T) ou -759C/T, mostrou-se associado com menor atividade transcricional (alelo C) (40), sendo investigado como fator de risco para efeitos colaterais metabólico de antipsicóticos (41)(42)(9).

A expressão alterada dos genótipos dos genes *HTR2C* pode estar associada ao aumento do funcionamento do eixo HHA e a maior reatividade da amígdala (30).

### 1.11 Histórico do projeto:

O presente estudo é um desmembramento de uma linha de pesquisa em farmacogenética que iniciou suas atividades em 2013 nos ambulatórios de psiquiatria da infância e da adolescência, no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Inicialmente foram selecionados indivíduos que estavam em acompanhamento psiquiátrico e se encontravam em uso de Risperidona. Os objetivos iniciais eram a avaliação dos efeitos colaterais do medicamento e se havia associação com os SNPs de genes sabidamente envolvidos nos mecanismos de ação da medicação (43). A Risperidona foi escolhida como objeto de estudo uma vez que seu uso é amplamente difundido na psiquiatria da infância e adolescência, os dados científicos acerca dos mecanismos farmacodinâmicos nesta faixa etária são escassos e alguns efeitos colaterais importantes, como Hiperprolactinemia, síndrome metabólica e sintomas extrapiramidais já haviam sido descritos em estudos na população adulta(44).

Os resultados desta iniciativa geraram publicações (8, 9, 45), a conclusão de um doutorado (46) e dois mestrados (47, 48), além do presente estudo.

Os motivos para priorizar os achados de associação entre as alterações comportamentais e o perfil genético foi a importância deste resultado para o contexto biopsicossocial da população analisada. Estudos com indivíduos de idade menor que 18 anos envolvem maior complexidade, desde os processos éticos até a

operacionalização da coleta de dados, pois necessitam de um responsável. Desta forma, a análise de todos os parâmetros foi possível apenas com a participação de uma equipe de pesquisadores trabalhando em rede. Além disso, diante de uma população altamente miscigenada, que convive com grandes desigualdades no acesso à saúde, por motivos regionais, mas também socioeconômicos, estes estudos podem representar uma abertura para futuras iniciativas que visam a melhor caracterização da população do ponto de vista genético e principalmente que os resultados possam melhor direcionar os recursos de tratamento. Diante desses questionamentos, o foco inicial para o fármaco, a Risperidona, ficou fora de propósito e a prioridade passou a ser a genética e o comportamento.

## 2 Justificativa

A importância dos estudos que envolvem genética e transtornos mentais é a ampliação de conhecimento para buscar formas eficientes e acessíveis para a detecção precoce de indivíduos suscetíveis e poder planejar intervenções que levem, individualmente, a menor morbidade, e coletivamente, à diminuição de custos em saúde mental.

### 3 Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar a possível associação entre os polimorfismos rs6318 (C/G) e rs3813929 (C/T) do gene *HTR2C* e a ocorrência de sintomas mentais e comportamentais entre crianças e adolescentes em tratamento psiquiátrico.

## 4 Materiais e Métodos

### 4.1 Tipo de estudo:

Trata-se de um estudo transversal descritivo, cujos sujeitos foram pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria (DPMP) do Hospital de Clínicas (HC), Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período entre março de 2014 e agosto de 2015. Este ambulatório é voltado para casos graves, de nível de complexidade terciário em saúde mental. A área de abrangência inclui mais de 100 cidades do interior do estado de São Paulo, cerca de 5 milhões de indivíduos, de uma área pública, não restrita e sem impedimentos de fluxo (49).

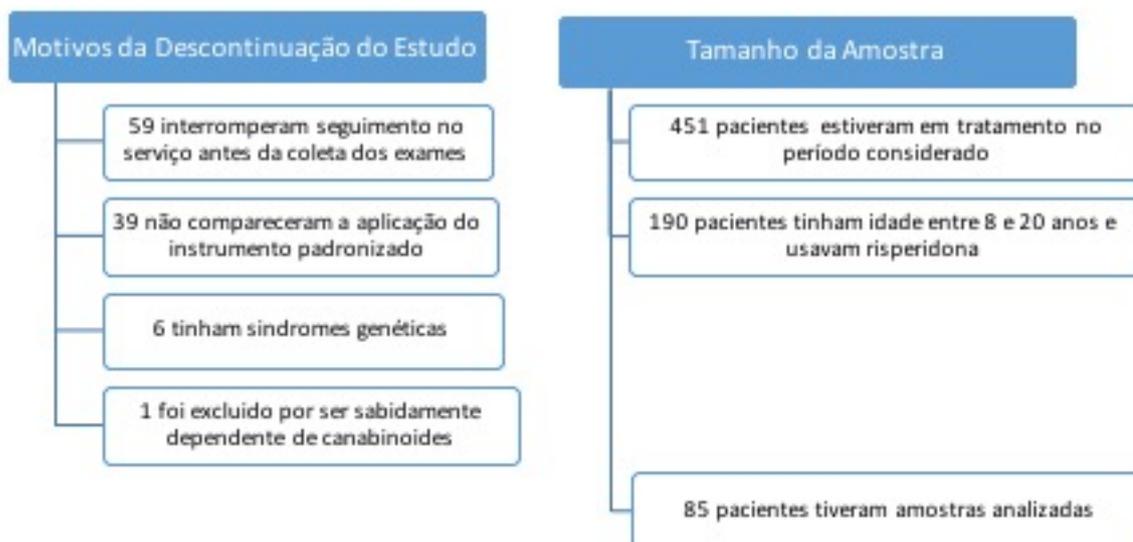
### 4.2 População de estudo:

A população de estudo é composta por participantes de estudo anterior da mesma linha de pesquisa, que quantificava a presença de obesidade, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, resistência a insulina, dislipidemia e hiperprolactinemia em crianças e adolescentes que faziam uso de risperidona para tratamento de transtornos mentais e comportamentais (8, 9, 45). Os critérios de inclusão e exclusão adotados foram:

- 1) Critérios de Inclusão: frequentar os ambulatórios de psiquiatria da infância e adolescência do HC – UNICAMP; estar em tratamento medicamentoso com Risperidona e ter idade entre oito e dezoito anos.
- 2) Critérios de Exclusão: obesidade prévia ao tratamento; uso de fármacos que sabidamente causam síndrome metabólica (exceto risperidona); doença física que altera parâmetros metabólicos; abuso de substâncias psicoativas; deficiência intelectual moderada ou grave e transtorno alimentar.

O Ambulatório de Psiquiatria de Infância e Adolescência do HC-UNICAMP atendia no período do estudo 451 pacientes, conforme a Figura 1. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 183 indivíduos, no entanto 39 não puderam permanecer além do tempo da consulta para a aplicação do CBCL/6-18 no dia agendado e 59 perderam seguimento no serviço. A perda descrita pode ser considerada aleatória. No total, nossa população de estudo foi de 85 indivíduos.

Figura 1 – Fluxograma de seleção e descontinuação no estudo



Todos os sujeitos daquele estudo, bem como seus representantes legais foram convidados a também participar do presente estudo, tendo entendido, concordado e assinado um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (parecer favorável, 44199, Certificado de Apresentação para apreciação ética 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012).

As informações acerca do diagnóstico psiquiátrico e do uso de medicações foram retiradas dos registros do prontuário médico de cada indivíduo.

#### 4.3 Ferramenta utilizada para a coleta de dados:

Para a análise qualitativa e estratificação da gravidade dos transtornos mentais e comportamentais foi aplicado o questionário CBCL/6-18. No presente estudo, o instrumento foi aplicado nos dias agendados para as consultas psiquiátricas dos pacientes, após as mesmas e em seus responsáveis legais

Para o cálculo do score final das escalas foi usado o *software* ADM (14). O programa fornece os T-scores calculados, as análises em gráficos e um relatório. A pontuação da escala de competências é calculada pela soma da pontuação bruta de três sub-escalas: “atividades”, “social” e “escola”. Os problemas comportamentais, por outro lado, são agrupados em três subdivisões:

- 1) Escala de subgrupos: “ansiedade/depressão”, “depressão com isolamento”, “queixas somáticas”, “problemas sociais”, “problemas do pensamento”, “problemas na atenção”, “distúrbio de conduta” e “comportamento agressivo”.

- 2) Escala de problemas psicopatológicos: problemas comportamentais internalizantes (soma dos escores de “ansiedade/depressão”, “depressão com isolamento” e “queixas somáticas”), problemas comportamentais externalizantes (soma dos escores de “distúrbio de conduta” e “comportamento agressivo”) e problemas comportamentais de outra ordem (perguntas sobre tempo cognitivo, controle esfinteriano, tiques, dificuldades na alimentação, problemas físicos, problemas com o sono, dentre outros).
- 3) Categorias orientadas pelo DSM-IV: “problemas de ansiedade”, “problemas somáticos”, “problemas de déficit de atenção e hiperatividade”, “problemas por comportamento opositor/ desafiador” e “problemas de conduta”.

Com a pontuação obtida pode-se classificar a criança ou adolescente nas categorias “normal”, “limítrofe” ou “clínico”. Para as escalas sociais os escores são considerados “clínicos” quando estão abaixo de 30, “limítrofes” quando estão entre 30 e 33 e “normais” quando acima de 33. Para as escalas comportamentais os escores são considerados “clínicos” quando estão acima de 70, “limítrofes” quando estão entre 67 e 70, e “normais” abaixo de 67. Para o escore total, os escores são considerados “clínicos” quando estão acima de 63, “limítrofes” quando entre 60 e 63 e “normais” abaixo de 60.

#### 4.4 As medidas laboratoriais:

As amostras de DNA genômico foram obtidas através da coleta de 8 ml de sangue periférico em tubos com o anticoagulante ácido etilendiamino tetra-acético, EDTA (*Ethylenediamine tetraacetic acid*) 0,6M pH 8,0. A extração de DNA genômico foi feita através de técnicas padronizada, no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) – UNICAMP, através da lise com proteinase K (Boehringer Mannheim, Alemanha). A determinação dos SNPs rs6318 (C/G) e rs3813929 (C/T) do gene *HTR2C* foi feita através de reação em cadeia da polimerase, PCR (*polymerase chain reaction*) em tempo real, usando enzimas de restrição ou oligonucleotídeos iniciadores (*primer*) para alelos específicos.

#### 4.5 Parâmetros em genética populacional:

A frequência do alelo menos comum (MAF) foi calculada através da soma dos alelos menos expressos nos hemizigotos, homozigotas e heterozigotas; e comparada com a MAF da população global obtida através de banco de dados do projeto “1000 Genomes” (23).

#### 4.6 Análise estatística:

A análise estatística foi feita através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 22 (IMB Co., Armonk, NY, USA). Dois cortes foram adotados para a análise estatística: o primeiro, para evidenciar o resultado de maior sensibilidade, em que os resultados da CBCL/6-18 foram divididos nos grupos “sem alteração”, para o resultado “normal”, e “com alteração” para os resultados “limítrofe” e “clínico”; no segundo, para evidenciar o resultado de maior especificidade, foram formados os grupos “pouca alteração” para os resultados “normal” e “limítrofe” e “muita alteração” para o resultado “clínico”. O teste do qui-quadrado e teste exato de fisher foram aplicados para avaliar as diferenças entre as frequências dos alelos C e G para o polimorfismo rs6318 e os alelos C e T do polimorfismo rs3813929 do gene *HTR2C*, em relação aos grupos de resultados do CBCL/6-18. Os testes foram realizados separadamente para indivíduos do sexo feminino (homozigotas ou heterozigotas), para indivíduos do sexo masculino (hemizogotos) e na amostra total (ambos os sexos), uma vez que o gene *HTR2C* se encontra no cromossomo X. O nível de significância adotado foi de 5%.

## 5 Resultados

O estudo foi composto por 85 pacientes, sendo 65 (76,5%) do sexo masculino. A média de idades foi de  $13,4 \pm 2,7$  anos (mínimo de oito e máximo de 18 anos). A distribuição étnico-racial e por sexo da população de estudo se encontra na Tabela 1. O questionário CBCL/6-18 foi respondido majoritariamente por mulheres (84,7%), das quais 50 (58,9%) eram as mães biológicas. Outros entrevistados foram pais (9,4%), avós (10,6%), cuidadores de abrigos (8,2%), madrasta (7,1%) e outros (5,7%), que incluíam irmãos mais velhos, tios e pais adotivos. As tabelas 2 e 3 mostram a caracterização da amostra quanto a agrupamentos sindrômicos, segundo o CID-10 e o resultado da CBCL/6-18, respectivamente.

**Tabela 1 – Distribuição da população de estudo de acordo com o sexo (n=85)**

	<b>Masculino (n=65)</b>	<b>Feminino (n=20)</b>
<b>Idade</b>	13,1 $\pm$ 2,7 anos	14,2 $\pm$ 2,8 anos
<b>Branco</b>	46 (70,8%)	15 (75%)
<b>Pardo</b>	6 (9,2%)	2 (10%)
<b>Negro</b>	13 (20%)	2 (10%)
<b>Amarelo</b>	0	1 (5%)

**Tabela 2 – Diagnósticos sindrômicos da população de estudo segundo o levantamento dos prontuários médicos. (n=85)**

<b>Síndrome</b>	<b>CID-10</b>	<b>Feminino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
<b>Disruptiva/ Agressiva</b>	F91/ F92	10 (50%)	32 (49,2%)	42 (49,4%)
<b>Hiperkinética</b>	F90	9 (45%)	26 (40%)	35 (41,2%)
<b>Depressiva</b>	F32/ F33	12 (60%)	17 (26,2%)	29 (34,1%)
<b>Deficiência Intelectual</b>	F70	3 (15%)	21 (32,3%)	24 (28,2%)
<b>Autística</b>	F84	2 (10%)	18 (27,7%)	20 (23,5%)
<b>Fóbico-ansiosa</b>	F40/ F41/ F42/ F43	6 (30%)	11 (16,9%)	17 (20%)
<b>Psicótica</b>	F20	1 (5%)	5 (7,7%)	6 (7,1%)

**Tabela 3 – Resultado da CBCL/6-18 feitos pelo software ADM. (n=85)**

<b>Subgrupo</b>	<b>Alterado</b>
Problemas Desafiadores e Opositores	46 (54,1%)
Problemas Desatencionais e de Hiperatividade	41 (48,2%)
Problemas de Afetividade	32 (37,6%)
Problemas da Ansiedade	26 (30,6%)

Todos os sujeitos do estudo estavam em tratamento farmacológico com Risperidona para controle dos seus sintomas. Dentre todos os indivíduos, 19 (22,7%) estavam em monoterapia e o restante com associações terapêuticas com um, dois ou até três outros medicamentos, conforme a Tabela 4.

**Tabela 4 – Distribuição da amostra conforme os tratamentos farmacológicos prescritos, segundo informações do prontuário médico. (n=85)**

<b>Medicamento</b>	<b>Frequência de uso</b>
Antipsicóticos*	85(100%)
Antidepressivos	48 (54,1%)
Psicoestimulantes	23 (27,1%)
Clonidina	11 (12,9%)
Outros**	15 (17,6%)

\*Antipsicóticos incluem a Risperidona e outros antipsicóticos usados em associação.

\*\*Outros incluem anticonvulsivantes, lítio e benzodiazepínicos.

A MAF foi calculada e os resultados comparados com o banco de dados da população global do projeto “1000 genomes” (23), conforme a Tabela 5.

**Tabela 5 – Distribuição genotípica dos polimorfismos estudados dos genes *HTR2C* e os valores de MAF\* da população estudada e da população global**

SNP	Genótipo	Frequência alélica	MAF	
			Estudo	Banco de dados
<b>rs6318</b>	G/G e G 72,9% (10/52)	G=76 (73,8%)	C = 26,2%	C = 17%
	C/C e C 22,4% (4/15)	C=27 (26,2%)		
	C/G 4,7% (4)			
<b>rs3813929</b>	C/C e C 80% (13/55)	C=86 (82,7%)	T = 17,3%	T = 13%
	T/T e T 14,1% (1/11)	T=18 (17,3%)		
	C/T 5,9% (5)			

\*MAF - Minor Allele Frequency

As tabelas 6 e 7 mostram os resultados estatisticamente significativos das associações entre o resultado da CBCL/6-18 com os polimorfismos estudados.

**Tabela 6 – Associações significativas ente os resultados da CBCL/6-18 e o polimorfismo rs6318 do gene *HTR2C*.**

Ambos os Sexos	Genótipo			$\chi^2$	Valor de p
	C,CC	CG	G,GG		
<b>Competências sociais</b>					
Pouca alteração (0+1)	16 (24,2)	-	50 (75,8)	14,687	0,001#
Muita alteração (2)	3 (15,8)	4 (21,1)	12 (63,2)		
Sem alteração (0)	16 (26,7)	-	44 (73,3)		
Com alteração (1+2)	3 (12)	4 (16)	72 (72)		
<b>Comportamento agressivo</b>					
Pouca alteração (0+1)	5 (30,6)	-	34 (69,4)	9,175	0,010#
Muita alteração (2)	4 (11,1)	4 (11,1)	28 (77,8)		

Foram encontradas associações estatisticamente significativas para heterozigotas e alterações nas competências sociais em ambos os cortes ( $p=0,001$  e  $p=0,004$ ). O comportamento agressivo esteve associado a heterozigotas na faixa de maior especificidade ( $p=0,01$ ).

<b>Ambos os Sexos</b>	<b>Genótipo</b>		$\chi^2$	<b>Valor de p</b>
	<b>Presença de C</b> (C, CC, CG)	<b>Ausência de C</b> (G, GG)		
<b>Problemas sociais</b>				
Sem alteração (0)	17 (36,2)	30 (63,8)	4,422	0,035
Com alteração (1+2)	6 (15,8)	32 (84,2)		
	<b>Presença de G</b> (G, GG, GC)	<b>Ausência de G</b> (C, CC)		
<b>Competências escolares</b>				
Sem alteração (0)	27 (90)	3 (10)	4,073	0,044
Com alteração (1+2)	28 (70)	12 (30)		
<b>Comportamento agressivo</b>				
Pouca alteração (0+1)	34 (69,4)	15 (30,6)	4,547	0,033
Muita alteração (2)	32 (88,9)	4 (11,1)		
<b>Problemas sociais</b>				
Sem alteração (0)	32 (68,1)	15 (31,9)	5,538	0,019
Com alteração (1+2)	34 (89,5)	4 (10,5)		

Em ambos os sexos, a presença de C está relacionada a uma menor frequência de alteração nos problemas sociais ( $p=0,035$ ) no corte de maior sensibilidade. A presença de G foi fator de proteção para as alterações competências escolares ( $p=0,044$ ) no corte de maior sensibilidade e foi associado positivamente a comportamento agressivo ( $p=0,033$ ) no corte de maior especificidade e a problemas sociais ( $p=0,019$ ) no corte de maior sensibilidade.

Ambos os sexos	Genótipo		$\chi^2$	Valor de p
	Hemizigotos/Homozigotas	Heterozigotas		
	(C, CC, G, GG)	(CG)		
<b>Competências sociais</b>				
Pouca alteração (0+1)	66 (100)	0	14,581	0,002*
Muita alteração (2)	15 (78,9)	4 (21,1)		
Sem alteração (0)	60 (100)	0	10,074	0,006*
Com alteração (1+2)	21 (84)	4 (16)		
<b>Comportamento agressivo</b>				
Pouca alteração (0+1)	49 (100)	0	5,713	0,029*
Muita alteração (2)	32 (88,9)	4 (11,1)		

Heterozigotas estavam associadas a alterações nas competências sociais tanto no corte mais específico ( $p=0,002$ ), como no mais sensível ( $p=0,06$ ). Também estavam associadas a comportamento agressivo no corte de maior especificidade ( $p=0,029$ ).

Sexo Masculino	Genótipo		$\chi^2$	Valor de p
	C	G		
<b>Comportamento agressivo</b>				
Pouca alteração (0+1)	13 (31,7)	28 (68,3)	5,281	0,022
Muita alteração (2)	2 (7,7)	24 (92,3)		

No sexo masculino, presença do alelo G é associada a comportamento agressivo ( $p=0,022$ ) no corte de maior especificidade.

Sexo Feminino	Genótipo			$\chi^2$	Valor de p
	CC	CG	GG		
<b>Competências sociais</b>					
Pouca alteração (0+1)	3 (27,3)	-	8 (72,7)	6,195	0,045#
Muita alteração (2)	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)		

No sexo feminino, heterozigotas estavam associadas a alterações nas competências escolares ( $p=0,045$ ) no corte de maior especificidade.

**Tabela 7 – Associações significativas ente os resultados da CBCL/6-18 e o polimorfismo rs3813929 do gene *HTR2C*.**

Ambos os sexos	Genótipo			$\chi^2$	Valor de p
	C, CC	CT	T, TT		
<b>Tempo cognitivo lento</b>					
Pouca alteração (0+1)	58 (81,7)	2 (2,8)	11 (15,5)	7,618	0,022 <sup>#</sup>
Muita alteração (2)	10 (71,4)	3 (21,4)	1 (7,1)		
Sem alteração (0)	51 (83,6)	1 (1,6)	9 (14,8)	7,025	0,0030 <sup>#</sup>
Com alteração (1+2)	17 (70,8)	4 (16,7)	3 (12,5)		

Heterozigotas estiveram associadas a tempo cognitivo lento tanto no corte de maior especificidade ( $p=0,022$ ), como no de maior sensibilidade ( $p=0,003$ ).

Ambos os sexos	Genótipo		$\chi^2$	Valor de p
	Hemizigotos/Homozigotas (C, CC, T, TT)	Heterozigotas (CT)		
<b>Tempo cognitivo lento</b>				
Pouca alteração (0+1)	69 (97,2)	2 (2,8)	7,317	0,030*
Muita alteração (2)	11 (78,6)	3 (21,4)		
Sem alteração (0)	60 (98,4)	1 (1,6)	7,025	0,021 <sup>#</sup>
Com alteração (1+2)	20 (80,3)	4 (16,7)		
<b>Problemas desafiadores e opositores</b>				
Sem alteração (0)	37 (94,9)	2 (5,1)	4,803	0,028
Com alteração (1+2)	36 (78,3)	10 (21,7)		

Heterozigotas estiveram associadas a tempo cognitivo lento tanto no corte de maior especificidade ( $p=0,03$ ), como no de maior sensibilidade ( $p=0,021$ ). A ausência do alelo C estava associada a problemas desafiadores e opositores ( $p=0,028$ ).

<b>Sexo Masculino</b>	<b>Genótipo</b>		$\chi^2$	<b>Valor de p</b>
	<b>C</b>	<b>T</b>		
<b><i>Problemas desafiadores e opositores</i></b>				
Sem alteração (0)	30 (93,8)	2(6,3)	4,853	0,028
Com alteração (1+2)	25 (73,5)	9 (26,5)		

No sexo masculino, a presença do alelo T estava associada a problemas desafiadores e opositores ( $p=0,028$ ) no corte de maior sensibilidade.

<b>Sexo Feminino</b>	<b>Genótipo</b>		$\chi^2$	<b>Valor de p</b>
	<b>Homozigotas</b>	<b>Heterozigotas</b>		
	<b>(CC,TT)</b>	<b>(CT)</b>		
<b><i>Tempo cognitivo lento</i></b>				
Sem alteração (0)	11 (91,7)	1 (8,3)	5,432	0,038*
Com alteração (1+2)	3 (42,9)	4 (57,1)		

No sexo feminino, heterozigotas estavam associadas a tempo cognitivo lento ( $p=0,038$ ) no corte de maior sensibilidade.

## 6 Discussão

O presente estudo investigou as possíveis associações entre os polimorfismos rs6318 e rs3813929 do gene *HTR2C* e as categorias do CBCL/6-18. Os resultados demonstram uma associação mais frequente entre o rs6318 e sintomas externalizantes e do rs3813929 com sintomas externalizantes e tempo cognitivo lento. Sintomas externalizantes são caracterizados por dificuldades no controle dos impulsos, agressividade e comportamento antissocial. O tratamento de condições externalizantes com antipsicóticos é uma opção bastante utilizada e a risperidona é comumente utilizada na prática psiquiátrica da infância e adolescência para este propósito (44).

Os achados envolvendo o rs6318 são compatíveis com a literatura científica, uma vez que a presença do alelo G foi positivamente associada a comportamento agressivo em ambos os sexos ( $p=0.033$ ) e no sexo masculino ( $p=0.022$ ). Comportamento agressivo na clínica psiquiátrica apresenta forte associação com problemas sociais (26). Dessa forma, a associação encontrada entre problemas sociais na presença do alelo G em ambos os sexos ( $p=0.019$ ) e no sexo feminino ( $p=0.045$ ) também é um achado esperado (Tabela 6).

Os estudos de associação entre alterações comportamentais e o rs6318 apresentaram os seguintes resultados: Segundo Okada et al., o alelo C foi constitutivamente mais ativo que o G (50). Brummett et al (51, 52) encontraram níveis de cortisol basal semelhantes em homens com os alelos C ou G mais ativos no SNP rs6318. No entanto, diante de fatores indutores de respostas emocionais, como falar em público, indução a raiva ou tristeza, homens com o alelo G tiveram aumento no cortisol significativamente menor ( $p<0.001$ ), raiva ( $p=0.08$ ) e humor depressivo ( $p=0.006$ ) em comparação com homens com o alelo C. Também foram encontradas associações com a renovação de norepinefrina, maior para portadores do SNP rs6318, mas não o de dopamina e serotonina (39). A expressão alterada dos genótipos dos genes *HTR2C* pode, portanto, estar associada ao aumento do funcionamento do eixo HHA e maior reatividade da amígdala.

Em contrapartida, nas análises associativas envolvendo o polimorfismo rs3813929, foram encontradas: associações entre tempo cognitivo lento em hemizigotos e homozigotas ( $p=0.021$ ) e apenas homozigotas ( $p=0.038$ ); problemas desafiadores e opositores pela orientação do DSM na presença do alelo C em ambos os sexos ( $p=0.028$ ) e no sexo masculino ( $p=0.028$ ). No entanto, na literatura científica, o rs3813929 (C/T) mostrou-se associado com menor atividade transcricional, juntamente as variações 967C e 995G (40) e ele é apontado como fator de risco para efeitos colaterais metabólico dos antipsicóticos (41)(42, 9).

A associação do polimorfismo rs6318 e sintomas depressivos e ansiosos seria um achado esperado (52), mas que não ocorreu em nosso estudo. Uma possível explicação é que a seleção de indivíduos em uso de risperidona gerou um viés, uma vez que o perfil dos indivíduos que usam este tratamento é diferente do perfil de quem apresenta sintomas internalizantes, categoria que inclui os quadros depressivos e ansiosos. Sendo assim, para a detecção dessas condições neste perfil amostral, o número de participantes possa ter sido insuficiente. Foi notado, no entanto, que mesmo esses indivíduos tendo procurado atendimento majoritariamente por queixas externalizantes, a comorbidade com síndrome depressiva foi detectada em 28 indivíduos (32,9%) e síndrome ansiosa em 26 indivíduos (30,6%).

Por sinal, o fato de a população do estudo estar em uso de risperidona no momento da aplicação do CBCL/6-18 foi uma das limitações do estudo. Segundo as instruções do questionário, os entrevistados focavam nos problemas da criança ou adolescente apenas nos últimos seis meses. A prescrição da risperidona para transtorno externalizantes poderia ter melhorado os sintomas comportamentais e diminuído a sensibilidade dos pais ou responsáveis em perceber as alterações no momento da aplicação da escala. Os resultados, todavia, foram estatisticamente significativos, sugerindo-se que os sintomas fossem tão importantes que foram relatados mesmo com as crianças e adolescentes já estando medicados.

Outro confundidor poderia ser o efeito sedativo secundário ao uso de risperidona pela população de estudo, que pode ter contribuído para obtenção do resultado de tempo cognitivo lento. No instrumento, o tempo cognitivo é classificado como lento quando as seguintes perguntas são respondidas afirmativamente: se o indivíduo parece confuso; se sonha acordado; se falta energia e se fica contemplando o vazio.

Além do uso da Risperidona, o fato de os participantes receberem outros tratamentos farmacológicos em associação também é um confundidor. Ademais, todos os indivíduos eram frequentadores de um serviço de saúde altamente especializado e com perfil para atender somente casos graves. Neste cenário de atendimento, a prescrição combinadas de agentes farmacológicos é comum, pois geralmente os quadros psiquiátricos são mais refratários e mais proeminentes, necessitando de doses mais altas de medicação e associações terapêuticas efetivas para o controle dos sintomas. Quanto aos fatores de exclusão, eles não foram limitadores e não prejudicaram a seleção da atual população de estudo.

Quanto aos parâmetros em genética populacional do estudo, os valores das MAFs dos SNPs apresentaram leve diferença em relação a população geral, segundo o projeto “1000 Genomes” (23). O valor da MAF do SNP rs6318 foi de 26,2% no grupo estudado, enquanto na população global é de 17%. Segundo os dados populacionais disponíveis, essa distribuição é muito variável quando separada por grupamentos

étnicos: observa-se que é mais homogênea na população africana, onde a MAF atinge os 39%, enquanto na América, Leste Asiático, Europa e Sudeste Asiático esta frequência não ultrapassa os 15%. O valor da MAF do SNP rs3813929 no presente estudo foi de 17,3%, enquanto na população geral é de 13%. Curiosamente, ao contrário do SNP anterior, a MAF especificamente nas populações africanas é baixa, com valor de apenas 1%, enquanto a MAF assemelha-se a média global nas Américas (12%), Leste Asiático (15%) e Europa (16%); e alcança o valor de 28% no sudeste asiático.

É sabido que a população brasileira tem uma estrutura multirracial (24), o que dificulta o pareamento genético com qualquer grupo geográfico da base de dados. No entanto, estudos genéticos em populações multirraciais contribuem para a caracterização genotípica associada aos diferentes fenótipos, por fornecer elementos a mais para direcionar as pesquisas e também por trazer características da distribuição alélica em um novo território geopolítico.

As associações encontradas entre os polimorfismos do gene *HTR2C* e sintomas comportamentais, em especial a comportamento agressivo, a problemas sociais e tempo cognitivo lento, contribuem para identificar os fenótipos comportamentais associados a expressão genética e ajudar na caracterização. São necessários, entretanto, estudos longitudinais para analisar as possíveis relações causais entre os polimorfismos estudados e os sintomas durante o desenvolvimento da criança ou adolescente até a fase adulta e quais transtornos psiquiátricos podem aparecer ou persistir. Dessa forma, pode-se fazer da análise genética um procedimento não apenas diagnóstico, mas também preventivo e por conseguinte otimizar o planejamento na distribuição de recursos de tratamento. As particularidades genéticas individuais e predisposição a doenças mentais também podem ser exploradas para estudo de novas drogas mais específicas e eficientes ou a testes de sensibilidade a terapêuticas já existentes.

## 7 Conclusão

Foram encontradas associações entre o polimorfismo rs6318 do gene *HTR2C* e sintomas externalizantes e esses achados são embasados por literatura científica. Também foram encontradas associações entre o polimorfismo rs3813929 do gene *HTR2C* e tempo cognitivo lento, no entanto esse achado é inconsistente na literatura e pode ter ocorrido devido a efeitos adversos dos fármacos usados para tratamento psiquiátrico dos sujeitos do estudo.

## Referências

- 1 KIELING, C. et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet (London, England)*, v. 378, p. 1515 – 25, 10 2011.
- 2 SHONKOFF, J. P.; BOYCE, W. T.; MCEWEN, B. S. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA*, v. 301, p. 2252 – 9, 6 2009.
- 3 KRUG, E. G. et al. The world report on violence and health. *Lancet (London, England)*, v. 360, p. 1083 – 8, 10 2002.
- 4 PAULA, C. S. et al. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 37, p. 178 – 179, 06 2015. ISSN 1516-4446. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462015000200178&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462015000200178&nrm=iso)>.
- 5 ORGANIZATION, W. H. *Mental Health*. 2017. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/en/](http://www.who.int/mental_health/en/)>.
- 6 GOODMAN, R.; SCOTT, S. *Psiquiatria Infantil*. São Paulo: Roca, 2004.
- 7 ZITO, J. M. et al. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, v. 2, p. 24 –, 9 2008.
- 8 SANTOS JÚNIOR, A. dos et al. Hyperprolactinemia in Children and Adolescents with Use of Risperidone: Clinical and Molecular Genetics Aspects. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, v. 25, p. 738 – 48, 12 2015.
- 9 SANTOS-JÚNIOR, A. D. et al. Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *International journal of endocrinology*, v. 2016, p. 5872423 –, 2 2016.
- 10 WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Classification of Diseases (ICD)*. 10. ed. [S.l.], 1990. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>.
- 11 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th. ed. Washington (DC), 1994. Disponível em: <<http://www.psychiatryonline.com/DSMPDF/dsm-iv.pdf>>.
- 12 ACHENBACH, T. M.; DUMENCI, L. Advances in empirically based assessment: revised cross-informant syndromes and new DSM-oriented scales for the CBCL, YSR, and TRF: comment on Lengua, Sadowksi, Friedrich, and Fischer (2001). *J Consult Clin Psychol.*, v. 69, n. 4, p. 699 – 702, Aug 2001.
- 13 GORENSTEIN, C.; HUNGERBÜHLER, I.; WANG, Y. *Instrumentos de Avaliação em Saúde Mental*. [S.l.]: Artmed, 2016. ISBN 9788582712856.

- 14 BORDIN, I. A. et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, p. 13 – 28, 01 2013. ISSN 0102-311X. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scieloOrg/php/articleXML.php?lang=en&pid=S0102-311X2013000100004>>.
- 15 WIELEWICKI, A.; GALLO, A. E.; GROSSI, R. Instrumentos na prática clínica: CBCL como facilitador da análise funcional e do planejamento da intervenção. *Temas em Psicologia*, Universidade Estadual de Londrina – Londrina, PR – Brasil, v. 19, n. 2, p. 513 – 523, 2011. ISSN 1413-389X.
- 16 GANDAL, M. J. et al. The road to precision psychiatry: translating genetics into disease mechanisms. *Nature Neuroscience*, v. 19, n. 11, p. 1397 – 1407, October 2016.
- 17 European Molecular Biology Laboratory. *GWAS Catalog*. 2010. Disponível em: <<http://www.ebi.ac.uk/gwas/>>. Acesso em: 15/03/2017.
- 18 WRAY, N. R.; GODDARD, M. E.; VISSCHER, P. M. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Current opinion in genetics & development*, v. 18, p. 257 – 63, 8 2008.
- 19 TENESA, A.; HALEY, C. S. The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. *Nature reviews. Genetics*, v. 14, p. 139 – 49, 1 2013.
- 20 YANG, J. et al. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *American journal of human genetics*, v. 88, p. 76 – 82, 12 2010.
- 21 Nature education. *Scitable*. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/scitable/definition/snp-295>>.
- 22 GRAFFELMAN, J.; WEIR, B. S. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium at biallelic genetic markers on the X chromosome. *Heredity*, v. 116, p. 558 – 68, 4 2016.
- 23 IGSR: The International Genome Sample Resource. *1000 Genomes Project*. 2016. Disponível em: <<http://www.internationalgenome.org/>>.
- 24 SANTOS, R. V. et al. Color, race, and genomic ancestry in Brazil: dialogues between anthropology and genetics. *Current anthropology*, v. 50, p. 787 – 819, 7 2010.
- 25 CHARNAY, Y.; LEGER, L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 4, p. 471 – 487, Dezembro 2010.
- 26 YILDIRIM, B. O.; DERKSEN, J. J. L. Systematic review, structural analysis, and new theoretical perspectives on the role of serotonin and associated genes in the etiology of psychopathy and sociopathy. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 37, p. 1254 – 96, 5 2013.
- 27 CLEMETT, D. A. et al. Immunohistochemical localisation of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology*, v. 39, p. 123 – 32, 2 2000.
- 28 LI, Q. et al. Brain region-specific alterations of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in serotonin transporter knockout mice. *Journal of neurochemistry*, v. 84, p. 1256 – 65, 3 2003.

- 29 CHARNAY, Y.; LÉGER, L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 12, p. 471 – 87, 2 2011.
- 30 GRIEBEL, G. 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacology & therapeutics*, v. 65, p. 319 – 95, 3 1995.
- 31 HARADA, K.; YAMAJI, T.; MATSUOKA, N. Activation of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor is involved in the enhanced anxiety in rats after single-prolonged stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 89, p. 11 – 6, 12 2007.
- 32 MILLAN, M. J. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie*, v. 60, p. 441 – 60, 1 2006.
- 33 CALOGERO, A. E. et al. Effect of selective serotonin agonists on basal, corticotrophin-releasing hormone- and vasopressin-induced ACTH release in vitro from rat pituitary cells. *The Journal of endocrinology*, v. 136, p. 381 – 7, 3 1993.
- 34 HEISLER, L. K. et al. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 27, p. 6956 – 64, 6 2007.
- 35 JØRGENSEN, H. et al. Serotonergic involvement in stress-induced ACTH release. *Brain research*, v. 811, p. 10 – 20, 11 1998.
- 36 XIE, E. et al. The human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor: complete cDNA, genomic structure, and alternatively spliced variant. *Genomics*, v. 35, p. 551 – 61, 8 1996.
- 37 SCIENCE, W. I. of. *GeneCards - Human Gene Database*. 1996. Disponível em: <<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR2C&keywords=HTR2C>>. Acesso em: 04/03/2017.
- 38 SCHULKIN, J. *Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2004. ISBN 9781316257081.
- 39 LAPPALAINEN, J. et al. HTR<sub>2C</sub> Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses. *Biological psychiatry*, v. 46, p. 821 – 6, 9 1999.
- 40 BUCKLAND, P. R. et al. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *The American journal of psychiatry*, v. 162, p. 613 – 5, 3 2005.
- 41 LUCA, V. D. et al. HTR<sub>2C</sub> haplotypes and antipsychotics-induced weight gain: X-linked multimarker analysis. *Human psychopharmacology*, v. 22, p. 463 – 7, 8 2007.
- 42 MULDER, H. et al. The association between HTR<sub>2C</sub> gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, v. 27, p. 338 – 43, 7 2007.
- 43 CALARGE, C. A. et al. Correlates of weight gain during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, v. 6, p. 21 –, 5 2012.

- 44 MCKINNEY, C.; RENK, K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clinical psychology review*, v. 31, p. 465 – 71, 12 2010.
- 45 SANTOS-JÚNIOR, A. D. et al. Serum Concentration of Risperidone and Adverse Effects in Children and Adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 10 2016.
- 46 SANTOS-JÚNIOR, A. D. *Farmacogenética dos Efeitos Adversos da Risperidona em Crianças e Adolescentes*. 2015. 113 p. Tese (Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (PGSCA)) — Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.
- 47 TORRE, O. H. D. *Associação entre polimorfismos do gene do receptor D2 de Dopamina e sintomas psicopatológicos em crianças e adolescentes*. 2016. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (PGSCA)) — Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas.
- 48 HENRIQUES, T. B. *Estudo de frequência de polimorfismos em genes envolvidos no risco de efeitos adversos da risperidona em uma amostra da população brasileira*. 2016. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas) — Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.
- 49 HOSPITAL de Clínicas UNICAMP. Disponível em: <<http://www.hc.unicamp.br/node/178>>.
- 50 OKADA, M. et al. Modification of human 5-HT(2C) receptor function by Cys23Ser, an abundant, naturally occurring amino-acid substitution. *Molecular psychiatry*, v. 9, p. 55 – 64, 12 2003.
- 51 BRUMMETT, B. H. et al. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene. *Biological psychology*, v. 89, p. 94 – 8, 10 2011.
- 52 BRUMMETT, B. H. et al. A putatively functional polymorphism in the HTR2C gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress. *PloS one*, v. 9, p. e114451 –, 12 2014.

Anexos

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

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.

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

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; 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, Livre-Docente, 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 análises 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 esse 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](mailto: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 e fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Assinatura do pesquisador:

---

Local e Data:

---