Renata Krelling

**Investigação de genes candidatos para psicoses funcionais:
estudo caso-controle com mães e crianças (população de alto risco)**

**Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências**

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Homero Pinto

Vallada Filho

São Paulo

2007

Dados internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© reprodução autorizada pelo autor

Krelling, Renata

Investigação de genes candidatos para psicoses funcionais: estudo caso-controle com mães e crianças (população de alto risco) /Renata Krelling --São Paulo, 2007.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Psiquiatria.

Area de concentracao: Psiquiatria.

Orientador: Homero Pinto Vallada Filho.

Descritores: 1. Transtornos psicóticos 2. Esquizofrenia/genética 3. Transtorno bipolar/genética 4.Genética. 5. Grupos de risco. Seguimento

USP/FM/SBD-381/07

AGRADECIMENTOS

Levei muito tempo para escrever os agradecimentos dessa tese.

Trabalho difícil este, descrever tantos sentimentos em palavras...

Assim começo a encarar essa tarefa com o agradecimento ao Prof. Dr. Homero Pinto Vallada Filho pelas sugestões recebidas e por ter cedido o laboratório PROGENE para realização das análises genéticas.

Agradeço a Dra Elisabete Miracca e Dr. Quirino Cordeiro pela amizade, apoio e todo o auxílio que me deram.

Agradeço a Dra Elisa Kijner Gutt e Dra. Sandra Petresco, por me convidarem a participar deste projeto, sua amizade e confiança.

A todos os colegas da equipe de alto risco, em especial a Marcia, por sua disponibilidade e carinho na coleta de material dos pequeninos quando foi necessário.

A todos da equipe do PROGENE, em especial a Jaqueline Siqueira, que colaborou na realização das análises genéticas.

Aos meus pais, Jorge e Isaura, por seu amor incondicional e por todo esforço e incentivo que fizeram para que pudesse estudar.

Ao meu irmão Rubens, por ser mais que um irmão, um modelo e um amigo.

Ao meu marido Rodrigo, pelo seu amor e tolerância em todos os momentos difíceis que passei.

Ao todos meus amigos por sua solidariedade mesmo nos momentos de maior estresse.

Por fim fica o agradecimento a quem utilizar essa tese de qualquer forma, pois é isso que faz todo esse trabalho valer a pena.

Ao apoio financeiro concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Bolsa Demanda Social.

*A minha avó Ella (in memoriam),
pela sua maestria em me conduzir além dos primeiros passos,
aos principais valores da vida.*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

1. Introdução

1.1. Apresentação	1
1.2. Síndromes Psiquiátricas	2
1.2.1. Esquizofrenia	3
1.2.2. Transtorno Afetivo Bipolar	6
1.2.3. Psicose Funcional	9
1.3. Estudos Genético-Epidemiológicos	11
1.3.1. Estudos Genético-Epidemiológicos da Esquizofrenia	12
1.3.2. Estudos Genético -Epidemiológicos do Transtorno Afetivo Bipolar	15
1.3.3. Estudos Genético-Epidemiológicos com Esquizofrenia e Transtorno Afetivo Bipolar: Categorias Diagnósticas Distintas?	17
1.4. Estudos em População de Alto Risco	
1.4.1. Histórico	20
1.4.2. Fundamentos para os Estudos de Alto Risco	21
1.4.3. Variações Metodológicas dos Estudos de Alto Risco	27
1.4.4. Resultados dos Estudos de Alto Risco para Psicose Funcional	31
1.5. Genética Molecular em Psiquiatria	42
1.5.1. Estudos de Ligação	43
1.5.2. Estudos de Associação	46
1.5.3. Dopamina e seus Receptores	47
1.5.3.1. Gene do Receptor de Dopamina <i>DRD3</i> e seus polimorfismos	51
1.5.4. Transportador de Dopamina	55
1.5.4.1. Gene do transportador de dopamina <i>Dat1</i> e seus polimorfismos	56
1.5.5. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)	60
1.5.5.1. Gene do BDNF e seus polimorfismos	62
1.5.6. Transportador de Serotonina	66
1.5.6.1. Gene do Transportador de Serotonina <i>5HTT</i> e seus polimorfismos	68

2. Objetivos e Hipóteses

2.1. Objetivos do Estudo	75
2.2. Hipóteses	77

3. Material e Métodos	
3.1. Desenho do Estudo	79
3.2. Amostra	80
3.2.1. Critérios de Inclusão	80
3.2.2. Critérios de Exclusão	81
3.3. Instrumentos de Avaliação	81
3.4. Procedimento	89
3.4.1. Seleção da Amostra	89
3.4.2. Avaliação Clínica e Coleta de Material Genético	90
3.4.3. Extração de Dna	91
3.4.4. Análise dos Polimorfismos	91
3.4.4.1. VNTR do Gene <i>DAT1</i>	91
3.4.4.2. <i>Ser9gly</i> do Éxon 1 do Gene <i>DRD3</i>	93
3.4.4.3. <i>HTTLPR</i> do Gene <i>5HTT</i>	95
3.4.4.4. <i>Val66met</i> do Gene <i>BDNF (G196A)</i>	96
3.5. Análise Estatística	98
 4. Resultados	
4.1. Representatividade Da Amostra	101
4.2. Descrição Clínica e Demográfica	102
4.3. Análise das Características Clínicas dos Filhos	109
4.3.1. Quociente Intelectual	109
4.3.2. Atraso Escolar	110
4.3.3. Síndrome Retraimento/Depressão (SRD)	111
4.3.4. Síndrome Ansiedade/Depressão (SAD)	113
4.4. Análises Genéticas	115
4.4.1. Análise dos Polimorfismos e Grupos Diagnósticos	116
4.4.2. Análise dos Polimorfismos e Características dos Filhos	117
 5. Discussão	128
5.1. Perfil Sócio Demográfico	129
5.2. Caracterização Clínica das Crianças	134
5.3. Estudo Molecular	138
5.4. Limitações e Perspectivas	140
 6. Conclusões	146
7. Referências Bibliográficas	148

Lista de Siglas

5HTT: Gene do Transportador de Serotonina
5HTTLPR –Polimorfismo do Gene do Transportador de Serotonina
A: Base nitrogenada Adenina
AMPc: adenosina monofosfato ciclico
AP-2beta: Activating Enhancer Binding Protein 2 Beta (anticorpo monoclonal anti-subunidade β do complexo adaptador de clatrina AP2)
AR: Alto Risco
ATP: Adenosina tri-fosfato
C: Base nitrogenada Citosina
CC: genótipo Citosina/Citosina
CT: genótipo Citosina/Timina
CBCL: *Child Behavior Checklist* Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência
DAT: Transportador de Dopamina
DAT1: Gene do Transportador de Dopamina
DRD3 : Receptor de Dopamina subtipo 3
EPAR: Estudos em População de Alto Risco
FCL: Filhos de mães controle
FES:Filhos de portadoras de Esquizofrenia
FPF: Filhos de portadoras de Psicose Funcional
FTAB: Filhos de portadoras de Transtorno Afetivo Bipolar
G: Base nitrogenada Guanina
Gly : Aminoácido Glicina
GPF: Grupo Psicose Funcional
GSK-3beta: Glicogênio Sintase Quinase 3 β
INPP1: Inositol Polifosfatase
MCL: Mães controle
MES: Mães portadoras de Esquizofrenia
Met: Aminoácido Metionina
MTAB: Mães portadoras de Transtorno Afetivo Bipolar
NT-3: Neurotrofina-3
NT-4: Neurotrofina-4
OR: *Odds Ratio*; razão de possibilidades
QI: Quociente Intelectual
SAD: Síndrome Ansiedade/Depressão
Ser: Aminoácido Serina
Ser9Gly: Polimorfismo do Gene do Receptor de Dopamina D3
SLC6A3: *solute carrier family* 6, member 3 (Gene do Transportador de Dopamina (*DAT1*))
SLC6A4: *solute carrier family* 6, member 4 (Gene do Transportador de Serotonina (*5-HTT*))
SPECT: *Single photon emission computed tomography*
SRD: Síndrome Retraimento/Depressão
TAB: Transtorno Afetivo Bipolar
TD: Transportador de Dopamina
TT: genótipo Timina/Timina

TrkB: Receptor Tirosina Quinase

Val: Aminoácido Valina

WHO: World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

Krelling, R. **Investigação de Genes candidatos para psicoses funcionais: estudo caso-controle envolvendo mães e crianças (população de alto risco)**. São Paulo, 2007. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Os estudos de alto risco com descendentes de indivíduos portadores de psicoses fornecem uma oportunidade para estudar possíveis características fenotípicas e genéticas que podem estar envolvidas no desenvolvimento destes transtornos. Até o momento as pesquisas sobre a influência da vulnerabilidade genética e o ambiente sobre o comportamento das crianças de risco são escassos e inconclusivos. Objetivo: Revisão dos principais estudos genético-epidemiológicos e dos principais achados dos estudos de alto risco para psicose funcional. Revisão dos estudos genético-moleculares dos polimorfismos *Ser9Gly* (rs6280), *VNTR-DAT1* (NM_001044.3), *Val66Met* (rs6265) e *5HTTLPR* (- X76753) e estudo de associação destes polimorfismos em mães portadoras de psicose funcional e em seus respectivos filhos. A distribuição destes polimorfismos em quatro características clínicas nos filhos (Síndrome Ansiedade/depressão e Retraimento/depressão do CBCL, atraso escolar e déficit intelectual) foi o objetivo secundário. Métodos: Sujeitos-Mães com esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar atendidas no Instituto Psiquiatria do IPq-HCFMUSP e atendidas na Clínica de Ginecologia da mesma Universidade foram convidadas a participar. Para cada mãe, 1 filho foi escolhido, estratificando-se para gênero e idade (6-18 anos). Os entrevistadores eram cegos e aplicaram nas mães SCID (Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV) e GAF (Avaliação Global de Funcionamento) e nas crianças CBCL (*Child Behavior Checklist*) (Achenbach, 1983) e WASI (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*). Foi avaliado nível socioeconômico baseado em um instrumento utilizado em estudos de populacionais brasileiros (ANEP). As frequências de polimorfismos das mães foi feita comparando-as segundo o diagnóstico psiquiátrico (Esquizofrenia, Transtorno Afetivo Bipolar e Controles). A análise das características das crianças foi realizado inicialmente segundo o diagnóstico da materno e posteriormente de acordo com possíveis síndromes clínicas que estas crianças apresentaram. A análise de dados foi executada pelo Programa Estatístico SPSS 15.0. Os grupos foram comparados de acordo com características através de Chi-quadrado de Pearson ou do Teste Exato de Fisher, adotando-se valor de significância de 0.05. RESULTADOS: 167 mães (58 com esquizofrenia, 47 com transtorno afetivo bipolar e 62 controles) e seus filhos participaram. Não se observaram diferenças significantes nos alelos e genótipos dos polimorfismos do *Ser9Gly*, *VNTR-DAT1*, *Val66Met* e *5HTTLPR*. Houve diferença na frequência das Síndromes Retraimento/depressão e Ansiedade/depressão no grupo de filhos de mães portadoras de TAB, porém sem associação com os polimorfismos estudados. Uma tendência de associação foi detectada entre homozigose *ser9gly* e prejuízo mental ($p = 0,09$) e uma associação entre homozigose 9 e 10 do *VNTR-DAT1*- ($p=0,03$) e Síndrome Ansiedade/Depressão nas crianças independente da diagnóstico da materno. CONCLUSÃO: Apesar da limitação do tamanho da amostra, nossos resultados apóiam a viabilidade metodológica dos estudos de risco alto para análise em genética molecular. Futuramente pretende-se explorar os dados encontrados com o aumento da amostra e com a introdução de novas variáveis advindas do segmento desta população.

Krelling, R. **Investigation of candidate genes for functional psychoses: case-control study with mothers and children (population of high risk).** São Paulo, 2007. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

The high-risk studies involving offspring of parents who developed psychoses provide the opportunity to clarify quantitative trait loci that may underlie liability traits. Until now, the research about the influence of genetic vulnerability and environmental factors on child behavior is scarce and inconclusive. Objective: In this research a review of the findings of previous HR studies in functional psychoses, the analyze polymorphisms distribution of the genes DRD3 (*Ser9Gly* – rs6280), DAT1 (*VNTR*-“*Variable Number of Tandem Repeats*” - NM_001044.3), BDNF (*Val66Met*-rs6265) and serotonin transporter (*5HTTLPR* - X76753.2) among functional psychoses' women and their offspring and polymorphisms distribution in four clinical characteristics among the offspring (Anxious/Depressed and Withdrawn/Depressed syndromes from CBCL, school delay and low intelligence coefficient) was done. Methods: Outpatient mothers with schizophrenia and bipolar referred from the Psychiatric Institute in Sao Paulo and outpatient mothers referred from the Gynecologic Clinic of the same university. For each mother, one offspring was chosen and stratified by gender and age (6-18 y.o.). Blinded interviewers applied the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) and Global Assessment of Functioning Scale (GAF) to the mothers, the Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 1983) and *WASI* (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*) to the children. Socioeconomic status was evaluated based on a Brazilian standardized instrument used in population studies (ANEP). The polymorphisms distribution among mothers was done comparing the diagnoses (Controls, Bipolar Disorder and Schizophrenia). The analysis of the offspring characteristics was initially done according to mother's diagnosis and later according to likely clinical syndromes these children showed.

Data analysis was performed with the Statistical Program for Social Sciences (SPSS – 15.0). The groups were compared according to characteristics using Pearson's Chi-square or Fisher's Exact Test adopting significance value of 0.05. RESULTS: 167 mothers (58 with schizophrenia, 47 with bipolar disorder and 62 controls) participated. No significant difference was observed in the allelic and genotype frequencies in the polymorphisms of the *Ser9Gly*, *VNTR*- DAT1, *Val66Met*- and *5HTTLPR*. There was some difference in Anxious/Depressed and Withdrawn/Depressed syndromes frequency in the children from bipolar group, but without association with the polymorphism studied. A tendency of association was detected between homozygosity *ser9gly* DRD3 and mental impairment ($p=0,09$), and an association between homozygosity 9* and 10* of DAT1-*VNTR* ($p=0,03$) and Anxious/Depressed in children, regardless of mother's diagnosis. CONCLUSION: Despite of the sample size limitation, our results supported the methodological feasibility of a high-risk study. Hereafter it intends to explore the data found by increasing the sample and introducing new variables from the follow up.

1. INTRODUÇÃO

1.1. APRESENTAÇÃO

As Psicoses Funcionais têm sido muito investigadas sob diferentes aspectos nas últimas décadas. Entretanto, apesar dos inúmeros estudos, ainda conhecemos pouco a sua fisiopatologia. Uma das estratégias mais recentes para a compreensão destes transtornos tem sido as investigações utilizando o acompanhamento de crianças em que pelo menos um dos pais apresentem psicose. Portanto, o assim chamado “estudo de alto risco” é uma abordagem metodológica desenvolvida para contribuir na identificação dos fatores associados com o aparecimento e desenvolvimento das psicoses funcionais a partir do acompanhamento de indivíduos jovens que apresentam maior risco de desenvolvê-lo (Cornblatt e Obuchowski, 1997).

Na psiquiatria, em especial nas psicoses funcionais, os primeiros estudos utilizando essa metodologia deram início há mais de 50 anos, tendo já sido realizado várias avaliações periódicas nesses indivíduos de risco (nas primeiras avaliações esses indivíduos eram apenas crianças ou adolescentes) com o objetivo de identificar os prováveis fatores de vulnerabilidade (genéticos e ambientais) envolvidos no desenvolvimento dos transtornos.

Em países em desenvolvimento como o Brasil, seu advento é de importância ainda maior, pois carece de dados e investigações nacionais.

O presente trabalho em sua primeira parte apresenta uma breve revisão da literatura sobre os estudos que demonstram a existência do componente genético nas psicoses funcionais, em particular na esquizofrenia e no transtorno bipolar. Posteriormente descreve as abordagens de investigações em genética molecular envolvendo genes candidatos nas psicoses funcionais, apresentando alguns dos principais estudos dessa área na literatura especializada.

1.2. SÍNDROMES PSIQUIÁTRICAS

Uma das áreas que mais progrediu na psiquiatria, particularmente nas últimas três décadas, é a que envolve a padronização diagnóstica e classificação dos transtornos mentais. Nascida da necessidade de estabelecer uma homogeneização da comunicação entre profissionais de diferentes países, e mesmo de diferentes correntes de pensamento dentro de um mesmo país, a padronização de critérios para o reconhecimento dos transtornos mentais teve importantes consequências para a clínica e para o avanço da pesquisa.

Atualmente os principais critérios para o diagnóstico dos transtornos psiquiátricos são aqueles organizados pela organização Mundial da Saúde (Classificação Internacional das Doenças, 10º Revisão - CID-10) e pela Associação Americana de Psiquiatria (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4º Edição Revisada - DSM-IVR).

Porém, apesar de todo esforço para a categorização diagnóstica e formulação de critérios operacionais, o conceito de psicose

funcional tem sido até hoje utilizada nas pesquisas por ainda existirem controvérsias sobre a real existência de entidades nosológicas distintas como a esquizofrenia e o transtorno afetivo bipolar.

Um resumo comentado sobre os conceitos atuais para o diagnóstico de esquizofrenia e do transtorno afetivo bipolar, assim como o conceito de psicose funcional são abordados abaixo.

1.2.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia continua sendo um dos grandes desafios da psiquiatria. A Organização Mundial da Saúde a define como uma enfermidade mental ou grupo de enfermidades de causas desconhecidas, caracterizada por alterações no afeto, no pensamento, na percepção, na comunicação e no comportamento (Organização Mundial da Saúde, 2001). Não será apresentado aqui a descrição histórica da evolução do conceito da esquizofrenia, entretanto, existem na literatura um grande número de revisões comentadas sobre esse tema (Ban TA, 2004, Capuano *et al.*, 2002).

Os custos sociais, familiares e afetivos que envolvem a esquizofrenia têm sido enormes. Segundo a WHO (2001), ela ocupa o terceiro lugar entre as causas de anos perdidos por incapacitação por problemas de saúde mental, e em sétimo quando consideradas todas as

doenças, contribuindo com 2,8% das causas de incapacidade entre todas as enfermidades.

Ela é responsável por cerca de 1,6% a 2,6% dos gastos totais em saúde nos países desenvolvidos (WHO, 1997). A maior parte destes custos (70% a 80%) são com internações hospitalares, enquanto o cuidado com o paciente em regime aberto é menos de 10% (*APUD: Leitão et al.*, 2006).

Leitão *et al.* (2006) realizaram um estudo com os gastos do SUS (Sistema Único de Saúde) para o tratamento da esquizofrenia no estado de São Paulo. Aproximadamente R\$222 milhões (2,2% do total de gastos em saúde do Estado) foram os custos diretos desse transtorno, sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2% às internações psiquiátricas. Interessante observar que neste estudo, cerca de 70% dos pacientes não estavam sob tratamento regular, freqüentando esporadicamente clínicas de emergência.

O DSM-IVR e o CID-10 consideram a presença de sinais e sintomas durante determinados períodos como critérios diagnósticos, entretanto boa parte desses sintomas são intermitentes, com manifestações clínicas heterogêneas e com curso variável ao longo do tempo. Portanto, não existe um sinal ou sintoma específico (patognomônico), e por sua vez, alguns sintomas e sinais podem também fazer parte de outros quadros psiquiátricos como o transtorno afetivo bipolar.

Entre os sintomas mais comuns da esquizofrenia se destacam (Turner T. 1997):

- Transtorno do pensamento: alterações da linguagem falada e/ou escrita. Os pacientes trocam de pensamento sem nenhuma lógica, utilizam palavras sem sentido com o contexto e em alguns casos a desorganização pode tornar o discurso incompreensível.
- Delírios: Crenças falsas e persistentes, que o indivíduo considera como reais apesar de qualquer argumento para persuadi-lo. Estes pensamentos chegam a dominar seu pensamento e dirigir seu comportamento. Os pacientes estão convencidos de que alguém o controla ou o persegue, que podem ler seus pensamentos e introduzir pensamentos para controlar suas emoções, outros indivíduos crêem que têm habilidades não usuais.
- Alucinações: Percepções sensoriais na ausência de estímulos externos.
- Alteração do afeto: Respostas emocionais aplainadas, inapropriadas, incongruentes com o contexto, apatia.
- Alteração de comportamento: Podem oscilar entre um comportamento excêntrico com mudanças na higiene pessoal e até de vestimenta. Também podem apresentar catatonia, com escassa iniciativa de movimentos, rigidez ou assumir postura estranha.

Segundo Liddle (1987), a esquizofrenia também pode ser classificada em sintomas positivos, sintomas negativos e de desorganização

de acordo com a predominância dos sintomas apresentados pelo paciente. Os sintomas positivos são idéias delirantes e alucinações; os sintomas negativos incluem embotamento afetivo, alogia, abulia e retraimento social e os sintomas de desorganização são caracterizados pelos distúrbios formais do pensamento e incoerência afetiva.

1.2.2. Transtorno Afetivo Bipolar

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um distúrbio mental que por muito tempo foi negligenciado entre as preocupações de saúde pública e que apenas recentemente tem-se observado que se trata de uma condição muito mais grave e danosa as sociedades modernas.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a depressão ocupou o quarto lugar e o transtorno afetivo bipolar o sexto lugar entre as doenças de maior incapacidade mundial no mundo todo em 1990 respondendo por 3% de todas as doenças crônicas, semelhante ao doença pulmonar obstrutiva crônica (WHO, 1997). Em 2001, o TAB se manteve entre as dez doenças mais incapacitantes do mundo, respondendo a 2,5% de todas as doenças crônicas. Os gastos financeiros, considerando apenas a forma mais grave, estão entre 12 e 18 mil dólares ao ano por paciente nos EUA, e desses valores, 80% representam custos indiretos e somente 20% estão relacionados diretamente ao tratamento (Kessler RC *et al.* 2006).

Segundo a WHO, o suicídio está entre as dez causas de morte em todos os países e uma das três principais causas de morte entre 15 a 35 anos de idade. Cerca de um terço dos pacientes portadores de TAB

admitem tentativa de suicídio pelo menos uma vez durante a vida (WHO, 2000).

Em revisão de Rihmer *et al.* (2002) a prevalência de tentativa de suicídio foi de 12% (variando de 9 a 19%) nos indivíduos com diagnóstico de depressão unipolar, comparado com 17% (variando de 10-18%) que apresentavam diagnóstico de Transtorno Bipolar I e 24%(variando entre 18 a 56%) com Transtorno Bipolar II.

O conceito atual de transtorno afetivo bipolar se caracteriza por alterações do estado de ânimo de forma patológica, com alternância de estado de humor depressivo a euforia (mania). Os episódios podem variar em intensidade e gravidade, desde os episódios hipomania (forma menos intensa, com duração menor de 4 dias), estados mistos (sintomas depressivos e eufóricos simultâneos). Os sintomas psicóticos podem estar presentes tanto em estados depressivos como maníacos e é um critério de gravidade do transtorno (Manning J.S. *et al.*, 1998).

A depressão é caracterizada por um humor depressivo, acompanhado por uma incapacidade de sentir alegria ou prazer, redução da energia, lentificação ou agitação psicomotora, alterações de apetite e sono, dificuldades de concentração e pensamentos de cunho negativo, podendo ocorrer ideação suicida e/ou sintomas psicóticos.

Assim como a depressão, a mania é também caracterizada por alterações no humor, cognição, psicomotricidade e das funções vegetativas, porém com características opostas àquelas observadas na depressão. O

paciente apresenta humor elevado apresentado por alegria contagiante ou irritação agressiva, distraibilidade, aumento da psicomotricidade, aumento de energia física, hipersexualidade, diminuição do sono, distraibilidade, aceleração do pensamento e idéias de grandeza, que podem ser delirantes. Podem se tornar impulsivos e se envolver em atividades perigosas.

Segundo o DSM-IVR, o TAB pode ser classificado nos seguintes subtipos (APA, 2004):

- Tipo I: Caracterizado por um ou mais episódios maníacos com ou sem alternância de sintomas depressivos. O Episódio Maníaco não é melhor explicado por Transtorno Esquizoafetivo nem está sobreposto a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação.
- Tipo II: Presença (ou história) de um ou mais Episódios Depressivos Maiores, presença (ou história) de pelo menos um Episódio Hipomaníaco, jamais houve um Episódio Maníaco ou um Episódio Misto e os sintomas de humor nos Critérios A e B não são melhor explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação.
- Tipo SOE (sem outra especificação): Compreende transtornos com características bipolares que não satisfazem os critérios para qualquer Transtorno Bipolar específico. Exemplos: Alternância muito rápida (em questão de dias) entre sintomas maníacos e sintomas depressivos que não satisfazem os critérios de duração mínima para um episódio maníaco ou um

episódio depressivo maior; episódios maníacos recorrentes sem sintomas depressivos intercorrentes; episódio maníaco ou episódio misto sobreposto a transtorno delirante, esquizofrenia residual ou transtorno psicótico sem outra especificação; situações nas quais o clínico é incapaz de determinar se este é primário, devido a uma condição médica geral ou induzido por uma substância.

1.2.3. Psicose Funcional

Há mais de 100 anos Emil Kraepelin distinguiu as psicoses em dois tipos: as funcionais e as orgânicas (*APUD: McGorry P et al., 1990*). Apesar dessa divisão ter implicações etiológicas, ele as baseou na experimentação prática. As psicoses funcionais, representadas pelos transtornos afetivos e pela esquizofrenia, apresentavam cérebros normais à avaliação *pos mortem*, enquanto as psicoses orgânicas, representadas pelos traumas cranianos, demências e epilepsia, apresentavam alterações anatômicas cerebrais (*APUD: McGorry P et al., 1990*).

Atualmente, o termo psicose funcional define um espectro de gravidade de sintomas em que incluiriam sintomas psicóticos, como delírios e alucinações. Suas formas mais comuns de apresentação clínica seriam a esquizofrenia e o transtorno afetivo bipolar (Lake e Hurwitz ,2006)

A distinção entre as duas entidades clínicas nem sempre é fácil de ser obtida, podendo clínicos e pesquisadores de diferentes partes do mundo nem sempre conseguirem fazer a distinção entre estes dois grupos (Cloninger 1994, Warner 1994, Curtis *et al.* 2000).

Além das semelhanças clínicas e genético-epidemiológicas, existem evidências de que as psicoses funcionais também apresentam semelhanças neurobiológicas, como aumento de ventrículos, diminuição de hipocampo, diminuição da região anterior do cíngulo (McIntosh AM, 2005), redução de potenciais evocados (Vilela C *et al.*, 1999) e déficits de memória (Rempfer M *et al.*, 2006) por exemplo.

Com o acúmulo de dados cada vez maior a favor das semelhanças que das diferenças entre esquizofrenia e TAB durante a última década, vários investigadores têm até mesmo sugerido o abandono do conceito nosológico de esquizofrenia e TAB e como alternativa utilizar o conceito de Psicose Funcional (Owen *et al.* 2005; Craddock *et al.* 2006).

O consenso, baseado nos resultados dos estudos dos últimos anos, é que a esquizofrenia, o TAB e outras psicoses apresentam múltiplas causas e que na maioria desses quadros encontra-se sob forte influência genética e biológica.

1.3. ESTUDOS GENÉTICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Os estudos genético-epidemiológicos com famílias, gêmeos e adotados têm fornecido evidências suficientes para afirmar que as psicoses funcionais são, pelo menos em parte, transtornos genéticos, com herdabilidade em torno de 60–85% para esquizofrenia (Merikangas e Risch, 2003) e de 59-87% para transtorno bipolar (Smoller e Finn, 2003).

O modo de transmissão é complexo, com provável envolvimento de vários genes (modelo poligênico). O possível mecanismo do efeito genético está em tornar o indivíduo, portador de variações de determinados genes envolvidos na fisiopatologia da doença, mais vulnerável aos fatores ambientais e assim desenvolver as manifestações clínicas de um transtorno psicótico. Em outras palavras, o indivíduo torna-se mais susceptível a um determinado limiar crítico que dividiria as pessoas entre afetadas e não afetadas (McGue & Gottesman, 1989). Outras doenças comuns como a hipertensão, a diabetes tipo II, doenças autoimunes e asma, compartilham de forma semelhante deste mecanismo complexo de ação entre os genes e ambiente (Falconer, 1965).

1.3.1. Estudos Genético-Epidemiológicos da Esquizofrenia

A prevalência da esquizofrenia tem sido estimada através de diversos estudos realizados em diferentes regiões do planeta.

Em uma recente revisão sistemática comparando a prevalência de esquizofrenia entre 188 estudos de 46 países encontrou uma prevalência de 4 para cada 1000 (0,4%) durante a vida (Saha et al., 2005). Variações de até 5 vezes este valor foram encontradas entre diferentes regiões geográficas do mundo (Saha et al., 2005).

Gottesman (1991), analisou os resultados dos principais estudos com famílias realizados até o final da década de 80 e calculou o risco relativo de parentes de primeiro grau de esquizofrênicos. Neste estudo observou-se que o risco para esquizofrenia foi de 6% para os pais, 9% para os irmãos, 13% para os filhos de um probando com esquizofrenia. O maior risco apresentado foi de 46% para filhos em que ambos os pais são portadores de esquizofrenia. O risco para outros parentes foi de 6% para os meio-irmãos, 2% para os tios e 2% para os primos de primeiro grau. Figura 1.

Figura 1. Risco de desenvolver Esquizofrenia em parentes de um indivíduo com Esquizofrenia. Adaptado de Gottesman, 1991.

Estudos clássicos com gêmeos, como o de Kendler (1983), que encontraram taxas de concordância de 53% para gêmeos monozigóticos e 15% para dizigóticos, e o de Cardno *et al.* (1999) que encontraram taxa de concordância de 50% para gêmeos monozigóticos e de 4,1% para gêmeos dizigóticos, corroboram para a hipótese do componente genético para a esquizofrenia.

É importante frisar que, segundo a revisão feita por Gottesman (1991), o risco de um irmão gêmeo vir a apresentar esquizofrenia quando o outro já apresenta o transtorno é em média três vez maior em gêmeos monozigóticos (que compartilham praticamente 100% dos genes) do que em gêmeos dizigóticos (que compartilham apenas por volta de 50% dos mesmos genes).

Finalmente, através dos estudos genético-epidemiológicos com adotivos, em que se procura separar os fatores ambientais dos fatores genéticos, tem-se a confirmação da existência do componente genético para a esquizofrenia. Vários estudos foram realizados utilizando-se amostras dinamarquesas desde a década de 60. Por exemplo, Kety *et al.* (1994) concluíram que crianças adotadas de pais biológicos portadores de esquizofrenia desenvolveram mais psicoses que crianças de pais sem psicose (32% e 18%, respectivamente). Ao se avaliar o oposto, checando a prevalência de pais com transtorno psicótico nas crianças adotadas, observou-se que nas crianças adotadas que desenvolveram esquizofrenia, 21% dos pais biológicos eram portadores de esquizofrenia, enquanto que nas crianças adotadas que não desenvolveram esquizofrenia, apenas 11% dos pais biológicos eram portadores de esquizofrenia, ou seja, um risco de duas vezes maior.

O mais recente estudo com filhos de esquizofrênicos adotados foi realizado por Tienari *et al.* (2003) na Finlândia. Os pesquisadores observaram que as crianças adotadas cujas mães eram esquizofrênicas apresentaram um risco por volta de 3 vezes maior para desenvolver esquizofrenia que as adotadas de mães sem esquizofrenia (5.1% e 1.6% respectivamente).

Em conclusão os estudos genético-epidemiológicos para a esquizofrenia demonstram a existência de um componente genético em sua etiologia. Através das taxas de concordância para esquizofrenia em irmãos

de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, calcula-se o coeficiente de herdabilidade, sendo este índice em torno de 60 a 85% (Merikangas e Risch, 2003).

1.3.2. Estudos Genético-Epidemiológicos do Transtorno Afetivo Bipolar

Revisão realizada por Wittchen, com 11 estudos, encontrou uma prevalência estimada durante a vida para o TAB de 1,3% (variando de 0,6–3,3) (Wittchen, 2000).

Apesar do menor número de estudos com famílias, gêmeos e de adoção com TAB, quando comparado com esquizofrenia, os resultados também sugerem a participação importante do componente genético em sua etiologia (Taylor *et al.*, 2002, Craddock & Jones, 1999).

Diferentes estudos em famílias, mesmo utilizando diferentes critérios diagnósticos, referem um risco para um parente de primeiro grau de probandos com TAB desenvolver o mesmo transtorno como sendo por volta de três vezes maior que os parentes de primeiro grau de probandos controles (sem TAB). Estudos que utilizaram critérios diagnósticos como DSM-IV, encontraram um risco mórbido entre parentes de primeiro grau de bipolares entre 3 a 15% (Shih, R *et al.*, 2004).

Gershon (1982) observou que o risco de transtorno afetivo (Transtorno afetivo bipolar, unipolar e esquizoafetivo) é de 74% se ambos os pais são portadores do transtorno e de 27% se um dos pais é portador. O risco para parentes de segundo grau foi semelhante ao risco populacional,

variando de 0,4% a 1,1% para TAB I e II e de 3,6 a 5,4% para depressão unipolar. Resultados semelhantes foram encontrados por Smeraldi *et al.* (1977).

Smoller e Finn (2003) em revisão de estudos com gêmeos observaram que a concordância entre pares monozigóticos variaram de 38,5 a 62% e de dizigóticos de 59 a 87%, com herdabilidade variando de 59 a 87%. A Tabela 1 apresenta os principais e clássicos estudos de concordância em gêmeos para TAB.

Tabela 1. Estudos com gêmeos e transtorno afetivo bipolar

Referência	Pares Monozigóticos		Pares Dizigóticos		Herdabilidade
	Pares N	Concordância %	Pares N	Concordância %	
Bertelsen <i>et al.</i> (1977)	34	62%	37	8%	59%
Kendler <i>et al.</i> (1993, 1995)	13	38,5%	22	4,5%	79%
Cardno <i>et al.</i> (1999)	25	44%	33	9,1%	87%

Adaptado de Smoller e Finn (2003).

Existem apenas dois estudos de adoção com TAB. Mendlewicz e Rainer (1977) encontrou uma taxa de 7% de TAB entre pais biológicos de crianças bipolares adotadas versus 1,8% entre os pais adotivos (não-biológicos). Wender *et al.*, (1986) encontraram 5,2% de TAB entre pais biológicos de crianças bipolares adotadas contra 2,8% entre os pais adotivos.

Valores de concordância entre os gêmeos monozigóticos menores que 100% sugerem que fatores não genéticos estejam também associados ao TAB (Duffy *et al.*, 2000).

1.3.3. Estudos Genético-Epidemiológicos com Esquizofrenia e TAB: categorias diagnósticas distintas?

É interessante observar que os estudos epidemiológicos com famílias, adotados e com gêmeos na psiquiatria foram formulados para analisar um determinado transtorno ou característica fenotípica, ignorando-se em muitos desses estudos as possíveis comorbidades e outros transtornos.

Em estudos que levaram em consideração tanto esquizofrenia como TAB como fenótipos de investigação, observou-se um aumento de agregação de transtornos psicóticos em filhos de pais portadores de TAB e de TAB em filhos de esquizofrênicos (Erlenmeyer- Kimling *et al.* 1997).

Cardno *et al.* (2002), em estudo com gêmeos, observaram que irmãos monozigóticos de indivíduos com esquizofrenia apresentaram risco aumentado tanto para esquizofrenia (40,8%), assim como para mania (8,2%), enquanto irmãos monozigóticos de indivíduos com TAB apresentaram risco aumentado para esquizofrenia (13,6%) e para mania (36,4%); irmãos monozigóticos de indivíduos com transtorno esquizoafetivo apresentaram o mesmo risco para esquizofrenia e TAB (26,1%).

Indivíduos parentes de primeiro grau de indivíduos com TAB apresentam risco de 13,6 para TAB e indivíduos parentes de primeiro grau de portadores de transtorno esquizofetico, apresentam risco de 3,7 para TAB e 5,7 para esquizofrenia (Mortensen *et al.*, 2003).

Em recente revisão realizada por Bearden e Freimer (2006), observa-se discordâncias de prevalência de TAB em função da variação da definição de fenótipo. Quando um dos pares apresenta fenótipo mais restrito de bipolaridade a concordância é moderada, variando de 36 a 43%. Quando o fenótipo de diagnóstico é mais abrangente, no qual inclui outros fenótipos do espectro do transtorno de humor, as taxas de concordância e de herdabilidade aumentam.

Isto pode ser em uma primeira análise um indicativo de que o diagnóstico categorial não é acurado o suficiente para detectar as variações fenotípicas que estão sob influência genética e dificultando os estudos que investigam a identificação de genes específicos (Figura 2). Entretanto, como foi comentado acima, independente do critério diagnóstico utilizado nos estudos em famílias, o risco proporcional de desenvolver TAB é semelhante (por volta de 3 vezes maior em parentes de primeiro grau de probandos TAB comparados com probandos controles).

Figura 2. Diferenças de valores de concordâncias entre transtorno bipolar de estudos com gêmeos monozigóticos e dizigóticos, em função da variação da definição de fenótipo. Adaptado de Bearden e Freimer 2006.

A heterogeneidade da apresentação clínica dos transtornos psiquiátricos, e em particular nas psicoses funcionais, pode ser um dos fatores para explicar a ausência de sucesso das investigações que procuram identificar genes que contribuam na suscetibilidade destes transtornos. Naturalmente, diferente de várias outras áreas da medicina, não existe na psiquiatria até o momento nenhum marcador bioquímico ou anatômico que fundamentem o diagnóstico com precisão. Pelo contrário, as avaliações subjetivas formam a base da clínica e das pesquisas.

Portanto, a introdução dos estudos de alto risco vem auxiliar na investigação da identificação de fatores de risco, tanto biológicos como ambientais, no desenvolvimento de transtornos psicóticos como a esquizofrenia e TAB.

1.4. ESTUDOS EM POPULAÇÃO DE ALTO RISCO

1.4.1. Histórico

O primeiro estudo em população de alto risco (EPAR) utilizando filhos de portadores de transtorno mental foi realizado por Barbara Fish nos Estados Unidos em 1952 e chamado de "Estudo de Crianças de Nova Iorque". Esse trabalho pioneiro foi fortemente influenciado pelo trabalho da psiquiatra infantil americana, Lauretta Bender (Owens & Johnstone, 2006).

Bender postulou a hipótese de que a esquizofrenia da infância poderia ser como "uma forma de encefalopatia" que se desenvolveria em diferentes fases do desenvolvimento e com a manifestação de alterações características do comportamento que permaneceriam com a idade (Owens & Johnstone, 2006).

Fish seguiu o caminho de sua mentora e desenvolveu um estudo longitudinal, com um pequeno número de crianças (apenas 12) que poderiam ser vulneráveis a esquizofrenia, ou porque apresentavam transtorno mental na família, ou porque apresentavam mãe com esquizofrenia ou porque apresentavam deficiências neurointegrativas neonatais (Owens & Johnstone, 2006).

Com o "Estudo das Crianças de Nova Iorque", Fish observou que descendentes de mães com esquizofrenia apresentaram maior risco do mesmo transtorno e que na infância já apresentariam alterações de

desenvolvimento indicativos de defeitos de neurointegração através de uma combinação de retardo do desenvolvimento motor e/ou visuomotor, anormalidades da função de neuro-comportamental e retardo do crescimento esquelético. A estes defeitos de neurointegração ela denominou de “Pandematuração”.

O estudo de Mednick e Schulsinger na Dinamarca, iniciado posteriormente, contribuiu de forma mais significativa, pois estudou prospectivamente um número maior de crianças nascidas de esquizofrênicos e as comparou com descendentes de controles saudáveis. Segundo estes autores, este método é o mais adequado para estudar déficits neuropsicopatológicos, porque alguns sinais do funcionamento pré-mórbido dos indivíduos que apresentarão esquizofrenia podem ser considerados como epifenômenos precoces do transtorno (Owens & Johnstone, 2006).

A partir destes primeiros estudos, outros se desenvolveram em diferentes lugares do mundo e muito esforço tem sido utilizado com o objetivo de identificar alterações no grupo de risco que poderiam estar associados com o desenvolvimento do transtorno.

1.4.2. Fundamentos para os Estudos de Alto Risco

Como dito anteriormente, os estudos genético-epidemiológicos com gêmeos, famílias e com adotivos têm fornecido evidências da existência do componente genético tanto para a esquizofrenia como para o TAB.

Em outras palavras, um indivíduo portador de genes específicos que aumentam a sua susceptibilidade para desenvolver transtornos psicóticos (passado para ele através da mãe ou pai afetado, por exemplo), interagindo com um determinado ambiente, apresenta uma probabilidade muito maior de vir a manifestar em sua plenitude os sintomas clínicos destes transtornos que indivíduos da população geral. Portanto, o acompanhamento periódico, detalhado (e cuidadoso) dessas pessoas desde os primeiros anos de vida pode fornecer informações importantes para a identificação de relevantes fatores de risco (McGue & Gottesman, 1989).

Existem vários estudos investigando variáveis como predisposição/fatores de risco (condições peri-natais, infecções etc.), prejuízos pré-mórbidos (rendimento cognitivo, eventos vitais etc.) e sintomas/sinais clínicos (idade de início dos sintomas, gravidade etc.) para tentar demonstrar a existência desses mecanismos no desenvolvimento das psicoses. Diversas teorias etiopatogênicas têm sido formuladas para a esquizofrenia e o TAB.

Há muitos estudos que investigaram a associação entre certas infecções e esquizofrenia (Brown & Susser, 2002), especialmente exposição à vírus na mãe durante a fase intra-uterina de gestação do feto/paciente, em particular no primeiro trimestre de gestação, e embora exista uma associação entre exposição a vírus e esquizofrenia (Brown & Susser, 2002), a exposição a vírus atualmente é vista muito mais como fator de risco que uma hipótese isolada (Brown & Susser, 2002).

As teorias de neuroanatômicas são baseadas em estudos de neuroimagem, predominantemente do tipo análise estrutural/morfológicas do SNC. A maioria dos estudos relatam aumento do terceiro e quarto ventrículos (Elkis *et al.* , 1995; Shenton *et al.*, 2001), redução de volume do hipocampo e da região amígdala/hipocampo (Wright *et al.*, 2000; Shenton *et al.*, 2001) em esquizofrênicos, assim como em indivíduos antes do primeiro surto (McCarley *et al.*, 1999), assim como em parentes não afetados de indivíduos esquizofrênicos (Seidman *et al.*, 2002; Cannon *et al.*, 2002), e em indivíduos de alto risco para esquizofrenia (Schreiber *et al.*, 1999; Lawrie *et al.*, 2001). Isto sugere que estas anormalidades não sejam causadas por medicação ou pelo não tratamento da psicose. O aumento de ventrículos (Elkis *et al.* , 1995, McDonald *et al.*, 2002) e anormalidades na região têmporo-superior estão associados à risco familiar para esquizofrenia (Rajarethinam *et al.*, 2004).

Complicações obstétricas parecem estar associadas ao aumento de volume dos ventrículos em grupos com risco genético para esquizofrenia (McDonald *et al.*, 2002) e o tamanho da redução do lobo temporal é maior entre os indivíduos com psicose que os sem psicose (Johnstone *et al.*, 2002). Porém em indivíduos de ultra alto risco foi encontrado menor volume de hipocampo comparado a controles que não desenvolveram psicose em um ano, enquanto volume de hipocampo esquerdo foi associado a risco ainda maior de psicose dentro no mesmo período (Velakoulis *et al.*, 2000).

Porém, algumas mudanças cerebrais observadas no estudos de neuroimagem podem ser reversíveis, sugerindo que possam estar associadas a neuroplasticidade aos fatores ambientais (como pouca estimulação ambiental em doentes crônicos, abuso de substâncias ou uso de medicamentos por longo prazo) (Weinberger & McClure, 2002).

A hipótese dopaminérgica é talvez a hipótese bioquímica mais aceita para a psicose, apesar de não poder explicar toda a complexa variedade de manifestações presentes dos transtornos psicóticos. Essa hipótese fundamenta-se na ação de um grande número de medicações antipsicóticas, principalmente aquelas ditas "primeira geração", sugerindo fortemente que pacientes com psicose apresentariam alteração da atividade dopaminérgica no SNC (Abi-Dargham, 2004). A diminuição da concentração de dopamina nas regiões corticais (especialmente pré-frontais) tem sido associado aos pacientes esquizofrênicos com pior prognóstico e com graves prejuízos sociais. O aumento da concentração de dopamina detectado em regiões subcorticais (especialmente nas regiões estriatais) tem sido associadas à aqueles pacientes com sintomas psicóticos positivos que respondem melhor a medicação e conseqüentemente com melhor prognóstico (Laruelle *et al.*, 2003; Abi-Dargham, 2004). Alguns estudos mostraram que as menores concentrações do receptor de dopamina estão nas sub-regiões do tálamo, podendo ser um possível mecanismo dos sintomas positivos (Yasuno *et al.*, 2004).

A deficiência da neurotransmissão glutamatérgica pode ter uma função importante na fisiopatologia da esquizofrenia (Goff & Coyle, 2001) pois os neurônios glutamatérgicos são o principal caminho excitatório entre o córtex, o sistema límbico e o tálamo. Estudos *pós-mortem* mostraram alterações pós-sinápticas nos neurônios glutamatérgicos dos pacientes esquizofrênicos (Goff & Coyle, 2001). Em um estudo comparativo com adolescentes com risco genético para esquizofrenia e sem risco genético, observou-se que os AR apresentaram anormalidades da concentração de glutamato/glutamina no cérebro (Tibbo *et al.*, 2004).

Porém até o momento nenhum destes estudos tem conseguido demonstrar por completo suas hipóteses, tanto a teoria de infecção viral, teorias neuroanatômicas, a hipótese dopaminérgica ou glutamatérgica, a teoria do neurodesenvolvimento e a hipótese estresse-vulnerabilidade.

A hipótese do neurodesenvolvimento é apoiada por várias linhas de evidências (McGrath *et al.*, 2003) sendo a principal delas originadas pelos estudos de alto risco.

Os estudos de alto risco observaram atraso e anormalidades cognitivas, alterações motoras, problemas da fala e problemas de socialização em crianças e adolescentes que desenvolveram posteriormente psicose. Além disso, a presença de alterações físicas nas crianças que depois desenvolveram esquizofrenia foram associadas a complicações obstétricas durante o primeiro/segundo trimestre e infecções ou desnutrição materna durante a gravidez (APUD: Niemi *et al.*, 2003).

Esta hipótese sugere que o processo começa no período pré-natal e progride até alcançar um limiar crítico (geralmente na segunda ou terceira década de vida), provocando progressiva perda de volume cerebral, com maior velocidade nas primeiras duas décadas de vida e posteriormente com menor velocidade e não provocando gliose (Bosques, 1998). Esta hipótese é proveniente dos estudos com neuroimagem que demonstram que a maior perda de volume cerebral acontece depois da máxima expansão cérebro, e continua depois do início do transtorno (Bosques, 1998). A ausência de gliose sugere, embora não prove, que as anormalidades do desenvolvimento cerebral ocorram no período fetal nos pacientes esquizofrênicos (Dwork, 1997; Heckers, 1997).

Outra hipótese é que a esquizofrenia é um transtorno de desenvolvimento em que há redução de sinapses (McGlashan & Hoffman, 2000). Assim a mudança da estrutura do cérebro dos esquizofrênicos pode ser causado pela redução dos processos neuríticos ao invés da perda de neurônios ou corpos de células gliais. A redução de sinapses seria secundária às alterações de desenvolvimento cerebral durante o período pré-natal (McGlashan & Hoffman, 2000) e existem evidências provenientes de estudos com neuroimagem e de autópsia (McGlashan & Hoffman, 2000).

A hipótese estresse-vulnerabilidade sugere que esquizofrenia seja causada por uma vulnerabilidade psicobiológica, determinada precocemente na vida através da ação dos genes e do ambiente (Mueser & McGurk, 2004). O início e curso do transtorno são determinados pela

interação dinâmica dos fatores biológicos (por exemplo medicamento, abuso de substância) e fatores psicossociais (estresse, habilidades pessoais, apoio social) (Mueser & McGurk, 2004). De acordo com este modelo, as pessoas apresentam níveis diferentes de sensibilidade às circunstâncias ambientais (Mueser & McGurk, 2004). Foi observado que o estresse pode piorar sintomas de esquizofrenia e que os indivíduos propensos a esquizofrenia são hipersensíveis a estresse (Walker e Diforio, 1997).

A hipótese estresse-vulnerabilidade é consistente com estudos com pré-natais, bioquímicos e anormalidades neuroanatômicas. É apoiado por meio de estudos como o Estudo de AR de Copenhague, em que se observou que complicações obstétricas aumentaram a relação entre ventrículo e cérebro, especialmente entre descendentes de mães com psicose (Cannon *et al.*, 1993). No Estudo Finlandês de Famílias com crianças adotadas, o risco para transtornos do espectro da esquizofrenia eram mais altas entre adotados de pais com esquizofrenia que estavam vivendo com uma outra família com ambiente de criação disfuncional (com problemas de comunicação) (Tienari *et al.*, 2004; Tienari *et al.*, 1994).

1.4.3. Variações metodológicas dos Estudos de Alto Risco (EPAR)

Após o primeiro estudo piloto de Fish outros estudos foram realizados, porém muitas vezes com difícil comparação entre eles. Os primeiros estudos que iniciaram na década de 60 e 70 tiveram pouca utilidade porque não levaram em consideração a grande importância do componente genético na etiopatogenia da esquizofrenia e do TAB, usaram

metodologias diversas e não investigaram possíveis fatores biológicos (Fish & Kendler, 2005)

Estes estudos são difíceis de serem colocados em prática, apresentam muitas vantagens quando comparados com os estudos transversais, porém, apresentam algumas limitações.

Uma das vantagens do desenho de EPAR é que as informações são prospectivamente obtidas e podem ser bastante detalhadas. Neste tipo de estudo são identificados os indivíduos ao nascimento (ou antes), na infância ou adolescência e são acompanhados sistematicamente até o desenvolvimento do transtorno, ou até o período de máximo risco de início do transtorno. O ideal seria comparar crianças com AR grande risco genético (familiar) com formas menos familiares.

Quando o grupo de alto risco entra na idade adulta podem ser investigados os possíveis determinantes no grupo de AR que desenvolveu psicose e compará-los com um grupo ideal de controle que se desenvolveu: as crianças de AR que permaneceram não afetadas. Porém é importante lembrar que apenas aproximadamente 10% das crianças de AR desenvolvem esquizofrenia, fazendo com que as predições relativas a indicadores de vulnerabilidade se tornem imprecisas.

Alguns estudos não permitiram que as crianças de AR apresentassem qualquer problema psiquiátrico na avaliação inicial, enquanto outros já apresentavam problemas psiquiátricos.

Como foi dito acima, este tipo de estudo poderá contribuir enormemente se forem identificados relevantes fatores de riscos. Poderá por exemplo, proporcionar ações preventivas assim que se detecte precocemente possíveis alterações prodrômicas (Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt, 1987). Pode-se testar ações capazes de diminuir o risco de desenvolvimento do transtorno, como por exemplo, terapia cognitiva (Morrison AP *et al.* 2007) ou mesmo neurolépticos em baixa dose (Keri S *et al.*, 2006).

Deve-se, ao selecionar as amostras, utilizar controles específicos e o avaliador deve ser realmente “cego”, para que possa validar possíveis marcadores biológicos ('endofenótipos') característicos do transtorno (Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt, 1987).

Não existe nos estudos de alto risco uma padronização das pesquisas, principalmente que se adeque ao desenvolvimento das crianças, com testes que poderiam ser aplicados por longo período; estes estudos requerem grande esforço para o recrutamento dos indivíduos e há risco de que os resultados e conclusões sejam limitadas devido ao pequeno número de participantes e também porque entrevistas, testes e exames realizados no início do estudo podem se tornar limitados e até obsoletos ao final do estudo Além disso, o grupo em estudo pode desistir de participar das avaliações e o investigador, assim como o grupo em avaliação, podem entrar em fadiga (Niemi *et al.*, 2003).

Apesar da maioria dos estudos de alto risco avaliarem crianças com vulnerabilidade genética, mas sem sintomas do transtorno, existem estudos de alto risco com indivíduos que já demonstravam determinadas características do transtorno na infância e estudos com parentes não-afetados de pacientes esquizofrênicos (Erlenmeyer-Kimling, 2000), porém observa-se que o estudo com descendentes de pais portadores é o que apresenta o desenho mais consistente com a perspectiva genética.

Alguns estudos enfatizaram a gravidade/cronicidade do transtorno dos pais aumentando ainda mais o risco de esquizofrenia nos descendentes, pois segundo Parnas, além da genética aumentar por si só o risco para esquizofrenia nos parentes próximos, a gravidade do transtorno no probando faz com que suas chances de união com outros grupos seja menores e o ambiente de criação seja mais instável (Parnas *et al.*, 1993).

O momento de finalização dos estudos também pode prejudicar possíveis comparações, sendo importante considerar compatibilidades e incompatibilidades entre os diversos estudos. Poucos estudos realizaram a última avaliação na idade adulta ou após período de risco máximo de predisposição para o transtorno, como o Estudo de Alto Risco de Copenhague, que realizou última avaliação nos pacientes com idade de 48 anos (Niemi *et al.*, 2003).

A seguir descreve-se as principais contribuições advindas dos estudos de alto risco dos Estados Unidos, Europa e de outras partes do mundo com enfoque em esquizofrenia e transtorno bipolar.

Os estudos com transtorno bipolar são mais recentes, menos estruturados e muitos fazem parte dos mesmos grupos que analisam esquizofrenia.

1.4.4. Resultados dos EPAR para Psicose Funcional

A seguir descreve-se brevemente apenas os achados mais relevantes da literatura de alto risco para esquizofrenia e transtorno bipolar. Os resultados são apresentados abaixo de acordo sub-áreas de investigação, sendo elas: complicações peri-natais, ambiente de criação e eventos de vida, ajuste social e comportamento, substâncias ilícitas, anormalidades neurocognitivas (atenção, cognição, coordenação), alterações neurológicas sutis, alterações neuroanatômicas.

A. Complicações Peri-natais

Embora exista uma interação entre complicações obstétricas e vulnerabilidade genética no desenvolvimento de esquizofrenia no adulto, até o momento não está clara a associação de causa e efeito entre ambos (Owens & Jonstone, 2006). Meta-análises apontam para uma associação entre dificuldades obstétricas e esquizofrenia, porem os resultados são pouco consistentes devido a limitações dos estudos (Owens & Jonstone, 2006).

B. Ambiente de Criação e Eventos de Vida

Na literatura de alto risco, não existe um padrão ou um tipo específico de evento de vida que esteja sempre associado ao desenvolvimento de transtorno psicótico (Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt, 1987).

Muitos estudos têm encontrado associação entre o tipo de ambiente de criação e psicose. Crianças que moravam em kibutz por exemplo, tiveram maior desenvolvimento de transtornos de identidade que as crianças de AR criadas pelos próprios pais ou em crianças controles (Mirsky *et al.*, 1995). Institucionalização (Walker *et al.*, 1981), forte instabilidade do ambiente de criação (Parnas *et al.*, 1985) e relacionamento ruim entre a criança e seus pais também foi preditor precoce de desenvolvimento de esquizofrenia (Schiffman *et al.*, 2002).

Estes dados complementam resultados provenientes de estudos com famílias que sugerem ambiente de criação instável interage com risco genético aumentando o risco de esquizofrenia (Wahlberg *et al.*, 1997).

Com transtorno bipolar observa-se que existem vários estudos examinando o impacto de interação de pai-criança e as características estruturais do ambiente familiar nos descendentes de AR. Comparado com mães deprimidas ou saudáveis, a interação entre mães portadoras de TAB e filhos foi pior (Inoff-Germain *et al.*, 1992). Semelhante ao que ocorre com a

esquizofrenia, a presença de psicopatologia nas crianças AR foi associada ao relacionamento ruim entre os pais e à exposição da criança ao problema dos pais em idade muito precoce (LaRoche *et al.*, 1985).

As famílias que apresentaram pai com TAB são menos coesas, menos organizadas e com mais conflitos que famílias controles. Entretanto, nenhum ambiente familiar em particular foi associado ao desenvolvimento de psicopatologia específica nos filhos (Inoff-Germain *et al.*, 1992).

Outros investigadores sugerem correlações entre ambiente familiar patológico e gravidade do transtorno dos pais com o desenvolvimento de psicopatologia nos descendentes (Kuyler *et al.*, 1980; Grigoriu-Serbanescu *et al.*, 1989).

Assim pode-se concluir que interações familiares e sociais desequilibradas podem ter um papel crítico no desenvolvimento de psicopatologia nos descendentes de bipolares e de esquizofrênicos.

C. Ajuste Social e Comportamento

Ajuste social, comportamento e ambiente de criação foram objetivos de vários estudos envolvendo crianças AR. Através caracterização do temperamento de descendentes de portadores de TAB e de esquizofrenia tenta-se compreender quais comportamentos podem ter maior influência genética e menor influência dos fatores ambientais.

Avaliar o significado dos problemas de ajuste social em crianças é difícil por causa de possíveis efeitos confundidores como gravidade/cronicidade da doença materna e classe social familiar, pois classe social baixa é um forte preditor para pobre ajuste social, mais até que o diagnóstico materno em alguns estudos (Sameroff *et al.*, 1984), mas não em todos (Goodman & Brumley, 1990).

Nos estudos com esquizofrenia, observa-se que comportamento escolar disruptivo foi associado ao desenvolvimento posterior de esquizofrenia (Mirsky *et al.*, 1995; Olin *et al.*, 1995), porém ainda não está claro se problemas de ajuste social são fatores de risco para esquizofrenia ou se já são manifestações precoces do transtorno (Ellison *et al.*, 1998).

Em recente dissertação de mestrado do Instituto de Psiquiatria em 2006, Gutt (2006), pesquisadora do grupo de AR do Ipq HCFMUSP, observou que crianças e adolescentes filhos de mulheres com esquizofrenia apresentaram maior prevalência de problemas de internalização na escala CBCL (Achenbach, 1983), somente quando moravam com a mãe quando comparados com filhos de mulheres saudáveis.

Johnstone *et al.* (2005), no estudo de AR de Edimburgo, observaram maiores escores nas Síndromes Ansiedade-depressão e Problemas de Atenção da escala CBCL das AR que desenvolveram psicose comparados com controles normais. Porém, não foi detectado diferença

entre os indivíduos de alto risco que desenvolveram psicose e os que permaneceram bem (Johnstone *et al.*, 2005).

Em um estudo anterior do mesmo grupo, a presença das Síndromes Delinqüente/agressivo e Retraimento/depressão do CBCL entre as crianças de 13 a 16 anos foram preditores de desenvolvimento de esquizofrenia na idade adulta (Miller PM, 2002).

Estudos utilizando o CBCL para TAB observaram que as Síndromes do CBCL Comportamento Delinqüente, Comportamento Agressivo, Queixas somáticas, Ansiedade/depressão e Problemas de Pensamento podem convergir para o diagnostico de mania em crianças e adolescentes (Bierdeman *et al.*, 1995); que meninas AR podem apresentar piores escores que os meninos (Wals *et al.*, 2001) e que as crianças AR tinham piores escores clínicos e eram consecutivamente mais perturbadas que os descendentes de outros transtornos (Wals *et al.*, 2001) .

Petresco (2007), também pesquisadora do grupo de AR do Ipq HCFMUSP, em recente dissertação de mestrado, observou um predomínio de sintomas de internalização pela escala CBCL com maiores valores nas Síndromes Queixas somáticas , Ansiedade/depressão, Transtornos de Pensamento e Problemas de Socialização nos filhos de portadoras de TAB. Observou também que 62,8% das crianças de risco para TAB tinham pelo menos um diagnóstico psiquiátrico prévio no decorrer da vida, comparado com 41,5% dos filhos de mães sem diagnóstico psiquiátrico. Resultados semelhantes foram encontrados por Delbello MP *et al.* (2006) em que crianças de AR

para TAB tiveram maiores escores em todas as Síndromes do CBCL, quando comparados com jovens sem risco e tiveram mesmos escores que os jovens com transtorno bipolar nas Síndromes Somatização e Ansiedade/depressão.

Em uma recente meta análise, Mick et al. (2003), analisaram diversos estudos com CBCL e crianças com TAB e observaram que as Síndromes Ansiedade/depressão, Problemas de Atenção e Comportamento Agressivo foram associados ao TAB.

Recente estudo feito por Boomsma et al. (2006) avaliaram a sensibilidade e especificidade do CBCL para caracterização de sintomas em um estudo longitudinal com mais de 8000 pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos na Holanda. Observaram que a herdabilidade do CBCL aumenta com a idade (de 63% a 75%), enquanto os efeitos do meio ambiente diminuem (de 20% a 8%). A estabilidade caracterização do fenótipo pelo CBCL é alta, não houve diferenças de gênero. Eles concluíram que 80% das síndromes avaliadas pelo CBCL que se mantiveram com o decorrer do tempo foram resultantes de influência genética e não ambiental e assim, concluíram que os fatores genéticos contribuem para a estabilidade da maioria dos fenótipos detectados pelo CBCL.

Em um estudo comparativo com crianças filhas de pais com esquizofrenia, com filhos de pais com TAB e controles normais, Dworkin *et al.* (1991) encontraram pior desempenho em relação a competência social,

mais alterações do pensamento e mais sintomas negativos em filhos adolescentes de pais portadores de esquizofrenia.

Todos estes estudos, conduzidos em descendentes de bipolares e de esquizofrênicos indicam que já na infância e adolescência estes descendentes já possuem algumas características que os tornam menos adequados ou adaptados aos estressores psicossociais e os predispor ainda mais ao desenvolvimento de psicopatologia.

D. Substâncias Ilícitas

Estudos com substâncias ilícitas, especialmente cannabis, e desenvolvimento de esquizofrenia têm aumentado consideravelmente nos últimos anos (Arseneault *et al.*, 2004), porém os estudos de alto risco são anteriores ao aumento da prevalência de uso de drogas e não foram muito investigados.

Estudos recentes, advindos do grupo EPAR da Escócia, observaram a associação de uso de cannabis (Miller *et al.* 2002, 2006) e outras substâncias ilícitas com sintomas psicóticos (Miller *et al.*, 2006).

Kristensen e Cadenhead (2007) em um estudo provindo do CARE (Cognitive Assessment and Risk Evaluation Program), um estudo longitudinal com indivíduos com risco de desenvolvimento de transtorno psicótico, observaram uma grande associação entre abuso de cannabis e desenvolvimento de psicose, assim como nicotina.

E. Alterações Neuroanatômicas

Os estudos provenientes de neuroimagem reafirmam que os estudos de coorte iniciados na infância podem fornecer dados sobre sintomas ou sinais que podem ser preditores de desenvolvimento psicose na idade adulta (Poulton *et al.*, 2000).

Entre os estudos com esquizofrenia, o EPAR sueco focou seus objetivos na análise de neuroimagem e obteve alguns resultados importantes. Entre os principais achados, observou-se que a região amígdala-hippocampal esquerda foi significativamente menor entre adolescentes de AR que controles. Demonstrou aumento de ativação nas regiões pré-frontal e parietal esquerda em AR (Whalley *et al.*, 2006) e aumento do giro pré-frontal direito nos indivíduos de AR que posteriormente desenvolveram esquizofrenia comparado com os AR que não desenvolveram (Harris *et al.*, 2004).

Em um estudo longitudinal de acompanhamento indivíduos de ultra alto risco, observou-se que os indivíduos que desenvolveram psicose apresentaram menor volume de hipocampo e que a alteração do hipocampo esquerdo foi proporcional ao maior risco de psicose (McGorry e Velakoulis, 2002).

F. Anormalidades Neurocognitivas

A maioria dos estudos que focalizaram neste tópico observaram que crianças AR para esquizofrenia têm mais problemas

neurológicos e de desenvolvimento motor que controles na infância (Niemi *et al.*, 2003).

O déficit neurocognitivo mais observado em todos os estudos de AR são os déficits atencionais (Niemi *et al.*, 2003). O que a maioria dos estudos observaram é parece haver uma continuidade entre problemas do desenvolvimento neuromotor na infância e sinais neurológicos em adultos com esquizofrenia.

Os estudos com família já haviam detectado que os déficits de atenção são mais evidentes em pacientes com esquizofrenia e menos intensos em parentes de primeiro grau de esquizofrênicos (Michie *et al.*, 2000). O déficit de atenção encontrado nos pacientes é independente do estado clínico do indivíduo (Michie *et al.*, 2000).

Ele é considerado um dos indicadores fenotípicos mais promissores de vulnerabilidade para esquizofrenia em estudos genéticos (Michie *et al.*, 2000), embora nem sempre a alteração de atenção exista previamente ao desenvolvimento de esquizofrenia (Tsuang *et al.*, 2000).

Os resultados de estudos de AR são divergentes quanto associação de Quociente Intelectual e esquizofrenia e transtorno bipolar.

Nos estudos com esquizofrenia, alguns estudos não têm achado diferença entre QI global de AR e controles, enquanto outros mostraram menores QI entre os indivíduos de AR para esquizofrenia (Niemi *et al.*, 2003).

Nenhum estudo associou formalmente QI como preditor de doença futura (Johnstone *et al.*, 2005), porém declínio de QI foi observado nos indivíduos que desenvolveram sintomas psicóticos durante o período de seguimento (Cosway *et al.*, 2000).

Em descendentes de indivíduos com transtorno afetivo bipolar, os estudos são inconclusivos, com valores de QI menores (McDonough-Ryan *et al.*, 2000), normais (Molha *et al.*, 1981), e aumentados (Kestenbaum, 1980, Decina *et al.*, 1983) entre crianças AR. Um estudo observou aumento de QI de desempenho verbal em filhos de bipolares (McDonough - Ryan *et al.*, 2002).

Uma hipótese sugerida é que baixo QI pode representar um fenótipo resultante de vários Genes em conjunto em vez de um gene específico (Erlenmeyer-Kimling *et al.*, 2000).

Entre os estudos de alto risco, alteração da coordenação motora foi uma característica comum entre as crianças AR (Parnas *et al.*, 1999; Bolinsky *et al.*, 2001) e em recente revisão de Boks (Boks *et al.*, 2000) observa-se que sinais neurológicos sutis são mais frequentes nos indivíduos esquizofrênicos que indivíduos saudáveis e particularmente as alterações na coordenação motora parecem ser mais específicas para esquizofrenia.

Porém, alteração da coordenação motora na infância também foi observado em irmãos não afetados de indivíduos esquizofrênicos (Rosso *et al.*, 2000).

Assim, tanto a alteração de coordenação motora assim como os déficits atencionais podem não ser observados em todos os casos de indivíduos que desenvolveram esquizofrenia, mas estas alterações estão associadas a um maior risco genético para psicose.

Os sinais neurológicos sutis também estão sendo bastante estudados e foi sugerido que sejam um fator de vulnerabilidade familiar para psicose (Chen *et al.*, 2000), embora o significado destes sinais ainda sejam obscuros (Dazzan *et al.*, 2004).

A deficiência visual foi associada como preditor de esquizofrenia na idade adulta (Schubert *et al.*, 2005) e alteração na movimentação ocular foram encontradas em AR para esquizofrenia (Erlenmeyer-Kimling, 2000), mas não foram encontrados em AR para transtorno afetivo bipolar (Rosenberg *et al.*, 1997).

Porém, as evidências ainda são insuficientes para associar a especificidade de sinais neurológicos (especialmente os sutis) com esquizofrenia e/ou com transtorno afetivo bipolar (Schubert & Mcneil, 2004).

Todos estes resultados podem representar anormalidades para uma gama de transtornos neuropsiquiátricos, porém mais prevalentes nas psicoses funcionais.

1.5. GENÉTICA MOLECULAR EM PSIQUIATRIA

Os estudos genéticos associam o desenvolvimento da psicose a um modelo no qual vários genes agiriam de forma aditiva ou multiplicativa, aumentando a suscetibilidade à doença e de acordo com o limiar individual de suscetibilidade, a doença se manifestaria. Nos indivíduos acometidos, o limiar é atingido através de diferentes combinações de fatores de risco genéticos e ambientais. Assim, a presença isolada de um gene que predisponha à doença pode não ser nem necessária nem suficiente para que esta ocorra (Mueser & McGurk, 2004)

Recentes estudos em genética molecular apontam para a existência de genes suscetibilidade comuns à esquizofrenia e ao TAB (Craddock & Owen 2006). Como exemplo, temos o gene do BDNF. Expresso no hipocampo e neocórtex, seu polimorfismo (*Val66Met*) pode provocar alterações de aminoácidos que alteram o funcionamento celular em ambos os transtornos (Knable et al. 2004). Esses estudos reforçam a hipótese apresentada no início desse trabalho da importância em considerar-se o fenótipo Psicose Funcional nas investigações envolvendo tanto esquizofrenia como TAB. A combinação dos genes de suscetibilidade associado à uma determinada exposição ambiental seriam os componentes importantes para a manifestação clínica do transtorno, que poderia se apresentar dentro de um espectro entre esquizofrenia e bipolaridade (Craddock e Owen, 2006).Figura 3.

Figura 3. Possíveis relações entre Genes de suscetibilidade entre quadro clínico entre esquizofrenia e transtorno bipolar. Adaptado de Craddock e Owen, 2006.

Legenda: Esq.: Esquizofrenia; TAB: Transtorno Afetivo Bipolar; EsqAfet: Transtorno Esquizoafetivo. Adaptado de Craddock e Owen, 2006.

1.5.1. Estudos de Ligação

Os principais modelos para a investigação de genes envolvidos na suscetibilidade de uma doença são os estudos de ligação e de associação.

Estudo de ligação é um método utilizado para a localização de um Gene de grande efeito na susceptibilidade para um transtorno. Isto porque dois *loci* situados muito próximos num mesmo cromossomo tendem a ser herdados juntos (ligados). As regiões candidatas devem possuir tamanho relativamente grande no genoma (entre 10–30 milhões de pares de

bases) (Maier W *et al.*, 2005). Assim, se um determinado marcador genético, com localização conhecida, se ligar próximo as regiões do genoma associadas a doença, provavelmente ele será detectado entre os membros afetados de uma família. Esse tipo de investigação em geral necessita de famílias grandes e com múltiplos afetados (Curtis *et al.*, 1996).

A principal limitação desse método é o pressuposto que a doença em estudo seja causada por um Gene (monogênica) de grande magnitude. Esta metodologia é menos eficiente para doenças complexas ou causadas múltiplos Genes (DeLisi *et al.*, 2002).

Os estudos de ligação têm observado que tanto o transtorno afetivo bipolar como a esquizofrenia parecem compartilhar de mesmas regiões de suscetibilidade gênica (Maier W. *et al.* 2005, Potash *et al.*, 2003, Berrettini W. 2003).

Berretini (2003) foi o primeiro a realizar uma revisão sistemática dos estudos de ligação e observou 5 regiões comuns para TAB e ES: 8p22, 10p14, 18p11.2, 13q32, 22q11-13.

Maier *et al.* (2005) fizeram uma meta análise para TAB e ES através das meta análises anteriores para ES (Lewis *et al.*, 2003) e TAB (Segurado *et al.*, 2003) e as seguintes regiões foram detectadas: 2q22.1-q23.3 para ambos os transtornos, 8p22 (8pter-p22 para transtorno bipolar, e 8p22-p21.1 para esquizofrenia), 14q13.1(14q13.1-q24.1 para transtorno bipolar e 14pter-14q31.1 para esquizofrenia).

Craddock (2006), reafirma a sobreposição de regiões cromossômicas e salienta a dificuldade da interpretação de resultados devido ao tamanho das regiões gênicas, a complexidade de apresentação dos fenótipos destes transtornos e as dificuldades estatísticas. Figura 4

Figura 4. Ideograma de cromossomos demonstrando possíveis regiões de ligação entre transtorno bipolar e esquizofrenia.

Adaptado de Craddock *et al.*, 2006.

Assim pode-se observar que a identificação de um gene de grande efeito no desenvolvimento para esquizofrenia e TAB ainda não foi identificado. Existem até o momento relatos de determinadas regiões cromossômicas e/ou genes "ligados" (associados) ao fenótipo esquizofrenia e TAB em amostras específicas, mas sem uma confirmação universal.

1.5.2. Estudos de Associação

Estudo de associação é um método utilizado na investigação de genes com pequena a moderada atuação no desenvolvimento de fenótipos complexos, sob influência de múltiplos genes e de natureza multifatorial (Maier W *et al.*, 2005).

Este tipo de estudo é realizado tendo em vista uma hipótese possível para a fisiopatologia do transtorno em análise. Inicialmente se escolhe alguns genes para investigação (“genes candidatos”) e se estuda a se a presença de um determinado alelo ou de uma variação específica é significativamente maior na população de afetados (casos) que na população de não afetados (controles) (Vallada, 2000).

Compara-se a distribuição de alelos específicos de locus polimórficos de indivíduos afetados com um grupo controle pareado para etnicidade, idade e gênero.

Na avaliação de transtornos psiquiátricos, cada grupo de alelos poderia estar associado a um espectro de fenótipos. Segundo Kelsoe (2003), “a mistura de genes, alguns mais específicos e outros menos específicos, estaria associada a um modelo de fenótipos parcialmente sobrepostos”.

Nos estudos de associação para a esquizofrenia e TAB nenhum gene/alelo específico foi associado especificamente a nenhum destes transtornos, mas alguns estudos, especificamente dos genes do

sistema dopaminérgico e serotoninérgico têm sido confirmados (Maier W *et al.*, 2005).

Os polimorfismos dos genes do receptor de dopamina DRD3 (*Ser9Gly* – rs6280), do transportador de dopamina DAT1 (VNTR-“*Variable Number of Tandem Repeats*” - NM_001044.3), do BDNF (*Val66Met*- rs6265) e do Transportador de Serotonina (*5HTTLPR* - X76753.2) têm sido foco de investigação em diferentes amostras de pacientes e os resultados até o momento não descartam a possibilidade do envolvimento destes polimorfismos na psicofisiopatologia das psicoses funcionais.

1.5.3. Dopamina e seus Receptores

A dopamina pertence a classe das catecolaminas, assim como a adrenalina, a noradrenalina e representa mais de 50% do total das catecolaminas do SNC e foi reconhecida como neurotransmissão em 1958 (Burn, 1958).

Ela é um importante neurotransmissor envolvido no controle motor, nas funções endócrinas, na cognição, na compensação e nas emoções (Oak *et al.*, 2000).

A síntese da dopamina se faz a partir da L-tirosina. Primeiramente, ela é hidrolisada para a L - dopa pela tirosina hidroxilase, formando a dopa. Em seguida, através de um processo de descarboxilação se forma a dopamina. A degradação envolve duas enzimas principais, a monoamino oxidase e a catecol-O-metil transferase. A primeira age

principalmente dentro do neurônio e a segunda na fenda sináptica. O principal metabólito da dopamina é o ácido homovanílico.

Os neurônios dopaminérgicos derivam basicamente do mesencéfalo (substância negra) e se encaminham para as zonas motoras involuntárias dos núcleos da base, para os lobos frontais, para o sistema límbico e para a hipófise (Landberg, 1998).

Até o momento foram descritos 5 sub-tipos de receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 e D4 e D5 (Martin Dale 2000). A "família D1" consiste dos receptores D1 e D5. Ambos estão ligados a proteínas G que estimulam a adenil ciclase. Em contraste, os receptores D2, D3 e D4 estão ligados a proteínas que inibem a adenil ciclase e que são referidas como a "família D2". Os receptores de dopamina têm distribuições muito variadas no cérebro. O D1 e a D2 acham-se no neostriado predominantemente, enquanto os receptores D3 são encontrados no núcleo acumbens, onde influem de modo significativo no circuito do prazer descrito anteriormente. Os receptores D3 são os mais sensíveis, requerendo menos dopamina para serem disparados do que os outros. Os receptores D1 e D4 acham-se no córtex e o D5 no hipotálamo e no hipocampo.

O receptor de dopamina DRD3 está localizado em áreas límbicas do cérebro, principalmente nas regiões nigroestriatais, mesocorticais e tuberohipofisárias e está associado com funções cognitivas, emocionais e endócrinas.

Tem se observado que as semelhanças entre os receptores dopaminérgicos de cada família é maior do que se supunha. Por exemplo, os receptores da subfamília D1 tem uma terceira volta grande e um terminal curto carboxi na ponta. Esta terceira volta intracelular é a mais importante para a interação com a proteína G; na subfamília de receptores D2 se tem descrito variações na base da terceira volta, por exemplo, existem variantes curtas e compridas dos receptores D2 e D3 (a longas tem uma inserção nesta volta). Também se tem descrito variantes polimórficas do receptor D2 segundo trocas de um aminoácido nesta volta, e para o receptor D4 tem descrito variantes polimórficas em humanos com diferentes tamanhos de inserção na segunda volta (Strange P.G. 2000).

Em relação à sinalização, existem diferenças entre as subfamílias. Os receptores D1 e D5 por intermédio das proteínas G do tipo Gs, ativam a adenil ciclase (AC) que a sua vez se encarrega de converter o ATP em AMP cíclico (cAMP). Em troca, os receptores D2, D3 e D4 atuam inibindo a AC por médio de proteínas Gi. Os receptores de a subfamília D2 ativam também os canais de K⁺ operados por receptores e estimulam a fosfolipase C (PLC), talvez por via de subunidades $\beta\gamma$ liberadas a partir de a proteína Gi ativada, para converter o bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2) em trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG), com modulação secundaria de Ca²⁺ e das proteiquinas. A sinalização dos autorreceptores D2 seria por diminuição da fosforilação da tirosina hidroxilase no caso da supressão da síntese de dopamina, e possivelmente por modulação das correntes de

Ca^{2+} o K^{+} no caso de que limitem a descarga de dopamina (Baldessarini R.J. *et al.* 1996).

Os receptores pré-sinápticos, constituem um dos principais mecanismos responsáveis pela regulação da transmissão dopaminérgica, e eles são encontrados ao redor de todo neurônio dopaminérgico. Quando a dopamina é liberada no espaço sináptico ela estimula os receptores pré-sinápticos das regiões somatodendríticas e produz uma redução da atividade espontânea do neurônio, enquanto a estimulação dos pré-sinápticos presentes nas terminações nervosas produzem uma inibição da liberação de dopamina. Ambos processos são consequência da abertura de canais de potássio. Todos os receptores pré-sinápticos dopaminérgicos pertencem a subfamília D2, e são mais sensíveis ao efeito da dopamina que dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (Elsworth J.D. *et al.* 1997).

Os receptores pós-sinápticos são os responsáveis pela ação biológica da dopamina. Os cinco receptores dopaminérgicos podem ter localização pós-sináptica.

No cérebro, de um modo geral, os receptores da subfamília D1 (D1 e D5) predominam sobre os da subfamília D2 (D2, D3, D4), e dentro da subfamília D1/D5, os D1 são os mais abundantes. A maior densidade de receptores D1 se encontra nas áreas onde termina o sistema nigro estriado e mesolímbico, como o caudado, putamen, núcleo acumbens e tubérculo olfatório e em menor densidade no hipotálamo, tálamo e córtex pré-frontal. O receptor D1 parece estar implicado no controle do movimento, funções

cognitivas e funções cardiovasculares. Os receptores D5 são muito escassos e se encontram principalmente no hipotálamo, hipocampo e núcleos do tálamo e até o momento, a função destes não está claramente definida (Strange P.G. 2000).

Dentro da subfamília D2, os D2 são os que predominam no cérebro. Os receptores D2, igual aos D1, se encontram principalmente nos lugares de onde se projetam as vias nigro estriada e mesolímbico, e em menor densidade no córtex e na hipófise. Os receptores D3 se localizam predominantemente em áreas límbicas e em menor densidade nas regiões corticais e estriado.

Como citado anteriormente, podem atuar como receptores pós-sinápticos ou como autorreceptores. Os receptores D4 se expressam de forma muito menor, principalmente no córtex e sistema límbico, e praticamente não existem no núcleo estriado.

Pela localização dos D3 e D4 se sugere que ambos teriam um papel importante nas funções cognitivas, emocionais e no comportamento (Strange P.G. 2000).

1.5.3.1. Gene do receptor de dopamina DRD3 e seus polimorfismos

Sokoloff *et al.* (1990) foram os primeiros a clonar o Gene *DRD3*, consistindo de 6 éxons e 6 íntrons e aproximadamente 40000 pares de bases. Le Coniat *et al.* (1991) descreveram o Gene DRD3 por hibridização in situ na banda 3q13.3. Sokoloff *et al.* (1990) observaram que o

receptor D3 está relacionado ao efeito de drogas antipsicóticas e drogas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson.

Este gene possui diversos polimorfismos, porém segundo o local de deleção, até o momento, foram descritos três polimorfismos do receptor (Giros B. *et al.* 1990). Figura 5.

Figura 5. Gene do receptor de dopamina D3 humano e localização dos polimorfismos genéticos mais estudados.

Desde sua descoberta, inúmeras pesquisas têm sido realizadas, investigando seu na papel fisiopatologia de diversos transtornos psiquiátricos como esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, discinesia tardia e o papel de psicofármacos no SNC.

Polimorfismo Ser9Gly DRD3

O primeiro polimorfismo descrito e analisado foi o DRD3 *Ser9Gly*, também chamado de Ball (Lannfelt *et al.*, 1992). Este polimorfismo consiste na substituição do aminoácido serina na posição 9 da região terminal N extracelular do receptor pelo aminoácido guanina no éxon 1 do gene.

Esta alteração poderia alterar sua inserção na membrana neuronal e sua funcionalidade (Lannfelt *et al.*, 1992).

Esta revisão focou os estudos do polimorfismo *DRD3 Ser9Gly* e esquizofrenia e TAB.

A. Ser9Gly e esquizofrenia

O primeiro estudo que relacionou o polimorfismo *DRD3 Ser9Gly* com esquizofrenia foi realizado com a população francesa e associava genótipos homozigotos (serina ou glicina) a um risco relativo de 2.61 para esquizofrenia (Crocq M.A. *et al.*, 1992) e embora mais de 30 estudos tenham confirmado estes resultados, outros estudos não sustentaram esta hipótese (Szekeres G. *et al.*, 2003, Joober R. *et al.*, 2000).

Uma meta análise recente realizada por Jönsson (Jönsson *et al.*, 2003) encontrou um risco relativo baixo de 1.08 a 1.10 entre homozigidade (*Ser/Ser* e *Gly/Gly*) e esquizofrenia.

Porém existem pesquisas que não focam somente na associação deste polimorfismo com o transtorno simplesmente, mas entre o polimorfismo *DRD3 Ser9Gly* com subgrupos específicos de indivíduos.

Alguns estudos de associação tem demonstrado associações positivas entre a homozigose *Ser/Ser* e etnias específicas, como africanos e caucasianos (Schwartz J-C. *et al.*, 2000, Dubertret C. *et al.*, 1998); história familiar positiva e o desenvolvimento de esquizofrenia (Nimgoankar *et*

al.,1993), uso de drogas no passado e esquizofrenia (Krebs *et al.*,1998), antecipação do início dos sintomas em 3 anos entre esquizofrênicos (Gourion *et al.*, 2005), intensidade de sintomas negativos (Reynolds *et al.*, 2005), distúrbios de movimento ocular e esquizofrenia(Rybakowski JK *et al.*, 2001), e transtorno esquizofetivo (Meszaros K. *et al.*, 2000).

Outros estudos têm encontrado associação entre homozigose *Gly/Gly* e gênero feminino (Aksenova *et al.*, 2005), com aumento das amplitudes de P300 em indivíduos normais (Mulert C *et al.*, 2006), alelo *Gly* e maior eficiência de aprendizado entre indivíduos saudáveis e esquizofrênicos (Keri S *et al.*, 2005),

O estudo de Staddon *et al.* (2005) sugerem que três polimorfismos *DRD3* (*Ser9Gly*, -205-G/A, -7686-G/C) podem exercer um efeito combinado ou sinérgico na suscetibilidade para esquizofrenia.

Em relação a farmacogenética do polimorfismo *DRD3 Ser9Gly*, os dados ainda são controversos. O trabalho de Steen *et al.* (1997) foram os primeiros em relacionar o polimorfismo *DRD3 Ser9Gly* com discinesia tardia em pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicóticos. Desde então, alguns estudos tem relatado maior frequência do alelo ser entre pacientes que não respondiam ao tratamento com antipsicóticos atípicos em relação aos que respondiam (Szekeres *et al.*, 2004), ao contrário de outros que encontraram associação positiva entre o alelo gly e a pior resposta ao tratamento com antipsicóticos (Joober R *et al.*, 2000).

No Brasil, Cordeiro *et al.* (2006) não encontraram associação entre este polimorfismo e resposta a neurolépticos típicos. Outros estudos ainda associam a homozigose ser ser com o desenvolvimento de discinesia tardia (Steen *et al.*, 1997; Basile *et al.*, 1999; Segman *et al.*, 1999) e com o desenvolvimento de acatisia com neurolépticos clássicos (Eichhammer *et al.*, 2000).

Uma meta análise recente confirmou a associação entre o alelo Gly e o risco relativo para discinesia tardia (Bakker *et al.*, 2006).

B. Ser9Gly e TAB

Existem menos estudos entre o polimorfismo DRD3 e transtorno afetivo bipolar quando comparado com esquizofrenia. Apenas um estudo encontrou associação do alelo DRD3 Ser e a suscetibilidade de transtorno bipolar (Parsian A. *et al.*, 1995), outros estudos não confirmaram esta associação (Heiden *et al.* 2000, Chiaroni P. *et al.*, 2000).

A única meta análise realizada, com 10 diferentes estudos de associação (980 bipolares e 1100 controles), não encontrou associação entre polimorfismo Ser9Gly e transtorno afetivo bipolar, com OR= 1.04 (Elvidge G. *et al.*, 2001).

1.5.4. Transportador de Dopamina (DAT)

O transportador de dopamina não somente atua sobre a intensidade, mas também na duração da ação da dopamina nos receptores

pré e pós-sinápticos. O DAT está relacionado com um grande espectro de transtornos neuropsiquiátricos como Parkinson, esquizofrenia, dependência de drogas e déficit de atenção e hiperatividade e é inibido por drogas como a cocaína e as anfetaminas (Greenwood T.A. *et al.* 2001) .

O DAT é uma proteína presente na membrana pré-sináptica de todos os subtipos de receptores dopaminérgicos, somente no sistema nervoso central (e retina), são proteínas sódio-cloro dependentes, constam de 12 domínios transmembrana (Bannon M.J. *et al.* 2001) e são capazes de transportar a dopamina da região sináptica até o citosol contra o gradiente de concentração, podendo concentrá-la entre 100-1000 vezes (Elsworth J.D. *et al.* 1997).

1.5.4.1. Gene *DAT1* e seus polimorfismos

O gene do transportador de dopamina, conhecido por *DAT1* mas também denominado SLC6A3 (*solute carrier family 6, member 3*), tem uma importante função na regulação de neurotransmissão de dopamina, por modular sua recaptação ativa da fenda sináptica para dentro dos neurônios.

O *DAT1* humano está localizado no cromossomo 5p15.3. O gene tem 60 kb e consiste em 15 éxons separados de 14 íntrons (Giros B. *et al.* 1992, Vandenberg D.J. *et al.* 1992).

Vandenberg e colaboradores também identificaram um polimorfismo do tipo VNTR (*“Variable Number of Tandem Repeats”*) de 40 pb na região não transladada na ponta 3' da molécula de DNA no éxon 15,

com repetição do número de cópias variando de 3 a 11 (Vandenberg D.J. *et al.* 1992). Figura 6.

Figura 6. Representação do estrutural gene *DAT1* mostrando o *VNTR* localizado na região 3' não codificadora do éxon 15.

Além do *VNTR-DAT1*, tem se descrito diversos polimorfismos que afetam a região codificante do Gene, mas a maioria deles consistem em trocar um único nucleotídeo produzindo uma troca de aminoácido, por ex. 67A/T, A559V, E602G e mais de 63 variantes SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*).

Polimorfismo *VNTR – DAT1*

Tem se sugerido que o polimorfismo do tipo *VNTR* poderia alterar a regulação da transcrição e translação da proteína *DAT1*. Estudos *in vitro* (Michelhaugh SK *et al.* 2001; Miller GM *et al.* 2002) sugerem que o polimorfismo *VNTR DAT1* pode afetar a expressão do gene e como consequência, a disponibilidade do transportador, porém os resultados referentes a expressão dos alelos *VNTR 9* e *10* são controversos. Estudos com neuroimagem do tipo SPECT (*Single photon emission computed tomography*) *in vivo* (van Dyck C *et al.* 2005; Heinz A *et al.* 2000; Jacobsen

LK *et al.* 2000; Lynch DR,2003) têm tentado relacionar este polimorfismo com a densidade do transportador em diferentes populações como saudáveis (van Dyck C. *Et al.*, 2005); alcoolistas (Heinz A. *et al.*, 2000), dependentes de cocaína (Jacobsen LK *et al.*, 2000) e Mal de Parkinson (Lynch DR, 2003) obtendo resultados discrepantes.

Existem muitos estudos analisando o polimorfismo *VNTR DAT1* com diversos transtornos neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, tabagismo e déficit de atenção e hiperatividade (Greenwood TA *et al.*, 2001).

A. *VNTR - DAT1* e esquizofrenia

Desde 1993 pesquisadores estão avaliando possíveis polimorfismos de *VNTR-DAT1* com esquizofrenia (Byerley *et al.*, 1993). Desde então as pesquisas com *DAT1* tiveram diversos perfis metodológicos, poucas replicações e resultados controversos.

Apesar de que alguns estudos terem encontrado associação positiva entre os genótipos *VNTR 9/9* e *10/10* de *DAT1* e o risco de apresentar esquizofrenia (Stober G *et al.*, 2006, Zhang *et al.*, 2003, Persico AM *et al.* 1997, Li *et al.*, 1994), a maior parte deles não têm corroborado com esta hipótese (Cordeiro *et al.*, 2004, Semwal *et al.*, 2001, Persico e Catalano, 1998, Persico e Macciardi *et al.*, 1997,;Maier W *et al.*, 1996, Inada *et al.*, 1996, Bodeau-Pean *et al.*, 1995). Outros estudos encontraram associação positiva com sintomas negativos (Fanous *et al.*, 2004); perda neurônios

dopaminérgicos e/ou diminuição da expressão de *DAT1* em pacientes esquizofrênicos crônicos (Laakso *et al.*, 2001).

Por fim, Gamma *et al.* (2005) realizaram uma meta análise com 6 estudos caso-controle, com uma amostra de 659 esquizofrênicos e 563 controles, e encontrou uma razão de risco de 1.3 entre o polimorfismo *VNTR-DAT1* e esquizofrenia. Desta forma, detectou-se fraca associação entre este polimorfismo e esquizofrenia.

Em relação à farmacogenética do polimorfismo *VNTR-DAT1*, os resultados ainda não são claros. Os estudos não têm conseguido estabelecer associações entre este gene e resposta a neurolépticos em esquizofrênicos (Joober *et al.*, 2000), não houve associação liberação de dopamina anfetamina-induzida ou alteração na densidade de *DAT1* (Martinez *et al.*, 2001, Laruelle *et al.*, 2000).

B. *VNTR - DAT1* e TAB

Há menos estudos avaliando a possível relação de *DAT1* com TAB e os resultados são inconsistentes. De Bruyn *et al.* (1996) foram os primeiros que associaram *DAT1* e TAB através de um estudo de ligação duas grandes famílias.

Estudos posteriores são ainda inconclusivos, pois muitas pesquisas não detectaram a mesma associação (Heiden *et al.*, 2000, Kirov *et al.*, 1999 Waldman *et al.*, 1998, Souery *et al.*, 1996).

Georgieva *et al.* (2002) analisaram trios e comparou esquizofrenia, transtorno bipolar e esquizoafetivo e não encontrou nenhuma distribuição preferencial de alelos nestes grupos, porém a presença do alelo 10 foi associado com gravidade e maior frequência de alucinações, embora, estes resultados não tenham sido significantes em teste de análise múltipla.

1.5.5. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, sigla inglesa para "*Brain Derived Neurotrophic Factor*"), a neurotrofina-3 (NT-3) e a neurotrofina-4 (NT-4) pertencem a um grupo de substâncias chamadas neurotrofinas. As neurotrofinas têm um importante papel na regulação do desenvolvimento neuronal, migração, crescimento e sobrevivência dos neurônios, como os neurônios hipocampais, corticais, colinérgicos, dopaminérgicos da região negra e neurônios serotoninérgicos.

O BDNF é produzido pelos neurônios, particularmente no hipocampo e no córtex. A atividade de neuronal, durante a codificação da informação, estimula o Gene à transcrever BDNF para as regiões dendríticas sendo então liberada na fenda sináptica (Hartmann *et al.*, 2001). O BDNF pode ser transportado pelos dendritos e também pode ser sintetizado localmente nos axônios. Ele age em neurônios em pré-sinápticos e pós-sinápticos ligando-se ao TrkB (receptor tirosina quinase) formando um complexo de BDNF-TrkB. Porém a sua internalização não conduz ao fim da atividade, como acontece com as outras neurotrofinas. O receptor de TrkB interiorizado permanece fosforilado e ativo. Ele se torna um compartimento

especializado chamado um “endossomo sinalizador” que parece ser crítico para sinalizar efeitos de BDNF em todo neurônio (Lu, 2003).

Por aumentar a transmissão sináptica e a excitabilidade de neuronal (Figurov *et al.*, 1996), o BDNF modula a mudança sináptica, inclusive a potencialização hipocampal a longo prazo, um mecanismo associado com aprendizado e comportamentos de adaptação em animais adultos (Poo, 2001, Tyler *et al.*, 2002). Os mecanismos de plasticidade do BDNF são comprovados em estudos in vivo em que o sinal produzido pela conexão BDNF/TrkB foi prejudicado através de manipulação genética ou através de substâncias com atuação imunológica. Ratos deficientes de BDNF/TrkB foram prejudicados na aprendizagem e restabelecendo-se o BDNF o processo fisiológico e os déficits adquiridos eram revertidos (Levine *et al.*, 1995; Korte *et al.*, 1996; Patterson *et al.*, 1996). Além disso, ratos deficientes de BDNF mostram diminuição vesículas sinápticas e de sinapses (Pozzo-Miller, 1999).

As pesquisas com BDNF não se restringem apenas em genética molecular. Existem inúmeras pesquisas estudando possíveis associações entre os níveis sanguíneos de BDNF e diversos transtornos psiquiátricos. O aumento de BDNF foi associado a pacientes com esquizofrenia e história de abuso de cannabis (Jockers-Scherubl MC *et al.*, 2003), ao uso de antidepressivos (Xu, 2003) e sua diminuição associada a discinesia tardia (Tan YL *et al.*, 2005) e dose de clozapina (Grillo RW *et al.*, 2006),

Um estudo muito importante avaliou os déficits cognitivos e BDNF (Egan *et al.*, 2003) em humanos e observou que deficiências da função de BDNF traz consequências cognitivas sérias mesmo em adultos jovens, como ativação anormal da região hipocampal e diminuição de N-acetil aspartato. Recentemente este estudo foi replicado parcialmente com resultados semelhantes (Dempster E *et al.*, 2005).

1.5.5.1. Gene do BDNF e seus polimorfismos

Maisonpierre *et al.* (1991) foram os primeiros que localizaram o Gene que codifica o BDNF no cromossomo 11p.13. Ozcelik *et al.* (1991) também mapearam BDNF no cromossomo 11p15.5-p11.2 por análise de células híbridas somáticas.

Existem muitos polimorfismos de BDNF e se pressupõe que o polimorfismo causado por um *SNP* poderia resultar na substituição de aminoácido na região de codificação do Gene (por ex. a substituição de *Val/met* na região 66) com subsequente alteração de tráfego do BDNF dentro da célula e diminuição de função. Figura 7.

Figura 7. Representação estrutural do Gene BDNF.

Polimorfismo *Val66met* - BDNF

O polimorfismo *Val66Met* consiste na substituição da base guanina (G) pela base adenosina (A) no locus 196 e consequentemente na substituição de uma valina por uma metionina na posição 66 da proteína BDNF. Esta troca de bases provoca uma alteração do seu transporte intracelular e secreção posterior, provocando um déficit final de BDNF.

A. *Val66met* e Esquizofrenia

Em portadores de esquizofrenia o polimorfismo *Val66Met* foi associado a boa resposta à clozapina (Hong CJ *et al.*, 2003), precocidade do inícios dos sintomas e manutenção de sintomas residuais após tratamento com antipsicóticos a longo prazo (Numata S *et al.*, 2006), maior movimento orofacial e movimentos anormais (Liou YJ, 2004), associação entre a variante valina e menor performance de memória relacionada a região temporal medial, o que pode estar relacionada a uma disfunção visuo-espacial na esquizofrenia (Ho BC, 2006), homozigose *Val/val* a aumento de hipocampo em esquizofrênicos comparados com os heterozigotos (Szeszko PR *et al.*, 2005) e não foi associado na etnia asiática com esquizofrenia (Tochigi M *et al.*, 2006).

Estudos avaliando a cognição em esquizofrênicos ainda apresentam resultados controversos. Em um estudo de famílias não se demonstrou a associação entre testes para análise pré-frontal e a transmissão de BDNF, sugerindo que o BDNF pode alterar o fenótipo da

psicose mas não a performance de funções cognitivas (Rosa A, 2006) . Em outro estudo a homozigose val val foi associada melhor performance cognitiva em todos os pacientes e a homozigose val val no TAB a performance cognitiva era ainda maior. Rybakowski JK, 2006).

Os estudos que comparam diferentes transtornos psiquiátricos os resultados são divergentes. Por exemplo, no estudo de Zhang *et al.* (Zhang H *et al.*, 2006), comparou-se o polimorfismo *Val66Met* entre mal de Alzheimer, transtornos afetivos, esquizofrenia, dependência de substâncias. Não se encontrou associação de BDNF com esquizofrenia, somente com dependência de substâncias.

Neves-Pereira *et al.* (2005) analisaram os probandos com esquizofrenia/ transtorno esquizoafetivo e transtorno afetivo bipolar. O alelo Valina foi associado a esquizofrenia mas não o transtorno afetivo bipolar. A análise de haplótipos também mostrou um aumento de metionina nos SNPs e dinucleotídeos entre o grupo com esquizofrenia mas não nos bipolares (Neves-Pereira *et al.*, 2005).

Outro estudo não encontrou associação genotípica quanto alélica, em esquizofrênicos e TAB entre gêneros ou na idade de início dos transtornos (Skibinska M, 2004).

Estudos de imagem sugerem que a variações dos polimorfismos do gene BDNF podem ter diferentes conseqüências na

morfologia cerebral e podem ser diferentes entre indivíduos saudáveis e com esquizofrenia (Agartz I *et al.*, 2006).

Uma meta análise recente avaliando polimorfismos de BDNF e esquizofrenia associou tanto o alelo 270T e a homozigose *Val66Met* com esquizofrenia (Jonsson EG, 2006).

B. *Val66met* e TAB

Os estudos com TAB apresentam resultados conflitantes, há poucas replicações e nenhuma meta análise foi publicada.

O alelo *val* foi significativamente maior em pacientes bipolares com antecedentes familiares positivos para TAB (Lohoff *et al.* (2005), assim como foi associado a suscetibilidade a ciclagem rápida mas não ao transtorno propriamente (Green *et al.*, 2006) e com início de transtorno de humor na infância (Strauss *et al.*, 2004)

Geller *et al.* (2004) reavaliaram duas pesquisas independentes que haviam estudado famílias (Sklar *et al.*, 2002; Neves-Pereira *et al.*, 2002) e observaram que alelo Valina era mais freqüente nos indivíduos que desenvolveram transtorno afetivo bipolar na idade adulta. Krememyer *et al.* (2006) encontraram resultados semelhantes em uma população isolada (Antióquia) na Colômbia.

A análise comparativa de performance cognitiva e entre TAB e esquizofrenia demonstrou que pacientes bipolares com o genótipo *val/val*

tinham significativamente menos perseveração nos erros e mais acertos nas análises categoriais e conceituais comparados com pacientes com transtorno afetivo bipolar com genótipos *Val/met* ou *Met/met*. Nenhuma diferença foi observada em pacientes esquizofrênicos e controles.

Michelon *et al.* (2006) não associaram os polimorfismos INPP1, 5HTT, AP-2beta and GSK-3beta do BDNF, como preditores de melhor resposta ao tratamento ao lítio em pacientes portadores de TAB 1.

1.5.6. Transportador de Serotonina

A serotonina é um neurotransmissor que atua em sistema nervoso central e periférico. A sua estrutura foi descoberta em 1949 por Rapport, que também descobriu que esta substância era um potente vasoconstritor “*sero-tonin*” (Rapport, 1949; APUD: Ramamoorthy *et al.*, 1993). Ela é recapturada ativamente nas fendas sinápticas pelo transportador de serotonina (*solute carrier family 6, member 4*), um transportador sódio/potássio dependente localizado nas membranas neuronais pré-sinápticas (Ramamoorthy *et al.*, 1993).

A serotonina atua na ativação/inibição da musculatura lisa e movimento de músculo cardíaco, ativação/inibição de glândulas endócrinas e exócrinas, age sobre as células hematopoiéticas, no sistema imunológico e neurônios do SNC e periféricos (Wong *et al.*, 1995).

A serotonina (5-HT) é sintetizada a partir do aminoácido L-triptofano, o qual é transportado ativamente ao cérebro através da barreira

hematoencefálica. Os neurônios serotoninérgicos contêm a enzima L-triptofano-5 monooxigenase (triptofano hidroxilase) que junto com o fator tetrahydrobiopterina e oxigênio, converte o L-triptofano em 5-HTP. O 5HTP é descarboxilado e convertido em 5-HT pela enzima DOPA-descarboxilase, mesma enzima associada na síntese de dopamina. Ela é armazenada em vesículas e a sua liberação é semelhante a dopamina e a noradrenalina, através da entrada de cálcio no terminal pré-sináptico. No espaço sináptico a serotonina é recapturada da fenda sináptica por um transportador pré-sináptico específico (Stahl, 1998).

O núcleo da rafe é o local de maior concentração de neurônios que produzem serotonina (Siegel, 1999) e os neurônios serotoninérgicos podem ser ascendentes e descendentes, projetando-se para a medula e tronco encefálico ou para as estruturas corticais e subcorticais, respectivamente (Siegel, 1999).

Existem medicações antidepressivas como os IRSS (ex. fluoxetina, fluvoxamina) que atuam inibindo o transportador de monoaminas e transportador de recaptação da serotonina. Drogas como a cocaína e a anfetamina também atuam sobre o transportador de serotonina (Nesteler EJ, 2001).

Além disso é importante frisar que o bloqueio dos receptores de serotonina associado ao bloqueio dos receptores de dopamina são o principal diferencial da atividade antipsicótica dos neurolepticos da nova geração, sendo capazes de exercer ação antipsicótica associada a poucos

efeitos extra piramidais comparados com os de primeira geração (Meltzer et al., 2003).

As ações de 5-HT conduziram a identificação de pelo menos 14 receptores diferentes com base em critérios operacionais (função, antagonismo, localização), transducionais (G-proteína, canal de íon), e estruturais (Gene sucessão, local de cromossomo). Os receptores de serotonina são classificados em 5 tipos, isto é receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT₅ que são subdivididos em 14 subtipos diferentes

1.5.6.1. Gene do Transportador de Serotonina e seus polimorfismos

O Gene do transportador de serotonina (*5-HTT*), também denominado SLC6A4 (*solute carrier family 6, member 4*) apresenta 31kb, consiste de 14 éxons (regiões codificadoras de proteína) (Lesch *et al.*, 1994) e se localiza no cromossomo 17q11.1-q12.

Por hibridização de células somáticas e estudos hibridização *in situ*, Ramamoorthy *et al.* (1993) mapeou o Gene 5 humano no cromossomo 17q11.1-q12. O gene 5-HTT apresenta 31kb, consiste de 14 éxons. Figura 8.

Figura 8 : Representação estrutural do Gene SLC6A4.

O transportador de serotonina codificado pelo 5-HTT é o alvo de uma importante classe de drogas antidepressivas, os inibidores de recaptção de serotonina, e diversos estudos analisam possíveis associações do 5-HTT com distúrbios neuropsiquiátricos, como o TAB e esquizofrenia.

Polimorfismo *5HTTLPR*

Um dos polimorfismos mais estudados é o *5HTTLPR*. Este polimorfismo foi demonstrado por Heils *et al.* (1995,1996), se encontra na região promotora do Gene transportador de serotonina (referido como 5 HTTLPR), está localizado aproximadamente a 1kb acima do início do sítio de transcrição e é composto de cerca de 16 elementos repetitivos (*VNTR-Variable Number Tandem Repeats*), com a inserção ou deleção de 44bp.

A frequência do alelos na população foi estimada por Lesch *et al.* (1996) através da análise genotípica de 505 sujeitos. A frequência de alelos na população é de 57% para o L (longo) e 43% para o alelo C (curto) e dos haplótipos é de 32% L/L, 49% L/S e 19% S/S.

Trata-se de um polimorfismo funcional, em que a presença de maior número de alelos C está associada a diminuição da transcrição do Gene, menor produção do transportador de serotonina e consequentemente maior concentração sináptica de serotonina.

Indivíduos heterozigotos ou homozigotos para o alelo C (LC ou CC) apresentam mais sintomas de ansiedade (neuroticismo) que indivíduos homozigotos para a variante longa (LL) (Lesch KP *et al.*, 1996, Heils A *et al.*, 1996).

Suscetibilidade à alucinações em pacientes psicóticos foi associada a presença de homozigose da variante longa (LL). Esta apresentação poderia provocar uma variação do receptor de serotonina e alterar a regulação deste neurotransmissor em diferentes áreas cerebrais (Lesch KP, 1999). Figura 9.

Figura 9. Variação da expressão alélica do transportador de serotonina.

Lesch (1999) pressupõe que o aumento do transporte de serotonina provocaria uma diminuição de sua concentração na fenda sináptica induzindo ao aumento de sensibilidade dos receptores pós-sinápticos. Além disso, a diminuição de serotonina nos corpos e dendritos das células serotoninérgicas da região do núcleo da rafe poderia aumentar o número de receptores de serotonina do tipo 5-HT_{1A} na região somatodendrítica e diminuindo a liberação de serotonina nos indivíduos com psicose (Lesch KP, 1999).

Também o efeito antipsicótico das drogas antipsicóticas e dos IRSS (antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina) sejam devidos a mecanismos complexos de neuroadaptação (Lesch KP, 1999).

A. 5HTTLPR e Esquizofrenia

O número de pesquisas estudando o polimorfismo *5HTTLPR* com esquizofrenia é proporcionalmente menor que os realizados com TAB.

Fan & Sklar (2005) realizaram uma meta análise com 19 estudos de associação e 3 estudos de família e não encontraram associação entre ao alelo C e esquizofrenia (Fan & Sklar, 2005). Entretanto, outros três estudos encontraram associação positiva entre o alelo L e intensidade dos sintomas alucinatórios em esquizofrênicos (Mata *et al.*, 2004, Kaiser R *et al.*, 2001, Mendes de Oliveira *et al.*, 1998) e um estudo associou ao alelo C com comportamento suicida violento em pacientes esquizofrênicos (De Luca, 2006).

B. 5HTTLPR e TAB

Como este transportador é alvo de muitas drogas antidepressivas, existem muitas pesquisas nesta área, porém com resultados divergentes. Diversas associações foram encontradas como, associação do alelo C e vulnerabilidade a eventos sociais estressores e doenças crônicas (Grabe *et al.*, 2005), homozigose LL e melhor resposta a IRSS (Yu *et al.*, 2002), alelo C e ansiedade psíquica e ansiedade somática IRSS (Yu *et al.*, 2002), alelo C e pior resposta a IRSS (Murphy *et al.* (2004), depressão melancólica e alelo L e a depressão atípica com o alelo curto (Willeit *et al.* (2003), depressão de início tardio com menores volumes hipocampais e genótipo LL, mas idade precoce de início e menor volume

hipocampal foi associada a indivíduos que são homozigotos para o alelo C (Taylor *et al.*, 2005), por outro lado Mendlewicz *et al.* (2004) não encontraram influências significantes no polimorfismo *5HTTLPR* na depressão e no transtorno afetivo bipolar.

Carpi *et al.* (2003) realizaram um estudo muito interessante do tipo coorte com recém-nascidos, que foram acessados a cada 2 anos, por 26 anos e subdivididos em 3 grupos de acordo com seu genótipo e observaram que indivíduos com alelo C (homozigotos ou heterozigotos) foram associados a mais sintomas depressivos, ao diagnóstico de depressão e de suicídio aos eventos estressantes de vida.

Porém, Lasky-Su *et al.* (2005) conduziram uma meta análise com estudos caso-controle entre dois polimorfismos serotonina e depressão unipolar e transtorno afetivo bipolar. Em relação ao polimorfismo *5HTTLPR*, o alelo C mostrou pequena mas significativa associação com transtorno afetivo bipolar (OR=1.13) mas não para depressão unipolar. O outro polimorfismo (17-bp VNTR) não demonstrou associação com nenhum dos dois transtornos.

Outra meta análise conduzida por Levinson *et al.* (2005) associaram o polimorfismo *5HTTLPR* com risco de transtorno afetivo bipolar, comportamento suicida e neuroticismo, assim como Cho *et al.* (2005) que através de uma meta análise encontraram um risco relativo de 1.12 para *5-HTTLPR* e 1.12 para o íntron 2 VNTR e transtorno afetivo bipolar .

Assim como Lasky-Su, Schinka *et al.* (2004) realizaram uma grande meta análise entre este polimorfismo e traços de ansiedade e não encontraram associação entre o *5HTTLPR* e ansiedade. Recente estudo realizado no Japão, também não encontrou associação entre *5HTTLPR* e esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar (Ikeda M. *et al.*, 2006).

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1. OBJETIVOS DO ESTUDO

Este trabalho é parte de um projeto maior com outros pesquisadores que investigaram diferentes aspectos das crianças com alto risco para desenvolver psicoses.

Elisa K. Gutt recebeu o título de mestre com a aprovação de sua dissertação no estudo “Repercussões da esquizofrenia materna na saúde mental de crianças e adolescentes” sob orientação Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto (Gutt E, 2005).

Sandra Petresco, sob orientação Prof. Dr. Ricardo Moreno recebeu o título de mestre com a aprovação de sua dissertação sob o título “Avaliação da ocorrência de transtorno afetivo bipolar e comorbidades nos filhos de pacientes bipolares que estavam em acompanhamento para este diagnóstico no GRUDA/IPq-HC-FMUSP durante o segundo semestre de 2003” (Petresco S, 2007).

Nesta primeira fase, o objetivo foi investigar a distribuição dos polimorfismos de genes-candidatos, isto é, em genes que podem estar associados ao aumento de risco para desenvolver esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar, no grupo de mães e no grupo de filhos.

Os seguintes polimorfismos foram estudados: VNTR (“*Variable Number Tandem Repeats*”) do transportador de dopamina (DAT1); ser9gly do receptor de dopamina subtipo 3 (DRD3), 5HTTLPR do transportador de serotonina (5-HTT) e val66met do BDNF (“*Brain Derived Neurotrophic Factor*”).

Investigou-se também a possível associação dos genes candidatos com determinadas características clínicas das crianças, como Déficit de Quociente Intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-Depressão” e “Ansiedade-Depressão” advindas da entrevista CBCL (*Child Behavior Checklist*), tanto no grupo das crianças de alto risco, como na amostra das crianças como um todo.

2.2. HIPÓTESES

As seguintes hipóteses foram investigadas:

H₀: Não haverá diferença na frequência dos polimorfismos *Ser9Gly*, *VNTR-DAT1*, *Val66Met* BDNF e *5HTTLPR* entre as mães portadoras de esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e mães controles.

H₁: Haverá diferença na distribuição desses polimorfismos entre mães portadoras de esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar comparados com mães controles.

&

H₀: Não haverá diferença na frequência dos polimorfismos *Ser9Gly*, *VNTR-DAT1*, *Val66Met* BDNF e *5HTTLPR* entre os filhos de mães portadoras de esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar e filhos de mães controles.

H₁: Haverá diferença na distribuição desses polimorfismos entre filhos de mães portadoras de esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar comparados com filhos de mães saudáveis.

&

H₀: Não haverá diferença na frequência das características clínicas Déficit de Quociente intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-Depressão” e “Ansiedade-Depressão” no grupo das crianças de alto risco comparadas com crianças de baixo risco.

H₁: Haverá diferença na frequência das características clínicas Déficit de Quociente Intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-

Depressão” e “Ansiedade-Depressão” no grupo das crianças de alto risco comparadas com crianças de baixo risco.

&

H₀: Não haverá diferença na frequência dos polimorfismos *Ser9Gly*, *VNTR-DAT1*, *Val66Met* BDNF e *5HTTLPR* entre as crianças de alto risco com Déficit de Quociente intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-Depressão” e “Ansiedade-Depressão” comparados com as crianças de baixo risco.

H₁: Haverá diferença na frequência polimorfismos dos Genes candidatos entre as crianças de alto risco com Déficit de Quociente intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-Depressão” e “Ansiedade-Depressão” comparados com as crianças de baixo risco.

&

H₀: Não haverá diferença na frequência dos polimorfismos *Ser9Gly*, *VNTR-DAT1*, *Val66Met* BDNF e *5HTTLPR* entre todas as crianças com Déficit de Quociente Intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-Depressão” e “Ansiedade-Depressão” advindas da entrevista CBCL (*Child Behavior Checklist*).

H₁: Haverá diferença na frequência dos polimorfismos dos Genes candidatos entre todas as crianças com Déficit de Quociente Intelectual, Atraso Escolar e as Síndromes “Retraimento-Depressão” e “Ansiedade-Depressão” advindas da entrevista CBCL (*Child Behavior Checklist*).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo piloto, transversal e parte de um estudo maior, longitudinal, com crianças com alto risco genético para desenvolver esquizofrenia e transtorno bipolar de uma população proveniente do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Nesta fase as análises realizadas foram do tipo caso-controle entre mulheres portadoras de esquizofrenia e TAB (grupo caso), proveniente do Instituto de Psiquiatria e mulheres sem transtorno mental grave (grupo controle) em tratamento no Ambulatório Geral de Ginecologia.

Foi realizado também o estudo de seus respectivos filhos. Os filhos de mães portadoras de transtorno mental foram considerados caso ("grupo de alto risco"- caso) e filhos de mães saudáveis como controle ("grupo de baixo risco" - controle).

Investigou-se a possível associação de quatro características (Defasagem Escolar, Déficit do Quociente Intelectual, Síndromes Retraimento/depressão e Ansiedade/depressão) entre as crianças de "alto risco" e "baixo risco".

A seguir, assumindo-se como grupo caso os fenótipos Defasagem Escolar, Déficit do Quociente Intelectual, Síndromes Retraimento/depressão e Ansiedade/depressão independente do diagnóstico

materno, investigou-se uma possível associação destas com os polimorfismos escolhidos.

3.2. AMOSTRA

3.2.1. Critérios de inclusão

CASOS

A.1. Mães com esquizofrenia:

- Mãe biológica atendida no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP no período de 1998 a 2004.
- Diagnóstico confirmado de esquizofrenia pelo DSM-IV.
- Filho com idade entre 6 e 18 anos.
- Morar na Grande São Paulo, com possibilidade de localização e de contato telefônico.

A.2. Mães com TAB:

- Mãe biológica atendida no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP (GRUDA) durante o segundo semestre de 2003.
- Diagnóstico confirmado de transtorno afetivo bipolar pelo DSM-IV.
- Filho com idade entre 6 e 18 anos.
- Morar na Grande São Paulo, com possibilidade de localização e de contato telefônico.

CONTROLES:

- Mãe sem transtorno mental grave pelo DSM-IV.
- Filho com idade entre 6 e 18 anos.
- Atendida no ambulatório geral de Ginecologia do HC-FMUSP no período de 2004.
- Morar na Grande São Paulo, com possibilidade de localização e de contato telefônico.

3.2.2. Critérios de exclusão

- Mãe e/ou pai com transtorno mental grave no grupo controle.
- Impossibilidade da paciente ou responsável responder os questionários e do responsável compreender o termo de consentimento.
- Recusa em doar material genético após esclarecimento do termo de consentimento da mãe e/ou do filho.
- Filho adotivo.

3.3. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

3.3.1. CEDA - *Strutured Clinical Interview DSM-IV* - (Versão 2.0) - Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do eixo I

Entrevista semi-estruturada que foi desenvolvida com base nos critérios do DSM-IV para ser utilizada em pesquisa clínica por profissionais com experiência em avaliação psicopatológica (First *et al.*, 1996). O SCID contém perguntas que possibilitam avaliar informações demográficas, queixa principal, história psiquiátrica passada e presente, tratamentos anteriores, desempenho atual. Os módulos diagnósticos incluem transtornos psicóticos, do humor, do abuso e dependência de substâncias, transtornos ansiosos,

somatoformes, da alimentação, de ajustamento (Jorge, 1996).

O SCID foi aplicado com o objetivo de confirmar o diagnóstico materno, verificar data de início e curso da doença e possíveis comorbidades.

3.3.2. Escala de Funcionamento Global (GAF)

A Escala Global de Funcionamento (GAF) é uma adaptação concisa da escala global da HSRS (*Health-Sickness Rating Scale*) (Luborsky, 1962) e foi incorporada ao DSM-IV como eixo 5 (Endicott et al., 1976).

A HSRS consta de uma escala global e de sete escalas específicas sobre os seguintes temas: proteção e apoio versus autonomia, gravidade dos sintomas, desconforto subjetivo, repercussão no ambiente, relações interpessoais, amplitude e profundidade dos interesses.

3.3.3. CBCL – *Child Behavior Checklist* (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência)

O CBCL é uma entrevista bastante utilizada para avaliação de problemas comportamentais em crianças (Achenbach, 1991) e a versão brasileira foi validada por Bordin *et al.* (1995).

Ela é respondida pelo pai, mãe, ou por outros adultos que conheçam a criança no contexto familiar e é capaz de avaliar a competência social e possíveis problemas comportamentais em indivíduos de 6 a 18 anos

(Achenbach, 1983). As perguntas avaliam o comportamento da criança nos seis meses que antecedem a entrevista.

O CBCL tem um sistema de escala multifuncional com forte correspondência com o DSM IV e com validade preditiva por um período maior que 5 anos (Mattison & Spitznagel, 1999).

As questões são subdivididas em três grupos: competência social, funcionamento adaptativo e escalas de síndromes.

Competência Social: Para avaliar a competência social o questionário é dividido em três partes: atividades (participação e desempenho em esportes, brincadeiras, trabalhos e tarefas), sociabilidade (participação e desempenho em grupos e organizações e independência ao realizar essas atividades) e desempenho escolar (desempenho nas matérias escolares, necessidade de estar em classe especial, repetências e problemas escolares), num total de 20 questões.

Alterações comportamentais: Para avaliar alterações comportamentais existem 118 itens, descritos à presença ou à ausência de determinados comportamentos na rotina da criança ou adolescente.

O perfil comportamental obtido é organizado em oito síndromes: Ansiedade/depressão, Retraimento/depressão, Queixas somáticas, Problemas com contato social, Problemas com pensamento, Problemas com a atenção, Comportamento de violação a regras, e Comportamento agressivo (Bordin *et al.*, 1995; Achenbah e Rescorla, 2001).

A conjugação dos itens que formam as síndromes foram realizadas por análise estatística e não por critérios clínicos (Achenbah e Rescorla, 2001).

Para esta dissertação duas síndromes, “ansiedade/depressão” e “retraimento social/depressão”, foram selecionadas para investigação e são descritas em detalhes.

1. Síndrome Ansiedade-depressão: chora muito; fobia simples; fobia de escola; medo de fazer ou pensar algo destrutivo; perfeccionismo; não se sente gostado; sente-se desvalorizado; nervoso ou tenso; muito ansioso ou medroso; sente-se culpado; preocupa-se com que acham dele; fala em suicídio; muito preocupado.

2. Síndrome Retraimento-depressão: anedonia; prefere ficar sozinho; recusa-se a falar; reservado; tímido; anergia; tristeza; retraimento.

3. Síndrome queixas somáticas

4. Problemas com contato social

5. Síndrome problemas com o pensamento

6. Síndrome problemas com a atenção

7. Síndrome comportamento de violação de regras

8. Síndrome comportamento agressivo

A soma de todos os valores obtidos nos itens da competência social resulta no “Escore Cru” de Competência Social Total e a soma dos valores dos 118 itens do questionário de alterações de comportamento resulta no “Escore Cru” do total de problemas de comportamento.

Pontos de corte para o Perfil Comportamental

Nas escalas de síndromes individuais utilizadas, quanto maior a pontuação, mais desviante da norma é a criança. Os escores abaixo foram utilizados para a classificação clínica da criança:

- Escore menor que 65 (percentil abaixo de 93): não clínica.
- Escore entre 65 e 69 (percentil entre 93 e 98): limítrofe;
- Escore maior que 69 (percentil acima de 98): clínica;

Neste estudo as categorias limítrofe e clínica foram agrupadas.

O objetivo foi detectar presença de desvios do comportamento em relação à média populacional e não diagnosticar somente as crianças com quadro clínico totalmente instalado.

3.3.4. Atraso Escolar

Esta variável foi obtida pelo cálculo entre os valores esperados e observados entre idade da criança e seu ano escolar. Adotou-se como parâmetro esperado a idade de 7 anos na primeira série do ensino fundamental. Estes dados foram obtidos através do CBCL (“Child Behavior Checklist”).

3.3.5. WASI - Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (Escala para avaliação de capacidade intelectual)

O Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler D, 1999) é um instrumento psicométrico utilizado para avaliação

de eficiência intelectual, elaborado a partir das Escalas Wechsler de Inteligência.

O instrumento é constituído de quatro sub-testes: Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial compatíveis com os sub-testes das Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-III) e Adultos (WAIS-III). O tempo de administração é menor que as escalas completas, em torno de 1 hora e, pode ser utilizado em uma faixa etária ampla, de 6 a 89 anos.

Em relação à eficiência intelectual verbal, o sub-teste 'Vocabulário' verifica conhecimento semântico, inteligência geral, estimulação de ambiente e antecedentes educacionais. O sub-teste 'Semelhança' verifica raciocínio lógico e indutivo, formação conceitual desenvolvimento de linguagem e fluência verbal. Quanto à eficiência intelectual executiva, o sub-teste 'Cubos' verifica capacidade de análise e síntese, conceitualização visoespacial, organização e velocidade perceptual; e o sub-teste 'Raciocínio Matricial' verifica percepção visual de estímulo abstrato, distinção de detalhes essenciais de não-essenciais, habilidade de aprendizado.

O QI total é fornecido através dos sub-testes Vocabulário e Cubos, oferece a eficiência intelectual estimada, tornando a administração do instrumento flexível (Cunha et al., 2000).

Interpretação do QI

O valor de um determinado nível de QI costuma ser interpretado em relação a ele se encontrar acima, ao redor, ou abaixo da média, além da prevalência na população em geral de pessoas que apresentam tal nível de QI.

Segundo a OMS o valor do quociente intelectual pode ser classificado em DML, deficiência mental leve (50-70); VNI, variação normal da inteligência (70-85); N, normal (85-100); M, média (100-110); AM, acima da média (> de 110).

Nesta tese os valores de QI “total” foram utilizados e categorizados como “acima de 70” para normal e “abaixo de 70” para retardo mental.

3.3.6. Entrevista com dados demográficos e história da mãe

Entrevista desenvolvida para este projeto e foi respondida pela mãe e/ou acompanhante, com dados como sexo, escolaridade, naturalidade, procedência e alguns dados sobre a história psiquiátrica pregressa da mãe.

3.3.7. ANEP - Associação Nacional de Empresas de Pesquisa

A determinação da "classe social" foi feita de acordo com os critérios da Associação Nacional de Empresas de Pesquisa (ANEP, 1997). O questionário desenvolvido pela ANEP (1997) estima o poder de compra, classificando as pessoas/famílias em classes econômicas.

A classificação de classe econômica provém da somatória de pontos obtidos nos itens: grau de instrução do chefe da família, capacidade de aquisição de bens de consumo familiar (eletrodomésticos, veículos), número de banheiros do domicílio e número de empregados mensalistas. Quanto menor o escore total, menor a capacidade de consumo da família (anexo VII).

Foram estabelecidas sete classes econômicas: A1 (30-34), A2 (25-29), B1(21-24), B2(17-20),C(11-16), D(6-10) e E(0-1).

As duas entrevistas a seguir fizeram parte dos estudos clínico-epidemiológicos mas não dos estudos genético-moleculares, sendo citadas brevemente.

YSR – Youth Self Report - Inventário de comportamentos auto avaliados para jovens (Achenbah e Rescorla, 2001) – para crianças com mais de 11 anos de idade.

KSADS-PL – Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime - Entrevista estruturada para investigação de transtornos psiquiátricos na criança, no passado e no presente.

3.4. PROCEDIMENTO

3.4.1. Seleção da amostra

Para a inclusão das pacientes “caso” foi realizado o levantamento de todas as pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de Esquizofrenia atendidas no IPq-HCFMUSP e de Transtorno Afetivo Bipolar atendidas no GRUDA (Grupo de Doenças Afetivas) no registro geral do IPq-HCFMUSP no período de 1998 a 2003 e foram realizadas pelas dras. Elisa Gutt e Sandra Petresco respectivamente.

Para a inclusão de pacientes “controle” foi realizado pela pesquisadora um levantamento no Registro Geral do HCFMUSP de todas as pacientes atendidas no Ambulatório Geral de Ginecologia no período de 2004.

As pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram selecionadas para prosseguir o estudo.

Cada uma das três pesquisadoras foi responsável pelo convite e agendamento de um grupo de pacientes (grupo esquizofrenia, bipolar e controle), sempre frisando-se a necessidade de comparecimento do filho sorteado e na medida do possível, de outro familiar que pudesse fornecer informações sobre a doença da mãe e sobre o comportamento do filho.

Se a paciente possuía mais de um filho elegível para o estudo, apenas um foi selecionado através de sorteio no ato do contato telefônico.

O sorteio foi realizado com a utilização de papéis fechados

com mesmo formato e cor, com cada um escrito o nome de uma criança passível de eleição. Era realizada a escolha aleatória de um papel com o nome da criança que deveria ser incluída no estudo.

3.4.2. Avaliação clínica e coleta de material genético

As entrevistas eram normalmente realizadas nos finais de semana, geralmente aos sábados, devido a melhor disponibilidade para os pacientes virem até o Instituto de Psiquiatria. Eventualmente as entrevistas eram realizadas aos domingos e o tempo dispendido em todas as avaliações variou em 4 horas por família.

A coordenação do andamento das avaliações clínicas era intercalado entre as três pesquisadoras, e em média, dois psicólogos e três psiquiatras treinados e cegos quanto ao diagnóstico materno eram responsáveis pelas avaliações.

Após obtido o consentimento informado por escrito pela paciente e/ou responsável legal e pela criança, era realizada a coleta de informações através das anamneses, entrevistas padronizadas e aplicação das escalas.

Ao final de todas as avaliações clínicas, ambos, mãe e filho, eram convidados a participar da coleta de material genético.

Após a leitura, explicação e assinatura do Termo de Consentimento Informado pela mãe ou responsável pela mãe (caso esta não tivesse condições de julgamento) e pelo responsável legal da criança, 20 ml

de sangue eram coletados pela própria pesquisadora ou por enfermeira por venopunção e colocados em tubos contendo anticoagulante EDTA (etileno-diamino-tetraacetato-dissódico). As amostras eram encaminhadas ao Laboratório do PROGENE (Programa de Genética e Farmacogenética) do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP para análise genético-molecular eram armazenadas à -4°C até o momento da extração.

3.4.3. Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído utilizando-se o método “salting out”, descrito por Miller *et al.* (1988). Após a extração, a qualidade e quantidade do DNA foram analisadas visualmente em gel de agarose 0,8%. A concentração de DNA foi obtida por leitura em espectrofotômetro Gene Quant (Pharmacia Biotech).

A amplificação dos fragmentos polimórficos dos Genes candidatos foi obtida por técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Para cada polimorfismo estudado, protocolos específicos de PCR foram seguidos e são descritos a seguir. A análise dos alelos foi feita em gel de agarose posteriormente.

3.4.4. Análise dos polimorfismos

3.4.4.1. VNTR da região 3' não codificadora do éxon 15 do Gene DAT1

A região do Gene que codifica o VNTR do Gene DAT1 foi amplificada através da reação em cadeia da polimerase (PCR), de acordo com as condições descritas por (Vandenberg *et al.*, 1992). O *primer* usado

para a realização do PCR foi 5'-TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG (sense) e 5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG (antisense).

A amplificação do polimorfismo da região 3' não codificadora do Gene DAT1 foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando-se: 50ng de DNA genômico, 1,5mM MgCl₂, 50mM KCl, 10mM Tris-HCl (pH=8,0), 10pmol de cada oligonucleotídeo (Gill *et al.*, 1997), 200μM de cada deoxinucleotídeo trifosfato e 0,5U Taq DNA polimerase.

A amplificação foi realizada em termociclador Peltier Thermal Cycler – 200 (MJ Research) utilizando-se as seguintes condições: 1 ciclo de 95°C por 3 minutos para a denaturação inicial do material genômico, 35 ciclos de 95°C por 30 segundos, 58°C por 30 segundos, 72°C por 30 segundos para os ciclos de denaturação, hibridação e extensão do segmento gênico de interesse, e mais 1 ciclo de 72°C por 7 minutos para a extensão final do fragmento. Após amplificação, os segmentos foram analisados em gel de agarose 2% corado com brometo de etídeo.

Os alelos para o polimorfismo da região 3' não codificadora foram classificados e analisados de acordo com o tamanho dos fragmentos obtidos que são correspondentes ao número de repetições: alelo 4 - 192 pb (4 repetições), alelo 5 - 240 pb (5 repetições), alelo 6 - 288 pb (6 repetições), alelo 7 - 336 pb (7 repetições), alelo 8- 384 (8 repetições), alelo 9 - 432 pb (9 repetições), alelo 10 - 480 pb (10 repetições) e alelo 11 - 528 pb (11 repetições). Figura 10.

Figura 10. Representação esquemática de exemplos de possibilidades de polimorfismos VNTR do Gene DAT1. Alelo 4:192 pb, alelo 5: 240 pb, alelo 6: 288 pb, alelo 7: 336 pb, alelo: 384 pb, alelo 9: 432 pb, alelo 10: 480 pb e alelo 11: 528 pb.

		Exemplos de Genótipos VNTR - DAT1						
Alelo	Tamanho	118	1010	109	96	97	85	64
11	528 pb
10	480 pb
9	432 pb
8	384 pb
7	336 pb
6	288 pb
5	240 pb
4	196 pb

3.4.4.2. Ser9gly do éxon 1 do Gene DRD3

A região do Gene que codifica o DRD3 e que contém o polimorfismo serina-9-glicina foi amplificada através da reação em cadeia da polimerase (PCR), de acordo com as condições descritas por Lannfelt *et al.* (1992).

O *primer* usado para a realização do PCR foi 5' GCT CTA TCT CCA ACT CTC ACA 3' (sense) e 5' AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA 3' (anti-sense).

A reação de amplificação foi realizada utilizando-se: 50ng de DNA genômico, 1,5mM MgCl₂, 50mM KCl, 10mM Tris-HCl (pH=8,0), 10 pmol de cada oligonucleotídeo (Lannfelt *et al.*, 1992), 200μM de cada deoxinucleotídeo trifosfato e 0,5U Taq DNA polimerase.

A amplificação foi realizada em termociclador Peltier Thermal Cycler – 200 (MJ Research) utilizando-se as seguintes condições: 1 ciclo de 95°C por 5 minutos para a denaturação inicial do material genômico, 30 ciclos de 95°C por 30 segundos, 56°C por 40 segundos, 72°C por 40 segundos para a amplificação do segmento gênico de interesse e 1 ciclo de 72°C por 10 minutos para a extensão final do fragmento. O produto resultante da amplificação foi digerido com a enzima de restrição *MscI* (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany) por 37°C durante toda a noite. A enzima reconhece a sequência TGG CCA e ACC GGT de modo que corta o fragmento amplificado em pontos diferentes gerando 5 bandas de 304 (alelo ser), 206 (alelo gly), 111 (constante), 98 (alelo gly) e 47 (constante) pb. Os fragmentos de DNA foram visualizados por eletroforese em gel de agarose a 2% corado com 0.65μg/ml brometo de etídeo.

Se distinguem três genótipos diferentes para o polimorfismo Ser9Gly. Figura 11.

Homozigoto - SerSer – três fragmentos com 304, 111 e 47 pb.

Homozigoto - GlyGly – quatro fragmentos 206, 111, 98 e 47 pb.

Heterozigoto SerGly – cinco fragmentos 304, 206, 111, 98 e 47 pb

Figura 11. Representação esquemática do polimorfismo Ser9Gly do Gene do DRD3. Alelo 1: 206pb + 111pb + 98pb + 47pb; Alelo 2: 304pb + 111pb + 47pb.

Alelos			Exemplos Genótipos DRD3		
Alelo	Alelo	Tamanho	11	12	22
	2	304pb
1		206pb
1	2	111pb
1		98pb
1	2	47pb

HTTLPR do Gene 5HTT

A análise do polimorfismo do 5HTTLPR (Heils *et al.*, 1996) foi realizada por meio de amplificação pela técnica de PCR, utilizando-se: 50ng de DNA genômico, 1,5mM MgCl₂, 20mM (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween 20, 75mM Tris-HCl (pH=8,8), 10 pmol de cada oligonucleotídeo (Heils *et al.*, 1996), 200μM de cada deoxinucleotídeo trifosfato e 0,5U Taq DNA polimerase (EuroGenetech).

A amplificação foi realizada em termociclador Peltier Thermal Cycler – 200 (MJ Research) utilizando-se as seguintes condições: 1 ciclo de 94°C por 5 minutos para a denaturação inicial do material genômico, 40 ciclos de 94°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos, 72°C por 1 minuto para a amplificação do segmento gênico de interesse e 1 ciclo de 72°C por 10 minutos para a extensão final do fragmento. Após amplificação, o produto obtido foi analisado em gel de agarose 2% corado com brometo de etídeo.

Os tamanhos dos fragmentos gerados foram de 528pb (alelo L) e 484pb (alelo S).Figura 12.

Figura 12. Representação esquemática do polimorfismo 5HTTLPR do Gene do 5HT2. Alelo 1: 206pb + 111pb + 98pb + 47pb; Alelo 2: 304pb + 111pb + 47pb.

		Genótipos 5HTTLPR		
Alelo	Tamanho	LL	LS	SS
L	304pb
S	206pb

3.4.4.4. Val66met do Gene BDNF (G196A)

A reação de amplificação foi realizada utilizando-se: 50ng de DNA genômico, 1,5mM MgCl₂, 50mM KCl, 10mM Tris-HCl (pH=8,0), 10 pmol de cada oligonucleotídeo (Egan *et al.*, 2003), 200μM de cada deoxinucleotídeo trifosfato e 0,5U Taq DNA polimerase.

O primer usado para a realização do PCR foi 5' AAA CAT CCG AGG ACA AGG TG 3' (sense) e 5' AGA AGA GGA GGC TCC AAA GG 3' (anti-sense).

A amplificação foi realizada em termociclador Peltier Thermal Cycler – 200 (MJ Research) utilizando-se as seguintes condições: 1 ciclo de 95°C por 5 minutos para a denaturação inicial do material genômico, 30 ciclos de 95°C por 1 minuto, 60°C por 1 minuto e 40 segundos, 72°C por 1 minuto para a amplificação do segmento gênico de interesse e 1 ciclo de 72°C por 5 minutos para a extensão final do fragmento. O produto resultante da amplificação foi digerido com a enzima de restrição *HpyCH41V* conforme instruções do fabricante. Após digestão, o produto obtido foi analisado em gel de agarose 2% corado com brometo de etídeo.

Os tamanhos dos fragmentos gerados foram de 100 pb (alelo 1) e 200 pb (alelo 2). Figura 13.

Figura 13. Representação esquemática do polimorfismo Val66Met do Gene do BDNF. Alelo 1: 100pb; Alelo 2: 200pb.

		Genótipos BDNF		
Alelo	Tamanho	11	12	22
2	200pb
1	100pb

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (idade da mãe, diagnóstico, etnia, estado civil, escolaridade, classificação ANEP, idade e gênero do filho), com valores de frequência absoluta (N) e percentual (%).

As variáveis quantitativas (escores das escalas GAF e quociente intelectual) foram descritas em relação aos valores de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana. Inicialmente foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal. Devido à ausência de normalidade dos escores para a variável Funcionamento Global das Mães foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, e para a variável Coeficiente Intelectual, que apresentou distribuição normal, o teste ANOVA foi utilizado.

Posteriormente testes de comparações múltiplas foi realizado, controlando-se o erro tipo I para se detectar diferenças entre os grupos.

A seguir estas duas variáveis contínuas foram transformadas em categóricas e utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou, quando necessário, o teste exato de Fisher ou Correção de Yates (quando as pressuposições para o teste Qui-quadrado não eram atendidas).

Na análise das características clínicas, se fosse detectado diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos pelo teste de

Qui-quadrado, era aplicado uma Partição de Qui-quadrado com o intuito de verificar entre quais subgrupos àquela diferença realmente seria válida.

A partição foi feita primeiramente comparando-se os dois subgrupos mais homogêneos da análise de Qui-quadrado inicial feita nos três grupos. Se não fosse detectada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos iniciais, seria uma indicação de que os dois eram homogêneos o suficiente para formar um novo subgrupo com a junção de ambos. Realizava-se a seguir uma comparação desse novo subgrupo com o terceiro grupo inicial, pois possivelmente nesta comparação se detectariam as diferenças com significância estatística.

As análises de associação de genótipos e alelos seguem o padrão das investigações tipo caso-controle, analisando-se a exposição a determinado fator etiológico (polimorfismos genéticos) e seu resultado, como no grupo mães, esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e as psicoses funcionais e no grupo dos filhos, as quatro características consideradas inicialmente “desviantes” nos grupos dos filhos. Os indivíduos que apresentam o transtorno psiquiátrico ou alteração comportamental são identificados como “casos” e são comparados com os indivíduos saudáveis, que são denominados “controles”.

Inicialmente, analisou-se a distribuição dos genótipos, alelos e homozigidade para cada polimorfismo (VNTR-DAT1, 5HTTLPR, Val66Met BDNF, Ser9Gly-DRD3) da amostra mães, comparando-se os três grupos (ES, TAB e controle), e do grupo filhos.

Realizou-se então as análises de distribuição dos polimorfismos das mães de acordo com o valor categórico do GAF e a análise de distribuição dos polimorfismos de acordo com as clínicas comportamentais dos filhos.

Para estas análises foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson ou, quando necessário, o teste exato de Fisher.

Considerou-se um nível de significância $\alpha=5\%$ para verificar a existência de significância das associações.

Para a análise do poder estatístico da amostra, assumindo-se uma prevalência de 3% (esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar), nível de significância de 5%, poder de teste de 75% e frequência do alelo de risco na população de 30%, seriam necessários 120 casos e 350 controles.

Diferentes programas foram utilizados para a análise dos dados. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg de todos os polimorfismos foi utilizado o HWE Program (Ott, 1999). O poder estatístico da amostra foi realizado pelo Programa CaTS (Center for Statistical Genetics – The University of Michigan) e para as demais análises utilizou-se o programa SPSS (versão 15.0) – “Statistical Package for Social Sciences” .

4. RESULTADOS

4.1. REPRESENTATIVIDADE DA AMOSTRA

A entrada dos pacientes realizou-se do período de janeiro de 2003 a março de 2006 em paralelo ao estudo clínico. Um total de 253 famílias assinaram o termo de consentimento informado para o estudo genético molecular.

Oitenta e seis famílias foram excluídas por causas diversas. Onze (12,8%) apresentaram amostras de sangue com volume insuficiente para análise, 10 (11,6%) não possibilitaram a análise laboratorial, 31(36,0%) não houve pareamento entre mãe e filho, 3 (3,5%) não houve confirmação diagnóstica de esquizofrenia ou transtorno bipolar no grupo em estudo e em 34 (39,5%) apresentaram diagnóstico psiquiátrico moderado a grave no grupo controle. Tabela 2.

A amostra final contou com 167 mulheres e seus respectivos filhos, sendo 57 (34,1%) esquizofrênicas, 48 (28,8%) bipolares e (37,1%) 62 controles.

Tabela 2. Amostras excluídas e participantes do estudo

Amostras excluídas do estudo	Total N (%)
Amostras sem volume	
transtorno afetivo bipolar	4(4,6)
esquizofrenia	5 (5,8)
controles	2(2,3)
Amostras sem leitura	
transtorno afetivo bipolar	3(3,5)
esquizofrenia	4(4,6)
controles	3(3,9)
Duplas incompletas (só colheu amostra mãe ou filho)	
transtorno afetivo bipolar	11(12,8)
esquizofrenia	9(10,5)
controles	8(9,3)
Diagnóstico não confirmado	3(3,5)
Controles com diagnóstico psiquiátrico	34(39,5)
Total de pares de amostras	86 (100)
Participantes do estudo após confirmação de diagnóstico	N (%)
Esquizofrenia	57(34,1)
Transtorno afetivo	48(28,8)
Controles sem diagnóstico psiquiátrico	62(37,1)
Total de pares de amostras participantes do estudo (%)	167(100)

4.2. DESCRIÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA

A) Análise toda a amostra

Na análise de toda a amostra participante, observa-se que a etnia mais freqüente foi a branca 106 (63,8%), seguida de parda 40 (23,9%) e negra 21 (12,6%). A maioria das mulheres eram casadas 88 (60,69%), 34 (23,4%) divorciadas/separadas, 19 (13,1%) solteiras e 4 (2,8%) viúvas. Em relação ao nível educacional, 44 (30,1%) mães possuíam o fundamental-2 completo, 43 (29,4%) fundamental-1, 30 (20,5%) ensino médio, 21 (14,4%) analfabetas e 8 (5,5%) ensino superior.

Entre o grupo dos filhos, 91 (54,5%) eram do gênero feminino e 76 (45,5%) eram do gênero masculino. A média de idade entre os filhos foi de 12,37 ($\pm$ 3,53) anos, variando de 6 a 18 anos. Trinta e cinco crianças (20,9%) estavam na faixa etária de 6 a 9 anos, 52(29,9%) estavam entre 10 a 14 anos e 80(47,9%) estavam entre 15 a 18 anos.

B) Análise da amostra por grupos diagnósticos

A tabela 3 ilustra as características clínicas e sócio-demográficas entre os grupos categorizados pela classificação do diagnóstico psiquiátrico materno. Não se observa diferença significativa da média de idade entre as mães ($p=0.664$), mas houve diferenças na distribuição étnica entre os grupos, com maior número de negros/pardos no MCL 31 (50,0%) em relação ao MTAB 15(31,9%) e MES 15(25,9%)($p=0,001$).

Em relação ao estado civil, observa-se que o MCL apresenta mais companheiros 38 (79,2%) em relação a MES 26 (51,0%) e MTAB 24 (52,2%) ($p=0.006$).

Também se observam diferenças em relação a escolaridade materna. Menor escolaridade foi associada a MES 11 (21,6%) e a MCL 10 (20,4%) comparado com MTAB 0 (0%) ($p=0,012$).

Os grupos não apresentaram diferenças em relação à média de pontos na escala de avaliação sócio-econômica ANEP ($p=0,194$).

Na análise dos filhos, não se observam diferenças em relação a faixa etária e gênero. Em relação a faixa etária, observa-se que entre 6 e 9 anos haviam 11 (18,8%) FES, 10 (21,3%) FTAB e 14(22,6%) FCL. Na faixa

etária de 10 a 14 anos, havia 24(41,4%) FES, 25(53,2%) FTAB e 31 (50,0%) FCL e na faixa etária de 15 a 18 anos, 23 (39,7%) eram FES, 12 (25,5%) eram FTAB e 35 (33,3%) FCL ($p=0,53$).

Em relação ao gênero, no FES, 29 (50%) crianças eram do gênero masculino (50%) e 29 (50%) do feminino. No FTAB, 20 (42,5%) eram do gênero masculino e 27 (57,4%) do gênero feminino e entre o FCL 27 (43,5%) eram do gênero masculino e 35 (56,4%) do gênero feminino ($p=0,70$).

No grupo das mães novas análises foram necessárias, devido as diferenças de proporções observadas nas variáveis etnia, estado civil e escolaridade materna, inicialmente analisando par de amostras e posteriormente partição de Qui-quadrado.

Para a análise das variável etnia, agrupou-se MES e MTAB (GPF), pois se apresentaram de forma semelhante ($p= 0,48$). Após agrupamento dos dados e realizar teste partição de Qui-quadrado, observa-se que os grupos diferem do grupo controle ($p=0,006$). Tabelas 4 e 5.

Na análise de estado civil, agrupou-se MES e MTAB (GPF) pois estes grupos se apresentaram de forma semelhante ($p= 0,91$). Ao se agrupar MES e MTAB, e realizando o mesmo tipo de teste, observa-se que o GPF difere do grupo controle ($p=0,001$). Tabelas 4 e 5.

Na análise de escolaridade materna, ao se agrupar MES e MCL não se observam diferenças entre os dois grupos ($p=0,977$), mas se observa maior frequência de analfabetismo em MCL, comparado com MTAB

($p=0,003$) assim como maior frequência de analfabetismo em MES comparado com MTAB ($p=0,001$). Tabelas 6, 7 e 8 respectivamente.

Tabela 3. Análise sócio-demográfica descritiva e comparativa os três grupos (MES, MTAB e MCL).

Idade da mãe	MES (%)	MTAB	MCL (%)	p	Total (%)
<=40	29(50,0)	27(58,7)	33(53,2)	0.57*	89(53,6)
40-49	22(37,4)	15(32,6)	26(41,9)		63(37,9)
>=50	7(12,1)	4(8,7)	3(4,8)		14(8,4)
Total	58(100)	46(100)	62(100)		166((100)
Etnia					
Negro + Pardo	15(25,9)	15(31,9)	31(50,0)	0,02	61(36,5)
Branco	43(74,1)	32(68,1)	31(50,0)		106(63,5)
Total	58(100)	47(100)	62(100)		167(100)
Estado civil					
Com parceiro*	26(51,0)	24(52,2)	38(79,2)	0,006	88(60,7)
Sem parceiro	25(49,0)	22(47,8)	10(20,8)		57(39,3)
Total	51(100)	46(100)	48(100)		145(100)
Escolaridade da Mãe					
Analfabeta	11(21,6)	0(0,0)	10(20,4)	0,001*	21(14,4)
Fundamental	26(51)	35(76,1)	26(53,1)		87(59,6)
Médio/Superior	14(27,4)	11(23,9)	13(26,5)		38(26,0)
Total	51(100)	46(100)	49(100)		146(100)
ANEP					
A + B	14(24,6)	20(42,5)	17(27,9)	0,11	51(30,9)
C+D+E	43(75,4)	27(57,4)	44(72,1)		114(69,1)
Total	57(100)	47(100)	61(100)		165(100)
Idade do filho					
6 a 9 anos	11(19,0)	10(21,3)	14(22,6)	0,53	35(20,9)
10 a 14 anos	24(41,4)	25(53,2)	31(50,0)		80(27,9)
15 a 18 anos	23(39,6)	12(25,5)	17(27,4)		52(31,1)
Total	58(100)	47(100)	62(100)		167(100)
Gênero do					
Masculino	29(50,0)	20(42,5)	27(43,5)	0,70	76(145)
Feminino	29(50,0)	27(57,5)	35(56,4)		91(54,5)
Total	58(100)	47(100)	62(100)		167(100)

* utilizado o valor da razão de verossimilhança "likelihood ratio")

Tabela 4. Análise descritiva e comparativa de etnia e estado civil entre MES e MTAB.

	MES (%)	MTAB (%)	<i>p</i>	Total (%)
Etnia				
Negro + Pardo	15(25,9)	15(31,9)	0,50	30(28,6)
Branco	43(74,1)	32(68,1)		75(71,4)
Total	58(100)	47(100)		105(100)
Estado civil				
Com parceiro*	26(51,0)	24(52,2)	0,91	50(51,6)
Sem parceiro	25(49,0)	22(47,8)		47(48,4)
Total	51(100)	46(100)		97(100)

Tabela 5. Análise descritiva e comparativa de etnia e estado civil entre GPF e MCL.

	GPF (%)	MCL (%)	<i>p</i>	Total (%)
Etnia				
Negro + Pardo	30(28,6)	31(50,0)	0,006*	61(36,5)
Branco	75(71,4)	31(50,0)		106(63,5)
Total	105(100)	62(100)		167(100)
Estado civil				
Com parceiro*	50(51,5)	38(79,2)	0,001*	88(60,7)
Sem parceiro	47(48,5)	10(20,8)		57(39,3)
Total	97(100)	48(100)		145(100)

Tabela 6. Análise descritiva e comparativa da escolaridade materna entre MES e MCL.

Escolaridade Mãe	MES (%)	MCL (%)	<i>p</i>	Total (%)
Analfabeta	11(21,6)	10(20,4)	0,98	21(21)
Fundamental	26(50,0)	26(53,1)		52(52)
Médio/Superior	14(27,4)	13(26,5)		27(27)
Total	51(100)	49(100)		100(100)

Tabela 7. Análise descritiva e comparativa da escolaridade materna entre MTAB e MCL.

Escolaridade Mãe	MTAB (%)	MCL (%)	<i>p</i>	Total (%)
Analfabeta	0(0,0)	10(20,4)	0,003	10(10,5)
Fundamental	35(76,1)	26(53,1)		61(64,2)
Médio/Superior	11(23,9)	13(26,5)		24(25,3)
Total	46(100)	49(100)		95(100)

Tabela 8. Análise descritiva e comparativa da escolaridade materna entre MES e MTAB.

Escolaridade Mãe	MES (%)	MTAB (%)	<i>p</i>	Total (%)
Analfabeta	11(21,6)	0(0,0)	0,001	11(11,3)
Fundamental	26(51,0)	35(76,1)		61(61,9)
Médio/Superior	14(27,4)	11(23,9)		25(25,8)
Total	51(100)	46(100)		97(100)

Em relação ao funcionamento global das mães (GAF), observa-se diferenças entre os três grupos, com média de 55,12 ($\pm 18,92$) para MES, 61,80 ($\pm 12,88$) para MTAB e 89,32 ($\pm 9,98$) para MCL. Tabela 9.

Feito teste Kolmogorov-Smirnov para cada amostra e observa-se que MES e MTAB apresentam distribuição normal ($p=0,44$ e $p=0,33$) mas o MCL apresenta distribuição não normal ($p=0,002$).

Utilizou-se então o teste Kruskal Wallis e observa-se que pelo menos um grupo difere dos demais na pontuação GAF (Kruskal-Wallis $\chi^2=95,76$; g.l.=2 e $p=0,000$).

Tabela 9. Média, desvio padrão, erro padrão, valores mínimos e máximos da Escala Global de Funcionamento entre MES, MTAB e MCL.

Escala Global de Funcionamento						
Grupos	N	Média	D.P	E.P.	Mín	Máx
MES	58	55,12	18,02	2,37	21	100
MTAB	46	61,80	12,88	1,90	30	90
MCL	62	89,32	9,98	1,27	61	100
Total	166	88,39	14,33	1,20	53	125

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 95,76$; g.l.=2 e $p=0,000$ E.P.: erro padrão; D.P. : desvio padrão

Foi realizado posteriormente teste de comparações múltiplas para a análise do funcionamento global das mães, controlando-se o erro tipo I, e não se detectou diferença entre os grupos MES e MTAB ($p=0,09$), porém foi detectado diferença entre os grupos MES e MCL ($p<0,0001$) e entre os grupos MTAB e MCL ($p<0,0001$). Verificou-se que as médias de GAF do grupo MCL são maiores que as médias do grupo MES e MTAB.

4.2. ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS FILHOS

Para a avaliação das crianças, optou-se pela análise de quatro fenótipos, Quociente Intelectual (QI), Atraso Escolar (AE) e as Síndromes Retraimento/Depressão (SRA) e Ansiedade/ Depressão (SAD) obtidas do CBCL ("Child Behavior Checklist").

4.3.1. Quociente Intelectual

Para o cálculo da variável QI, 143 (86,14%) crianças foram analisadas, 44 (30,8%) FES, 37 (25,9%) FTAB e 62 (43,3%) FCL. Observa-

se que a menor média dos valores de QI foi associado ao grupo de crianças controle (87,03; $\pm 14,17$), enquanto os demais foi 87,27 ($\pm 12,68$) para FES e 92,00 ($\pm 16,10$) para FTAB. Tabela 10.

Feito teste Kolmogorov-Smirnov para cada grupo, observa-se que todas as amostras apresentam distribuição normal (FES: $p=0,72$; e FTAB: $p=0,98$, FCL: $p=0,65$).

Realizado teste ANOVA não se encontrou diferenças entre os grupos para esta variável quantitativa ($p=0,20$).

Tabela 10. Média, desvio padrão, erro padrão, valores mínimos e máximos de quociente intelectual entre FES, FTAB e FCL.

Quociente Intelectual dos Filhos						
Grupos	N	Média	D.P	E.P.	Mín	Máx
FES	44	87,27	12,68	1,91	53	115
FTAB	37	92,00	16,10	2,65	65	125
FCL	62	87,03	14,17	1,80	59	121
Total	143	88,39	14,33	1,20	53	125

E.P.: erro padrão; D.P. : desvio padrão

Posteriormente transformou-se a variável contínua QI em duas variáveis categóricas, subdividas em “QI maior que 70”, para normalidade e “QI menor que 70”, para infradotado. Observa-se que 3(6,83%) FES apresentavam QI infradotado e 41(93,2%) QI normal, 2(5,4%) FTAB apresentaram QI infradotado e 35(94,6%) QI normal e 7(11,3%) FCL apresentaram QI infradotado e 55 (88,7%) normal.

Não se observam diferenças com significância estatística entre os três grupos categorizados ($p=0,54$), não havendo necessidade de maior exploração dos dados. Tabela 11 e 12.

Tabela 11. Análise comparativa de QI entre FES, FTAB e FCL.

QI	FES	FTAB	FCL N(%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Abaixo de 70	3 (6,8)	2 (5,4)	7 (11,3)	1,2	2	0,54	12 (8,4)
Acima de 70	41(93,2)	35 (94,6)	55 (88,7)				131(91,6)
Total	44(100)	37 (100)	62 (100)				143(100)

Tabela 12. Análise comparativa de QI entre FPF e FCL.

QI	FPF N(%)	FCL N(%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Abaixo de 70	5 (41,7)	7 (11,3)	1,1	1	0,27	12 (8,4)
Acima de 70	76 (58,0)	55 (88,7)				131(91,6)
Total	81(100)	62 (100)				143(100)

4.3.2. Atraso escolar (AE)

Para a análise da variável categórica atraso escolar, 153 (91,6%) crianças foram analisadas, 51(33,3%) FES, 45(31,5%) FTAB e 57(39,9%) FCL.

Observa-se que de toda a amostra, 17(11,1%) crianças apresentaram atraso escolar. Entre FES, 6(11,8%) apresentaram atraso escolar e 45(88,2%) rendimento normal. Entre FTAB, 6(13,3%) apresentaram atraso e 39(86,7%) rendimento adequado e entre FCL, 5(8,7%) apresentaram atraso escolar e 52(91,2%) rendimento adequado para faixa etária.

Não se observam diferenças com significância estatística entre os três grupos ($p=0,75$). O teste de partição de Qui-quadrado não foi realizado porque não se observou diferenças de proporções entre os três grupos. Tabela 13.

Tabela 13. Análise comparativa de atraso escolar entre FES, FTAB e FCL.

AE	FES (%)	FTAB (%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Sem Atraso	45(88,2)	39(86,7)	52 (91,2)	0,56	2	0,75	136(88,9)
Com atraso	6 (11,8)	6 (13,3)	5 (8,8)				17(11,1)
Total	51 (100)	45 (100)	57 (100)				153(100)

4.3.3. Síndrome Retraimento /Depressão (SRD)

Para a análise da Síndrome Retraimento/depressão (SRD) 150 (92%) das crianças tiveram seus dados computados, 46 (30,7%) FES, 45 (30%) FTAB e 59 (39,3%) FCL.

Observa-se que 12 (26,1%) FES apresentaram índices compatíveis com SRD e 34 (73,9%) eram normais. No grupo de FTAB, 24 (53,3%) apresentaram SRD e 21 (46,7%) SRD e 44 (74,6%) eram normais.

A análise comparativa de FES, FTAB e FCL demonstrou diferenças de proporções de SRD com significância estatística ($p=0,005$) entre os três grupos. Tabela 14.

As amostras FES e FCL foram agrupadas porque estes dois grupos apresentaram comportamento semelhante e comparou-se com o grupo FTAB. O teste partição de χ^2 de Pearson foi utilizado novamente para se detectar possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas.

À análise, observa-se que os grupos FES e FCL são semelhantes entre si (Tabela 15) e estatisticamente diferentes do grupo FTAB para esta variável ($p=0,001$). (Tabela 16). Ao se agrupar FES e FTAB como FPF as diferenças tornam-se menores, demonstrando apenas

tendência a significância ($p=0,07$). (Tabela 17). Entretanto, a análise de FTAB versus FCL demonstra um aumento significativo de SRD no grupo FTAB ($p=0,003$). Tabela 18.

Tabela 14. Análise comparativa da SRD entre FES, FTAB e FCL.

SRD	FES (%)	FTAB (%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	12(26,1)	24(53,3)	15(25,4)	10,71	2	0,005	51(34)
Normal	34(73,9)	21(46,7)	44(74,6)				99(66)
Total	46(100)	45 (100)	59 (100)				150(100)

Tabela 15. Análise comparativa da SRD entre FES e FCL.

SRD	FES(%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	12(26,1)	15(25,4)	0,01	1	0,88	27(25,7)
Normal	34(73,9)	44(74,6)				78(74,3)
Total	46(100)	59(100)				105(100)

Tabela 16. Análise comparativa da SRD entre FES + FCL e FCL.

SRD	FES+FCL (%)	FTAB (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	27 (25,7)	24 (53,3)	10,71	1	0,001	51(34)
Normal	78(74,3)	21(46,7)				99(66)
Total	105(100)	45(100)				150(100)

Tabela 17. Análise comparativa de atraso escolar entre FPF e FCL.

SRD	FPF (%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	36(39,6)	15(25,4)	3,18	1	0,074	51(34)
Normal	55(60,4)	44(74,6)				99(66)
Total	91(100)	59 (100)				150(100)

Tabela 18. Análise da SRD entre FTAB e FCL.

SRD	FTAB	FCL N(%)	χ^2	g.l	p	Total (%)
Limítrofe/Clínica	24(53,3)	15 (25,4)	8,48	1	0.003	39(37,5)
Normal	21(46,7)	44 (74,6)				65(62,5)
Total	45 (100)	59 (100)				104(100)

4.3.4. Síndrome Ansiedade/Depressão (SAD)

Para a análise da SAD 149 (91,4%) das crianças tiveram seus dados computados, 45 (30,2%) FES, 45 (30,2%) FTAB e 59 (39,6%) FCL.

Observa-se que no FES, 8 (17,8%) apresentaram escores compatíveis com a síndrome SAD e 37 (82,2%) normalidade. Entre FTAB, 25 (55,6%) apresentaram SAD e 20 (44,4%) normalidade e entre FCL, 15 (25,4%) apresentaram SAD e 44 (74,6%) normalidade.

As análises comparativas de frequências SAD entre os três grupos FES, FTAB e FCL demonstrou diferenças de frequências de SAD com significância estatística ($p=0,002$). Tabela 19.

À análise, observa-se que os grupos FES e FCL são semelhantes entre si ($p=0,49$) (Tabela 20) e diferentes do grupo FTAB ($p=0,001$) Tabela 21.

Ao se agrupar FES e FTAB como FPF não se observam diferenças entre os grupos ($p=0,15$). Tabela 22.

Tabela 19. Análise comparativa de SAD entre FES, FTAB e FCL.

SAD	FES (%)	FTAB (%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	8 (17,8)	25(55,6)	15(25,4)	16,77	2	0,002	48(32,2)
Normal	37(82,2)	20(44,4)	44(74,6)				101(67,8)
Total	45(100)	45(100)	59(100)				149(100)

Tabela 20. Análise comparativa de SAD entre FES e FCL.

SAD	FES(%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	8 (17,8)	15(25,4)	0,48	1	0,488	23(22,1)
Normal	37(82,2)	44(74,6)				81(77,9)
Total	45(100)	59(100)				104(100)

Tabela 21. Análise comparativa de SAD entre FES + FCL e FCL.

SAD	FES+ FCL	FTAB	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	23(22,1)	25(55,6)	14,59	1	0,0001	48(32,2)
Normal	81(77,9)	20(44,4)				101(67,8)
Total	104(100)	45(100)				149(100)

Tabela 22. Análise comparativa de SAD entre FPF e FCL.

SAD	FPF (%)	FCL (%)	χ^2	g.l	p	Total(%)
Limítrofe/Clínica	33 (36,7)	15(25,4)	2,07	1	0,15	48(32,2)
Normal	57 (63, 3)	44(74,6)				101(67,8)
Total	90(100)	59(100)				149(100)

4.4. ANÁLISES GENÉTICAS

A análise de todos polimorfismos dos grupo mães e filhos, subdividida nas categorias diagnósticas esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e controles, estavam em equilíbrio de Hardy Weinberg. Tabelas 23 e 24.

Tabela 23. Valores de Equilíbrio de Hardy- Weinberg entre a amostra de mães.

Valores de Equilíbrio de Hardy Weinberg - Mães			
Polimorfismo	MES	MTAB	MCL
VNTR	0,88	0,88	0,76
(DAT1)	($\chi^2=0,64$; 3g.l.)	($\chi^2=0,02$; 1g.l.)	($\chi^2=1,13$; 3g.l.)
ser9gly	0,68	0,55	0,26
(DRD3)	($\chi^2=0,16$; 1g.l.)	($\chi^2=0,34$; 1g.l.)	($\chi^2=1,22$; 1g.l.)
val66met	0,25	0,85	0,67
(BDNF)	($\chi^2=1,31$; 1g.l.)	($\chi^2=0,03$; 1g.l.)	($\chi^2=0,17$; 1g.l.)
5HTTLPR	0,69	0,78	0,12
(5HTT)	($\chi^2=0,15$; 1g.l.)	($\chi^2=0,07$; 1g.l.)	($\chi^2=2,31$; 1g.l.)

Tabela 24. Valores de Equilíbrio de Hardy- Weinberg entre a amostra de filhos.

Valores de Equilíbrio de Hardy Weinberg - Filhos			
Polimorfismo	FMES	FTAB	FCL
VNTR	0,21	0,80	0,92
(DAT1)	($\chi^2=4,44$; 3g.l.)	($\chi^2=0,06$; 1g.l.)	($\chi^2=0,46$; 3g.l.)
ser9gly	0,13	0,75	0,35
(DRD3)	($\chi^2=2,19$; 1g.l.)	($\chi^2=0,10$; 1g.l.)	($\chi^2=0,84$; 1g.l.)
val66met	0,33	0,42	0,23
(BDNF)	($\chi^2=0,94$; 1g.l.)	($\chi^2=0,64$; 1g.l.)	($\chi^2=1,39$; 1g.l.)
5HTTLPR	0,64	0,73	0,75
(5HTT)	($\chi^2=0,21$; 1g.l.)	($\chi^2=0,11$; 1g.l.)	($\chi^2=0,09$; 1g.l.)

4.4.1 . Análise dos polimorfismos e grupos diagnósticos

As análises de distribuição de polimorfismos foram realizadas com todos os grupos diagnósticos e posteriormente agrupando o diagnóstico Transtorno Bipolar e Esquizofrenia como Psicose Funcional.

Não houve tendência ou associação entre qualquer distribuição de genótipos e/ou alelos e diagnóstico materno. Do mesmo modo, não se encontrou associação significativa quando os diagnósticos foram agrupados como Psicose Funcional. Tabelas 25 a 27.

No grupo dos filhos também não se detectou tendência ou associação entre qualquer distribuição de genótipos ou alelos e o grupo ao qual o filho pertencia. Do mesmo modo, não se encontrou associação significativa quando as crianças foram agrupadas como Psicose Funcional. Tabelas 28 a 30.

Houve diferenças no número de amostras testadas para cada polimorfismo devido a qualidade do material humano obtido e da análise laboratorial.

4.4.2. Análise dos polimorfismos e fenótipos dos filhos

Nas análises anteriores, não foi detectado qualquer associação entre os polimorfismos *VNTR-DAT1*, *val66met*-BDNF, *ser9gly-DRD3* e *5HTTLPR-5HTT* e as crianças de alto risco para esquizofrenia e transtorno bipolar.

Optou-se então pela análise exploratória das características clínicas escolhidas e uma possível associação destes com os polimorfismos. A análise foi feita para cada característica separadamente e as crianças foram agrupadas de acordo com determinadas características, como atraso escolar (dois ou mais anos de repetência escolar), QI abaixo de 70, Síndrome Ansiedade/depressão e Síndrome Retraimento/depressão foram considerados “grupo caso” e comparados com os indivíduos sem estas alterações, que foram considerados como “controles”, independente do diagnóstico materno.

Observa-se uma tendência a associação entre Baixo Quociente Intelectual e homozigose DRD3-ser9gly ($p=0,091$) (Tabela 31) e uma associação significativa entre Síndrome Ansiedade/depressão e homozigose DAT1-VNTR ($p=0,032$). Tabela 34.

Não houve tendência à associação nas demais análises.

Tabela 25. Frequência dos polimorfismos no grupo MES

Polimorfismo	MES (%)	MCL (%)	χ^2	<i>g.l.</i>	<i>p</i>
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	13 (22,4)	15(24,6)	1,69	2	0,43
Ser/Gly	30 (51,7)	26(42,6)			
Gly/Gly	15 (23,2)	20(32,8)			
Total	58(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	56(48,3)	56(45,9)	0,13	1	0,71
Gly	60 (51,7)	66(54,1)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer+GlyGly	26(44,8)	35(57,4)	1,40	1	0,24
SerGly	30(51,7)	26(42,6)			
DAT VNTR					
<i>Genótipos</i>					
11 10	0	1(1,9)	4,38	5	0,49
11 9	0	1(1,9)			
10 10	23(48,9)	31(59,6)			
10 9	20(42,5)	16(30,8)			
10 8	1(2,1)	0			
9 9	3(6,4)	3(5,8)			
Total	47(100)	52(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0	2(1,9)	2,56	2	0,28
10	67(71,3)	79(76)			
9	26(27,6)	23(22,1)			
8	1(1,16)	0			
<i>Homoziqose</i>					
9 9 /10 10	26(55,3)	34(65,4)	1,05	1	0,31
11 10/11 9/ 10 9/ 10 8	21(44,7)	18(34,6)			
HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	20(35,1)	20(33,3)	0,93	2	0,63
LS	26(45,6)	24(40,0)			
SS	11(19,3)	16(26,7)			
Total	57(100)	60(100)			
<i>Alelos</i>					
L	66(57,9)	64(53,3)	0,49	1	0,48
S	48(42,1)	56(46,7)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	31(54,38)	36(60,00)	0,38	2	0,54
LS	26(45,61)	24(40,00)			
val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	2(3,5)	1(1,7)	0,47	2	0,79
CT	11(19,3)	11(18,0)			
TT	44(77,2)	49(80,3)			
Total	57(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
C	15(13,4)	13(10,7)	0,41	1	0,519
T	97(96,6)	109(89,3)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	46(80,7)	50(81,9)	0,03		0,86
CT	11(19,3)	11(80,3)			

Tabela 26. Frequência dos polimorfismos no grupo MTAB

Polimorfismo	MTAB (%)	MCL (%)	χ^2	<i>g.l</i>	<i>p</i>
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	9(19,1)	15(24,6)	1,71	2	0,42
Ser/Gly	26(55,3)	26(42,6)			
Gly/Gly	12(25,5)	20(32,8)			
Total	47(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	46(47,9)	56(45,9)	0,08	1	0,77
Gly	50(52,1)	66(54,1)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer+GlyGly	21(44,7)	35(57,4)	1,71	1	0,19
SerGly	26(55,3)	26(42,6)			
DAT VNTR					
<i>Genótipos</i>					
11 10	0	1(1,9)	2,03	4	0,73
11 9	0	1(1,9)			
10 10	21(44,7)	31(59,6)			
10 9	15(31,9)	16(30,8)			
9 9	2(6,4)	3(5,8)			
Total	38(100)	52(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0	2(1,9)	1,62	2	0,44
10	57(75)	79(76)			
9	19(25)	23(22,1)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	23(60,5)	34(65,4)	0,22	1	0,64
11 10 / 11 9/ 10 9	15(39,5)	18(34,6)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	17(40,8)	20(33,3)	2,26	2	0,32
LS	19(45,4)	24(40)			
SS	6(14,3)	16(26,7)			
Total	72(100)	60(100)			
<i>Alelos</i>					
L	53(63,1)	64(53,3)	1,93	1	0,16
S	31(36,9)	56(46,7)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	23(54,8)	36(60)	0,28	1	0,60
LS	19(45,4)	24(40)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	1(2,1)	1(1,6)	1,49	2	0,47
CT	13(27,76)	11(18,0)			
TT	33(70,2)	49(80,3)			
Total	47(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
C	14(14,68)	13(10,7)	0,76	1	0,38
T	82(85,4)	109(89,3)			
<i>Homoziqose</i>					
CC + TT	34(72,3)	50(82)	1,42	1	0,23
CT	13(27,7)	11(18)			

Tabela 27. Frequência dos polimorfismos no grupo MPF

Polimorfismo	MPF (%)	MCL (%)	X ²	g.l	p
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	22(21,3)	15(24,6)	2,25	2	0,32
Ser/Gly	56(54,7)	26(42,6)			
Gly/Gly	25(24,3)	20(32,8)			
Total	103(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	100(48,5)	56(45,9)	0,21	1	0,64
Gly	106(51,4)	66(54,1)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer+GlyGly	47(45,6)	35(57,4)	2,11	1	0,14
SerGly	56(54,4)	26(42,6)			
DAT VNTR					
<i>Genótipos</i>					
11 10	0	1(1,9)	5,18	5	0,39
11 9	0	1(1,9)			
10 10	44(51,8)	31(59,6)			
10 9	35(41,2)	16(30,8)			
10 8	1(1,2)	0			
9 9	5(5,9)	3(5,8)			
Total	85(100)	52(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0	2(1,9)	4,45	3	0,21
10	124(72,9)	79(76)			
9	45(26,5)	23(22,1)			
8	1(0,6)	0			
<i>Homoziqose</i>					
9 9 / 10 10	49(57,6)	34(65,4)	0,81	1	0,37
11 10/ 11 9/ 10 9 / 10	36(42,3)	18(34,6)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	37(37,4)	20(33,3)	2,05	2	0,36
LS	45(45,4)	24(40)			
SS	17(17,2)	16(26,7)			
Total	99(100)	60(100)			
<i>Alelos</i>					
L	119(60,1)	64(53,3)	1,40	2	0,24
S	79(39,9)	56(46,7)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	54(54,5)	36(60)	0,45	1	0,50
LS	45(45,4)	24(40)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	3(2,9)	1(1,6)	0,91	2	0,63
CT	24(23,1)	11(18,0)			
TT	77(74,0)	49(80,3)			
Total	104(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
C	30(27,8)	13(10,6)	0,96	2	0,33
T	178(85,6)	109(89,4)			
<i>Homoziqose</i>					
CC + TT	80(76,9)	50(82)	0,59	1	0,44
CT	24(23,0)	11(18)			

Tabela 28. Frequência dos polimorfismos no grupo FES

Polimorfismo	FES (%)	FCL (%)	χ^2	<i>g.l</i>	<i>p</i>
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	10(17,2)	14(23,7)	0,76	2	0,68
Ser/Gly	35(60,3)	33(55,9)			
Gly/Gly	13(22,4)	12(20,3)			
Total	58(100)	59(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	55(47,4)	61(51,7)	0,43	1	0,51
Gly	61(52,6)	57(48,3)			
<i>Homozigose</i>					
SerSer+GlyGly	23(39,6)	26(42,6)	0,23	1	0,63
SerGly	35(60,4)	33(48,4)			
DAT1- VNTR					
<i>Genótipos</i>					
11 9	1(2,2)	1(1,9)	0,75	4	0,94
10 10	25(55,6)	34(64,1)			
10 9	18(40,0)	17(32,1)			
9 9	1(2,2)	1(1,9)			
Total	45(100)	53(100)			
<i>Alelos</i>					
11	1(1,1)	1(0,9)	0,61	2	0,74
10	68(75,6)	85(80,2)			
9	21(23,3)	20(18,9)			
<i>Homozigose</i>					
9 9/10 10	26(57,8)	35(66,0)	0,71	1	0,40
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	19(42,2)	18(34,0)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	17(29,3)	17(28,3)	0,02	2	0,99
LS	30(51,7)	31(51,7)			
SS	11(19,0)	12(20)			
Total	58(100)	60(100)			
<i>Alelos</i>					
L	64(55,2)	65(54,2)	0,001	1	0,97
S	52(44,8)	55(45,8)			
<i>Homozigose</i>					
LL+SS	28(48,3)	29(48,3)	0	1	0,99
LS	30(51,7)	31(51,7)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0	0	0,19	1	0,67
CT	13(22,1)	16(26,2)			
TT	44(77,9)	45(74,8)			
Total	58(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
C	13(11,4)	16(13,1)	0,16	1	0,69
T	101(88,6)	106(86,9)			
<i>Homozigose</i>					
CC+TT	44(77,2)	45(72,6)	0,19	1	0,67
CT	13(22,1)	16(25,8)			

Tabela 29. Frequência dos polimorfismos no grupo FTAB

Polimorfismo	FTAB (%)	FCL (%)	χ^2	<i>g.l</i>	<i>p</i>
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	13(27,7)	14(23,7)	0,29	2	0,87
Ser/Gly	24(51,1)	33(55,9)			
Gly/Gly	10(21,2)	12(20,2)			
Total	47(100)	59(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	51(53,1)	61(51,7)	0,04	1	0,83
Gly	45(46,9)	57(48,3)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer+GlyGly	23(48,9)	26(42,6)	0,25	1	0,62
SerGly	24(51,1)	33(48,3)			
DAT-VNTR					
<i>Genótipos</i>					
11 9	0(0,0)	1(1,9)	3,17	3	0,36
10 10	20(54,0)	34(64,1)			
10 9	14(37,8)	17(32,0)			
9 9	3(8,1)	1(1,9)			
Total	37(100)	53(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0(0,0)	1(0,9)	2,29	2	0,32
10	54(73,0)	85(80,2)			
9	20(27,0)	20(18,9)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	23(62,2)	35(66)	0,14	1	0,70
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	14(37,8)	18(34)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	16(35,6)	17(28,3)	0,62	2	0,73
LS	21(46,7)	31(51,7)			
SS	8(17,8)	12(20)			
Total	45(100)	60(100)			
<i>Alelos</i>					
L	53(58,9)	65(54,2)	0,47	1	0,49
S	37(41,1)	55(45,8)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	24(53,3)	29(48,3)	0,26	1	0,61
LS	21(46,7)	31(51,7)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0(0,0)	0(0,0)	0,35	1	0,551
CT	10(21,3)	16(26,2)			
TT	37(78,7)	45(73,8)			
Total	47(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
C	10(10,4)	16(13,1)	0,37	1	0,54
T	86(89,5)	106(86,9)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	37(78,7)	45(73,8)	0,36	1	0,55
CT	10(21,3)	16(26,2)			

Tabela 30. Frequência dos polimorfismos no grupo FPF

Polimorfismo	FPF N (%)	FCL N (%)	χ^2	<i>g.l</i>	<i>p</i>
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	23(21,9)	14(23,7)	0,10	2	0,95
Ser/Gly	59(56,2)	33(55,9)			
Gly/Gly	23(21,9)	12(20,3)			
Total	105(100)	59(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	105(50)	61(51,7)	0,09	1	0,77
Gly	105(50)	57(48,3)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer + GlyGly	46(43,8)	26(42,6)	0,00	1	0,97
SerGly	59(57,2)	33(48,3)			
VNTR DAT1					
<i>Genótipos</i>					
11 9	1(1,2)	1(1,6)	1,93	3	0,59
10 10	45(54,9)	34(54,8)			
10 9	33(40,2)	17(27,4)			
9 9	4(4,9)	1(1,6)			
Total	82(100)	53(100)			
<i>Alelos</i>					
11	1(0,6)	1(0,9)	1,45	2	0,48
10	122(74,4)	85(80,2)			
9	41(25)	20(18,9)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	49(59,7)	35(66,0)	0,67	1	0,41
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	34(41,5)	18(33,7)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	33(32,0)	17(28,3)	0,25	2	0,88
LS	51(49,5)	31(51,7)			
SS	19(18,4)	12(20)			
Total	103(100)	60(100)			
<i>Alelos</i>					
L	117(56,8)	65(54,2)	0,21	2	0,64
S	89(43,2)	55(45,8)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	52(50,5)	29(48,3)	0,07	1	0,79
LS	51(49,5)	31(51,7)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0	0	0,40	2	0,53
CT	23(21,9)	16(25,8)			
TT	82(78,1)	45(72,6)			
Total	105(100)	61(100)			
<i>Alelos</i>					
C	23(10,9)	16(13,1)	0,35	1	0,55
T	187(89,0)	106(86,9)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	82(78,1)	45(72,6)	0,40	1	0,53
CT	23(21,9)	16(25,8)			

Tabela 31. Frequencia de polimorfismos e QI

Polimorfismo	QI ≤ 70 N (%)	QI > 70 N (%)	χ ²	g.l	p
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	4(33,3)	30(23,4)	3,02	2	0,22
Ser/Gly	4(33,3)	75(58,6)			
Gly/Gly	4(33,3)	23(17,8)			
Total	12(100)	128(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	12(50,0)	135(52,7)	0,07	1	0,78
Gly	12(50,0)	121(47,3)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer + GlyGly	8(66,7)	53(41,4)	2,85	1	0,09
SerGly	4(33,3)	75(58,6)			
VNTR DAT1					
<i>Genótipos</i>					
11 9	0(0,0)	2(1,9)	0,99	3	0,80
10 10	8(66,7)	58(55,8)			
10 9	4(33,3)	40(38,5)			
9 9	0(0,0)	4(3,8)			
Total	12(100)	104(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0(0,0)	2(1,9)	0,83	2	0,63
10	20(83,3)	156(75,0)			
9	4(16,7)	50(24,0)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	8(66,7)	62(59,6)	0,22	1	0,44
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	4(33,3)	42(40,4)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	1(8,3)	37(29,1)	3,07	2	0,21
LS	9(75,0)	64(50,4)			
SS	2(16,7)	26(20,5)			
Total	12(100)	127(100)			
<i>Alelos</i>					
L	11(45,8)	138(54,3)	0,64	1	0,42
S	13(54,2)	116(45,6)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	3(25,0)	63(49,6)	2,66	1	0,10
LS	9(75,0)	64(50,4)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0(0,0)	0(0,)	0,31	1	0,57
CT	2(16,7)	31(23,8)			
TT	10(83,3)	99(76,2)			
Total					
<i>Alelos</i>					
C	2(18,2)	31(11,9)	0,28	1	0,60
T	22(91,8)	229(88,1)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	10(83,3)	99(76,1)	0,32	1	0,57
CT	2(16,7)	31(23,8)			

Tabela 32. Frequência de polimorfismos e Atraso escolar

Polimorfismo	Sem AE (%)	Com AE (%)	χ^2	g.l	p
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	31(23,1)	5(29,41)	0,35	2	0,84
Ser/Gly	75(56)	9(52,94)			
Gly/Gly	28(20,9)	3(17,65)			
Total	134(100)	17(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	137(51,1)	19(55,88)	0,27	1	0,60
Gly	131(48,9)	15(44,11)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer + GlyGly	59(44,0)	8(47,05)	0,06	1	0,81
SerGly	75(56,0)	9(52,94)			
VNTR DAT1					
<i>Genótipos</i>					
11 9	1(0,9)	0(0,0)	1,86	3	0,60
10 10	62(56,18)	11(73,33)			
10 9	41(37,6)	4(26,67)			
9 9	5(4,6)	0			
Total	109(100)	15(100)			
<i>Alelos</i>					
11	1(0,4)	0(0,0)	1,84	2	0,40
10	165(75,7)	26(86,7)			
9	52(23,9)	4(13,3)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	67(61,5)	11(73,3)	0,80	1	0,37
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	42(38,5)	4(26,7)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	39(29,3)	4(23,5)	0,37	2	0,83
LS	68(51,1)	10(58,8)			
SS	26(19,5)	3(17,6)			
Total	133(100)	17(100)			
<i>Alelos</i>					
L	146(54,9)	18(52,94)	0,05	1	0,83
S	120(45,1)	16(55,88)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	65(48,8)	7(41,17)	0,36	1	0,55
LS	68(51,2)	10(58,82)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0(0,0)	0(0,0)	0,15	1	0,69
CT	34(25)	5(29,4)			
TT	102(75)	12(70,6)			
Total	136(100)	17(100)			
<i>Alelos</i>					
C	34(12,5)	5(20,8)	0,13	1	0,44
T	238(87,5)	29(85,2)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	102(75,0)	12(70,6)	0,15	1	0,44
CT	34(25,0)	5(29,4)			

Tabela 33. Frequência de polimorfismos e SRD

Polimorfismo	Com SRD (%)	Sem SRD (%)	χ^2	<i>g.l.</i>	p
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	13(25,5)	22(22,9)	1,33	2	0,51
Ser/Glv	25(49,0)	56(58,3)			
Glv/Glv	13((25,5)	18(18,7)			
Total	51(100)	96(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	51(50,0)	100(52,1)	0,12	1	0,73
Glv	51(50,0)	92(47,9)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer + GlvGlv	26(51,0)	40(41,7)	1,17	1	0,28
SerGlv	25(49,0)	56(58,3)			
VNTR DAT1					
<i>Genótipos</i>					
11 9	0(0,0)	1(1,3)	3,82	3	0,28
10 10	20(47,6)	49(62,0)			
10 9	19(45,2)	27(34,2)			
9 9	3(7,1)	2(2,5)			
Total	42(100)	79(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0(0,0)	1(0,6)	3,27	2	0,19
10	59(70,2)	122(77,2)			
9	25(29,8)	31(19,6)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	23(54,8)	51(64,5)	1,11	1	0,29
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	19(45,2)	28(35,4)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	12(24,5)	30(30,9)	1,81	2	0,40
LS	29(59,2)	46(47,4)			
SS	8(16,3)	21(21,6)			
Total	49(100)	97(100)			
<i>Alelos</i>					
L	53(54,1)	106(54,6)	0,01	1	0,09
S	45(45,9)	88(89,8)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	20(40,8)	51(52,57)	1,80	1	0,18
LS	29(59,2)	46(47,42)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0(0,0)	0(0,0)	0,15	1	0,69
CT	14(27,4)	24(24,5)			
TT	37(72,5)	74(75,5)			
Total	48(100)	98(100)			
<i>Alelos</i>					
C	14(14,6)	24(12,2)	0,13	1	0,72
T	88(91,7)	172(87,7)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	37(72,5)	74(75,5)	0,15	1	0,69
CT	14(27,4)	24(24,5)			

Tabela 34. Frequência de polimorfismos e SAD

Polimorfismo	Com SAD(%)	Sem SAD (%)	χ^2	g.l.	p
Ser9Gly DRD3					
<i>Genótipos</i>					
Ser/Ser	13(27,1)	22(22,4)	0,87	2	0,65
Ser/Gly	24(50,0)	57(58,2)			
Gly/Gly	11(22,9)	19(19,4)			
Total	48(100)	98(100)			
<i>Alelos</i>					
Ser	50(52,1)	101(51,5)	0,01	1	0,93
Gly	46(47,9)	95(48,5)			
<i>Homoziqose</i>					
SerSer + GlyGly	24(50,0)	41(41,8)	0,87	1	0,35
SerGly	24(50,0)	57(58,2)			
VNTR DAT1					
<i>Genótipos</i>					
11 9	0(0,0)	1(1,3)	4,82	3	0,18
10 10	29(69,0)	39(50,0)			
10 9	11(26,2)	35(44,8)			
9 9	2(4,8)	3(3,8)			
Total	42(100)	78(100)			
<i>Alelos</i>					
11	0(0,0)	1(0,6)	2,96	2	0,23
10	69(82,1)	113(72,4)			
9	15(17,85)	42(26,9)			
<i>Homoziqose</i>					
9 9/10 10	31(73,8)	42(53,8)	4,57	1	0,03
11 10 / 11 9/ 10 9 / 10	11(26,2)	36(46,1)			
5HTTLPR					
<i>Genótipos</i>					
LL	16(34,0)	25(25,5)	1,17	2	0,56
LS	22(46,8)	53(54,1)			
SS	9(19,1)	20(20,4)			
Total	47(100)	98(100)			
<i>Alelos</i>					
L	54(57,4)	103(52,5)	0,61	1	0,43
S	40(42,6)	93(46,4)			
<i>Homoziqose</i>					
LL+SS	25(53,2)	45(45,9)	0,67	1	0,41
LS	22(46,8)	53(54,1)			
Val66met BDNF					
<i>Genótipos</i>					
CC	0(0,0)	0(0,0)	0,01	1	0,90
CT	12(25,0)	26(26,0)			
TT	36(75,0)	74(74,0)			
Total	48(100)	100(100)			
<i>Alelos</i>					
C	12(12,5)	26(13,0)	0,01	1	0,90
T	84(87,5)	174(87,0)			
<i>Homoziqose</i>					
CC+TT	36(75,0)	74(74,0)	0,02	1	0,90
CT	12(25,0)	26(26,0)			

5.DISSCUSSÃO

O presente estudo originou-se na idéia de contribuirmos na área da genética molecular na identificação de genes de vulnerabilidade em crianças com alto risco de desenvolver transtornos psicóticos, isto é, em filhos de mães com transtorno psicótico. Trata-se de um estudo longitudinal, com programação para durar vários anos e com reavaliações periódicas dessas crianças até o início da vida adulta. Portanto, os resultados apresentados são preliminares devido ainda a limitação do tempo. Entretanto, trata-se do primeiro tipo de investigação (*high-risk study*) em Genética molecular a ser realizado no hemisfério sul até onde temos conhecimento. Naturalmente, a autora desse trabalho planeja continuar as pesquisas nessa área acompanhando essa mesma amostra.

O desenho do estudo fundamenta-se nas pesquisas anteriores, do tipo genético-epidemiológicas, que demonstram a existência de um importante componente genético, como também dos estudos clínicos de alto risco que tem apontado para importantes fatores de risco ambientais. Assim, através do acompanhamento periódico e detalhado dessas pessoas desde infância precoce poder-se-á identificar relevantes fatores de riscos para o psicose.

É importante lembrar que as investigações genéticas podem diferir da apresentação de outros resultados envolvendo a mesma amostra inicial, pois varias famílias que participaram da investigação clinica não foram incluídas no estudo genético por diferentes motivos, como por

exemplo, qualidade e/ou quantidade inadequada de material genético para análise (17 amostras), não pareamento entre mãe e filho (28 amostras), não confirmação diagnóstica de esquizofrenia ou transtorno bipolar no grupo em estudo (3 amostras) e a presença de diagnóstico psiquiátrico moderado a grave no grupo controle (34 amostras).

As genotipagens foram realizadas e a leitura feita por uma pessoa independente e cega para o fenótipo. Aquelas com resultados duvidosos foram repetidos ou excluídos.

Sendo um estudo prospectivo com acompanhamento periódico de vários anos, e tendo iniciado apenas em 2004, o presente estudo deteve-se na análise exploratória de quatro polimorfismos funcionais e de quatro características possivelmente associadas ao desenvolvimento de psicose em um grupo de mães e seus respectivos filhos.

5.1. PERFIL SÓCIO DEMOGRÁFICO

Entre as diferenças demográficas mais evidentes entre os casos e controles, observou-se que as mães com esquizofrenia e transtorno bipolar apresentaram menos parceiros em relação as mães controle ($p=0.006$). Esta diferença não foi significativa entre os dois grupos com mães com transtornos psicóticos (mães esquizofrênicas e mães com TAB) ($p=0,91$), isto é, apresentam freqüências semelhantes quanto ao estado civil. Naturalmente, essa diferença é ainda maior após o agrupamento de diagnósticos para um único grupo, o de mães com psicose funcional

($p=0,001$). Estes dados são condizentes com a literatura, em que pacientes psicóticos apresentam maior ausência de companheiro/conjuge (Howard L *et al.*, 2002, Terzian AC *et al.*, 2006).

Não foi detectado diferenças de nível sócio-econômico entre os três grupos ($p=0,19$), com prevalência das classes C, D e E.

A pobreza e as condições a ela associadas – desemprego, baixo nível de instrução, privação e ausência de habitação – não só são generalizadas em países pobres como também afetam uma minoria considerável em países ricos. Dados de pesquisas transculturais feitas no Brasil, Chile, Índia e Zimbábue mostram que as perturbações mentais mais comuns são cerca de duas vezes mais frequentes entre os pobres do que entre os ricos (Patel *et al.*, 1999).

No Brasil, estudo de Fleitlich-Bilyk & Goodman (2001) observaram que instabilidade financeira foi variável de risco ($OR=2,1$) para hiperatividade nos filhos, assim como estresse materno foi para sintomas de ansiedade/depressão nos filhos ($OR=1,6$). De Paula (2005) também observou associação entre piores níveis sócio-econômicos e risco para saúde mental na infância e adolescência no Brasil. As crianças de famílias pobres estavam associadas a terem pais com baixo nível educacional, de morar na casa com a mãe sem a presença de um companheiro e de morar em bairros com alta densidade populacional, com condições de moradia ruins, altos níveis de desemprego, escolas inadequadas e alto índice de criminalidade. Esse fatores foram associados ao risco para presença de problemas de saúde mental na infância (Friedman & Chase-Landal, 2002).

Embora os estudos associem o TAB a níveis sócio-econômicos mais altos ao diagnóstico (Tsuchiya, 2004), é interessante ressaltar que o esperado seria que as pacientes com distúrbio psiquiátrico moderado/grave estivessem em uma situação sócio-econômica pior que os controles, pois o declínio ou não ascensão sócio-econômica, são considerados uma das consequências do desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, muitas vezes no início da doença (Dohrenwend *et al.*, 1992; Hafner *et al.*, 1999).

Nesta pesquisa observou-se que mães com esquizofrenia e mães controles apresentam níveis educacionais semelhantes ($p=0,97$) e piores que as mães bipolares ($p=0,001$ e $p=0,003$, respectivamente).

Estes dados são difíceis de interpretar, pois não foi avaliado o atraso escolar que estas mães tiveram durante o período escolar, apenas a escolaridade à avaliação. Na literatura de AR, o esperado seria que as mães com esquizofrenia tivessem comportamento escolar disruptivo no passado (Mirsky *et al.*, 1995; Olin *et al.*, 1995), embora ainda não seja claro se as alterações da performance escolar possam ser fatores de risco para esquizofrenia ou manifestações precoces do transtorno (Ellison *et al.*, 1998).

Também deve-se observar que a performance escolar pode estar associado ao QI. Os resultados dos estudos de AR são divergentes quanto associação de Quociente Intelectual e esquizofrenia e transtorno bipolar. Nos estudos com esquizofrenia, alguns estudos não têm achado diferença entre QI global de AR e controles, enquanto outros mostraram menores QI entre os indivíduos de AR para esquizofrenia (Niemi *et al.*, 2003). Nenhum estudo associou formalmente QI como preditor de doença

futura (Johnstone *et al.*, 2005), porém declínio de QI é observado nos indivíduos que desenvolveram sintomas psicóticos durante o período de seguimento (Cosway *et al.*, 2000). Infelizmente nesta fase de avaliação o quociente intelectual das mães não foi avaliado, possivelmente será incluído nas avaliações futuras.

Em descendentes de indivíduos com TAB, os estudos são inconclusivos, com valores de QI menores (McDonough-Ryan *et al.*, 2000), normais (Molha *et al.*, 1981), e aumentados (Kestenbaum, 1980, Decina *et al.*, 1983) entre crianças AR. Um estudo observou aumento de QI de desempenho verbal em filhos de bipolares (McDonough - Ryan *et al.*, 2002).

Os baixos valores da Escala Global de Funcionamento (GAF) entre mães com esquizofrenia e com TAB refletem uma diminuição do funcionamento e ajustamento social em grupos que apresentam problemas psiquiátricos. Existem estudos que mostraram ser a gravidade do transtorno mental materno um fator até mais importante que o diagnóstico materno para a presença de problemas comportamentais em seus filhos (Goodman, 1987).

Segundo estimativas da WHO (2001) uma em quatro famílias tem pelo menos um familiar que sofre atualmente de uma perturbação mental ou comportamental. Estas famílias vêem-se obrigadas a proporcionar não só apoio físico e emocional, mas também a suportar o impacto negativo do estigma e da discriminação. Embora não tenha saído até o momento o peso dos cuidados de um familiar ao indivíduo com perturbação mental, os dados disponíveis parecem mostrar que essa carga é muito grande

(Winefield e Harvey, 1994). Os encargos que recaem sobre a família vão desde os custos econômicos até as reações emocionais frente ao transtorno, ao estresse face a um comportamento perturbado, à alteração da rotina doméstica e a restrição das atividades sociais (WHO, 1997). Os gastos com o tratamento das doenças mentais muitas vezes recaem sobre a família, seja por não haver seguro disponível, seja porque o seguro não cobre as perturbações mentais.

Além do peso direto, é preciso ter em conta as oportunidades perdidas. As famílias que têm um membro que sofre de perturbação mental fazem diversos ajustes e compromissos, que impedem outros familiares de atingir o seu pleno potencial no trabalho, nas relações sociais e no lazer (Gallagher e Mechanic, 1996). Esses são os aspectos humanos do custo das perturbações mentais, difíceis de avaliar e quantificar, e de grande importância. As famílias vêem-se na necessidade de dedicar uma parcela considerável do seu tempo para cuidar de um parente mentalmente doente, e sofrem privações econômicas e sociais por essa pessoa não ser inteiramente produtiva. Há também o constante temor de que a recorrência da doença possa causar uma perturbação repentina e inesperada na vida dos membros da família.

Todos estes fatores sócio demográficos poderiam refletir nos cuidados com a criação dos filhos e subsequente fator de risco para as crianças com predisposição genética.

5.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS CRIANÇAS

As quatro características clínicas estudadas, déficit de quociente intelectual, defasagem escolar e as Síndromes Retraimento/ansiedade e Isolamento/depressão, foram escolhidas explorando-se o conceito de endofenótipo. Diferente do fenótipo categorial, cujo conceito fundamenta-se na presença ou ausência de uma determinada doença ou sintoma, o conceito de endofenótipo (literalmente quer dizer fenótipo escondido) pode ser utilizado para descrever apresentações “graduais do transtorno”, descrevendo variações de fenótipos de forma quantitativa. A princípio, um endofenótipo seria uma medida biológica associada a fatores fisiopatológicos de um transtorno, isto é, parte do processo, ou mecanismo intermediário, entre o gene e a manifestação plena da doença.

É interessante observar que das quatro características escolhidas, duas Síndromes obtidas do CBCL, Síndrome Ansiedade/depressão e Síndrome Retraimento/depressão, estiveram fortemente associados aos filhos de mães bipolares.

A Síndrome Retraimento/depressão foi fortemente associada aos filhos de bipolares ($p=0,001$), foi semelhante entre os grupos de filhos de mães com esquizofrenia e controle ($p=0,88$), porém torna-se apenas com uma tendência a significância quando os diagnósticos maternos são agrupados para psicose funcional e é comparado aos controles ($p=0,07$).

A Síndrome Ansiedade/depressão foi somente associada ao grupo de filhos de mães portadoras de TAB ($p=0,0001$), foi semelhante entre

os filhos de esquizofrênicas e controles ($p=0,48$), e semelhante entre psicose funcional e controles ($p=0,15$).

É precoce avaliar se estas diferenças encontradas poderão ter repercussão no futuro porque embora as crianças filhas de mães portadoras de transtorno psicótico sejam efetivamente de risco, somente com o desenvolvimento destas e com novas avaliações estes achados poderão trazer significados.

O que se observa na literatura de AR e esquizofrenia é que a presença das Síndromes do CBCL “Delinqüente/agressivo” e “Retraimento/depressão” nos adolescentes entre 13 a 16 anos podem ser preditores de desenvolvimento de esquizofrenia no futuro (Miller PM, 2002). Em outro estudo observou-se que as Síndromes Ansiedade/depressão e Problemas de atenção foi maior tanto nas crianças de AR que desenvolveram psicose posteriormente, como nas crianças AR que permaneceram bem (Johnstone *et al.*, 2005).

Delbello MP *et al.* (2006) observaram que as crianças de AR para TAB tiveram maiores escores em todas as Síndromes do CBCL, quando comparados com jovens sem risco e tiveram mesmos valores nas Síndromes “Somatização” e “Ansiedade/depressão” que os jovens com TAB.

No Brasil, no grupo de estudos de AR do IPq HCFMUSP, Gutt (2006), observou que o aumento de prevalência de problemas de internalização pelo CBCL ocorreu apenas quando as crianças moram com a mãe quando comparados a filhos de pacientes sem nenhum transtorno mental, e demonstrou associação entre aumento de Síndromes do CBCL e

nível socioeconômico, independentemente do diagnóstico materno e da criança morar com a mãe. Além disso, Gutt observou aumento de prevalência de problemas de pensamento no grupo de filhos de mães com esquizofrenia, principalmente nas crianças que moravam com as mães, apontando para uma possível interação genético-ambiental para a presença destes problemas.

Petresco (2007), também pesquisadora do grupo de AR do Ipq HCFMUSP, observou que 62,8% das crianças de risco para TAB tinham pelo menos um diagnóstico psiquiátrico prévio no decorrer da vida, comparado com 41,5% dos filhos de mães sem diagnóstico psiquiátrico, assim como maiores valores nas Síndromes do CBCL “Queixas somáticas”, “Ansiedade/depressão”, “Transtornos de pensamento” e “Problemas de socialização”.

Neste estudo, não se encontrou diferenças entre o quociente intelectual dos filhos entre os três grupos ($p=0,536$). Este resultado obtido sobre a avaliação de QI global nos grupos de alto risco são parcialmente conflitantes com dados da literatura.

Estudos AR com esquizofrenia associaram baixo QI como consequência do transtorno psiquiátrico dos pais (Sameroff *et al.*, 1993; Worland *et al.*, 1984). Em outro estudo indivíduos que desenvolveram esquizofrenia e seus irmãos apresentaram menores QI que controles nos testes cognitivos verbal e não-verbal aos 4 e 7 anos (Cannon *et al.*, 2000), sugerindo que baixo QI pode estar associado ao risco genético para desenvolvimento de esquizofrenia mas em si não é um fator de risco. Outros

estudos detectaram que seu declínio foi observado entre indivíduos que desenvolveram sintomas psicóticos durante o seguimento (Cosway *et al.*, 2000).

Em descendentes de bipolares, os estudos são inconclusivos, com valores de QI menores (McDonough-Ryan *et al.*, 2000), normais (Molha *et al.*, 1981), e aumentados (Kestenbaum, 1980, Decina *et al.*, 1983) entre filhos de alto risco.

Nas análises sobre atraso escolar, observa-se que 11,1% das crianças apresentavam atraso escolar, mas sem diferença entre diversos grupos ($p=0,75$). Estes resultados podem ser considerados até surpreendentes e considerados melhores que a média nacional, pois dados advindos do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais (INEP) de 1999 referem que os alunos brasileiros levam em média dez anos para completar com sucesso sete séries e aproximadamente 1,8 milhão de crianças que não freqüentam a escola. Apenas 59% das crianças que iniciam o Ensino Fundamental (1ª a 8ª séries) completam os 8 anos de estudo e apenas 27,3% dos adolescentes de 14 anos cursam a série que corresponde à sua idade.

5.3. ESTUDO MOLECULAR

O método de investigação através do fenótipo para o genótipo tecnicamente permite a localização de genes que influenciam em determinadas características fenotípicas. Porém deve-se salientar que esta estratégia pode ser limitada para o estudo de fenômenos tão complexos, pois a contribuição de cada locus pode ser pequena, inclusive com a possibilidade da tal “variante doença” não ser nem necessária nem suficiente para o desenvolvimento de um determinado fenótipo. Além disso, podem existir interações entre os genes envolvidos e o ambiente levando para caminhos alternativos na expressão dos genes para um determinado fenótipo.

A estratificação da amostra quanto a gênero e idade das crianças, permitiu uma maior exploração das análises, avaliando-se a distribuição dos polimorfismos de acordo com as características clínicas das crianças independente do diagnóstico materno.

Observou-se tendência a associação entre homozigose *ser9gly* DRD3 e quociente intelectual rebaixado ($QI < 70$) ($p=0,09$) e associação entre Síndromes Ansiedade/depressão e homozigose VNTR-DAT1 ($p=0,03$) entre as crianças e independente do diagnóstico materno.

O estudo de Ball et al. (1998) analisaram a possível associação entre alta capacidade cognitiva de crianças ($QI > 130$) e Genes do sistema dopaminérgico (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4* e *DAT1*). Não se detectaram

diferenças significantes entre a distribuição dos polimorfismos entre grupo com QI elevado e o grupo controle.

Embora existam estudos em adultos analisando a associação entre Ansiedade e Depressão e homozigose *VNTR- DAT1*, nenhum estudo foi encontrado com o mesmo desenho, no qual se estudou a Síndromes “Ansiedade-depressão” obtida pelo CBCL em crianças de alto risco e genética molecular. Um único estudo encontrou associação significativa entre o alelo 10 e hiperatividade-impulsividade e comportamento de oposição somente na presença de mães que fumaram no período pré-natal. Este estudo é interessante porque enfatiza a importância entre a incorporação de fatores ambientais e distúrbios comportamentais (Kahn *et al.*, 2003)

Vale enfatizar também que apenas um estudo foi encontrado estudando-se genética molecular em uma coorte com população de alto risco para psicose e infelizmente não foi com os polimorfismos estudados nesta fase. McIntosh *et al.* (2007) em recente publicação, analisaram 78 indivíduos com risco genético para esquizofrenia com ressonância magnética funcional e análise do gene *COMT*. Eles associaram aumento de risco de esquizofrenia ao alelo *val* do polimorfismo *val158met* nos indivíduos de risco quais apresentavam alteração na estrutura e função pré-frontal (McIntosh AM *et al.*, 2007).

Por fim cabe ressaltar alguns pontos importantes. Deve-se ter em conta a influência genética é probabilística e não determinística (Rutter & Sroufe, 2000); que nos estudos de alto risco, o fator de risco preditivo é de

natureza quantitativa e não qualitativa (Sameroff, 2000); que mudanças de estilo de vida na adolescência, pode ter influência crucial na proteção contra transtornos psiquiátricos (Rutter e Sroufe, 2000), embora não se saiba até o momento quanto dessas mudanças atuariam sobre desenvolvimento das psicoses. Além disso, cabe salientar que durante o desenvolvimento de uma criança existem fatores que as protegem de problemas desenvolvimento, chamados fatores de risco positivos (Sameroff, 2000), como boa qualidade de comunicação no ambiente de criação de crianças (Wahlberg *et al.*, 1997). Até o momento não se sabe se existem fatores ambientais de proteção para indivíduos de alto risco.

5.4. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Até o momento, um dos aspectos relevantes na pesquisa dos transtornos psicóticos são os resultados consistentes obtidos em estudos genético-epidemiológicos. Esses estudos, com variantes em seus desenhos metodológicos, confirmam a presença de um importante componente genético para a esquizofrenia e para o TAB. Entretanto, apesar dos esforços, não há ainda a identificação “inquestionável” (isto é, aceita pela maioria da comunidade científica) de genes de vulnerabilidade e desenvolvimento de psicose. Portanto, as investigações genético-moleculares devem continuar na “busca” desses genes de vulnerabilidade, incorporando sempre novas metodologias. O presente trabalho é parte de um projeto pioneiro no Brasil para investigar e acompanhar indivíduos com

alto risco para desenvolverem psicoses funcionais. Os futuros resultados desse projeto irão contribuir para uma melhor compreensão desses transtornos.

O estudo apresentado aqui é a primeira fase das investigações genético-moleculares que serão abordadas ao longo do desenvolvimento desse projeto maior que acompanhará uma população de alto risco (filhos) de portadores de transtorno mental grave, esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar.

É importante ressaltar que as limitações citadas a seguir e os resultados obtidos nesta fase contribuirão para redirecionar o foco da pesquisa genética nas próximas fases e ajudarão na escolha de outras abordagens metodológicas.

Este estudo teve dificuldades na obtenção de pacientes com o perfil proposto, pois no contato inicial feito por telefone observou-se que muitas famílias demonstravam desconfiança, desinteresse e medo, o que requereu habilidade para esclarecer e ressaltar a necessidade deste tipo de pesquisa na nossa comunidade (aproximadamente 15% das pacientes controle recusaram-se a participar). No estudos de alto risco deve-se ter muito rigor ao selecionar as amostras, com controles específicos e o avaliador deve ser realmente “cego” para poder validar possíveis marcadores biológicos ('endofenótipos') característicos do transtorno (Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt, 1987).

A opção de parear as amostras genéticas mãe-filho, implicou em perdas, pois muitas famílias não tiveram o comparecimento da mãe,

mas de um responsável pela mãe. Além disso, a coleta de material por venopunção também acarretou em recusas de participação, devido ao risco do procedimento e o desconforto, principalmente no grupo das crianças. A participação das famílias para a análise genético molecular ocorreu sempre ao término de todas as entrevistas e devido ao tempo total despendido, em torno de 4 horas, optou-se por não aplicar nenhum protocolo específico para a análise genética, somente a coleta de material, pois poderia implicar em desmotivação e recusa devido ao cansaço dos participantes. Isto acarretou em muitas perdas de informações passíveis de mensurações, tais como a avaliação de pedigree familiar para problemas psiquiátricos, uso de medicações psiquiátricas pregressas e atuais da mãe e da criança (se fosse o caso) e a caracterização detalhada das características clínicas do transtorno mental da mãe.

Cabe ressaltar também que nos estudos de alto risco até o momento não existe uma padronização das pesquisas, principalmente que se adeque ao desenvolvimento das crianças, com testes que poderiam ser aplicados por longo período; requerem grande esforço no recrutamento dos indivíduos e há risco de que as principais conclusões sejam limitadas devido ao número pequeno de amostras e porque as ferramentas investigativas na fase de planejamento se tornaram limitadas e até antiquadas no fim de estudo (Hans *et al.* 1999), visto que até o conceito de esquizofrenia pode mudar com o decorrer do tempo e das novas descobertas. Além disso, o grupo de interesse pode desistir de participar das avaliações e o

investigador, assim como o grupo em avaliação, podem entrar em fadiga (Mirsky *et al.* 1995).

A presença de maior número de negros e pardos na amostra controle e subsequentemente possível viés na estratificação da amostra também é passível de críticas. O Brasil é caracterizado como um país com forte miscigenação étnica, advindo das correntes migratórias européias e africanas associado a população nativa. Para estudos genéticos, lugares com grande heterogeneidade genética, a priori, não são os mais adequados, se esta variável não for levada em consideração. Isto porque um considerável número de polimorfismos podem ter variabilidade de frequência entre diferentes etnias. Esta variabilidade genética na população americana foi denominada por Collins-Schramm (Collins-Schramm *et al.*, 2002) como “*Genetic melting pot*” ou, “pote com mistura de Genes”. Entretanto, observa-se que a avaliação de características físicas como pigmentação da pele, cor e textura de cabelo, formato dos lábios e do nariz, não são bons preditores de ancestralidade (Parra *et al.*, 2003), o que torna a variável etnia, realizada através de avaliação física, de pobre confiabilidade. Entretanto, em tese recentemente realizada neste Instituto, Guindalini (2005), analisou amostras de pacientes e controles do Banco de DNA do PROGENE com marcadores moleculares para caracterização étnica e observou-se que a distribuição dos diferentes marcadores para etnia foi homogênea em todos grupos. A conclusão foi que apesar da grande miscigenação étnica da população brasileira, a etnia não está associada como fator responsável de viés nos estudos genéticos de associação no Brasil.

Porém é importante ressaltar que toda a amostra estudada estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg para todos os polimorfismos ratificando a hipótese de que a diferenças de origem étnica entre os grupos não estaria associado a dificuldades na análise genética da amostras (Weiss *et al.*, 2001).

Muitos estudos de associação em genética em psiquiatria apresentam pequenas amostras, consequentemente limitações na interpretação de resultados, pois o poder de detecção de associação diminui proporcionalmente ao número de polimorfismos investigados, acarretando em um risco maior tanto para o aparecimento de resultados falso-positivos como falso-negativos e dificuldade de replicação de achados prévios (Altshuler *et al.* 2000; Hirschhorn *et al.* 2002).

No futuro talvez o melhor modelo de estudo seja através de genótipo para fenótipo e na análise de interação entre os genes. Tal estratégia está baseada em modelos oligogênicos e avalia características de vetores auto-dimensionais, com a análise de vetor genético entre populações, dentro da população e semelhanças dentro da família em estudo. A análise de semelhanças dentro da população permitem a análise de populações etnicamente diversa e investigar suscetibilidade etnicidade-independente, enquanto a análise de semelhanças de dentro-família permite descobrir divergências dos valores esperados entre o indivíduo afetado e pares de irmãos não afetados, por exemplo.

Uma vez um modelo de oligogênico foi identificado, a variação de genótipos que se observar através de métodos de análise quantitativas

para a Síndromes (por exemplo, em termos de clusters) podem ser correlacionados com o fenótipo do transtorno. Assim, observa-se que a análise do genótipo-para-fenótipo não se faz dependendo da decisão clínica do psiquiatra sobre a presença ou ausência de um diagnóstico como são feitas atualmente as pesquisas de associação fenótipo-para-genótipo. Este tipo de pesquisa permite que o pesquisador correlacione divergências de múltiplos loci com níveis quantitativos de um fenótipo, de forma que as características individuais de um transtorno, os estilos de vida deles/delas, e outros detalhes ambientais podem também ser incluídos (Stassen e Scharfetter, 2001).

6. CONCLUSÕES

Este estudo teve como objetivo realizar uma breve revisão dos principais estudos genético-epidemiológicos, dos principais achados dos estudos de alto risco para psicose funcional e uma revisão dos estudos genético-moleculares, com foco especial nos polimorfismos *Ser9Gly* (rs6280), *VNTR-DAT1* (NM_001044.3), *Val66Met* (rs6265) e *5HTTLPR* (-X76753).

Várias hipóteses levantadas neste estudos de associação não tiveram sua confirmação nesta pesquisa. Não houve diferença de frequência dos polimorfismos *Ser9Gly*, *VNTR-DAT1*, *Val66Met* BDNF e *5HTTLPR* entre as mães portadoras de esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e mães controles, assim como de seus respectivos filhos. Houve diferença na frequência das Síndromes Retraimento/depressão e Síndrome Ansiedade/depressão ao grupo de filhos de mães portadoras de TAB, porém sem associação destas características com algum polimorfismo estudado e por fim, uma tendência de associação foi detectada entre homozigose *ser9gly* e prejuízo mental e uma associação entre homozigose 9 e 10 do *DAT1-VNTR* com Síndrome Ansiedade/Depressão nas crianças independente da diagnóstico da materno.

Os resultados negativos deste estudo contribuirão para direcionar o foco da pesquisa no futuro. Apesar dos possíveis vieses a que os estudos de associação estão sujeitos, nossos resultados apóiam a viabilidade metodológica dos estudos de risco alto para análise em genética molecular. Em Psiquiatria, a reformulação de classificações nosológicas

quanto ao espectro de doença e uma melhor definição dos critérios para endofenótipo parecem essenciais para que se obtenham maiores chances de detecção de possíveis variações genômicas associadas ao efetivo desenvolvimento do transtorno.

A análise dos estudos de alto risco já forneceram muitas informações importantes e embora ainda sejam inconclusivos no aspecto de causalidade, fornecem informações importantes para o desenvolvimento de teorias fisiopatológicas associadas ao desenvolvimento da psicose.

Futuramente pretende-se explorar os dados encontrados com o aumento da amostra e com a introdução de novas variáveis advindas do segmento desta população através de uma permanente e acurada aquisição dos dados clínicos, com psicopatologia, evolução e resposta a tratamento, investigação de outros casos ou de endofenótipos em outros membros da família.

Cogita-se a possibilidade de se analisar a partir do genótipo-para-fenótipo, pois não dependeria da decisão clínica do psiquiatra sobre a presença ou ausência de um diagnóstico, como são feitas atualmente as pesquisas de associação fenótipo-para-genótipo. Neste tipo de pesquisa o pesquisador pode correlacionar divergências de múltiplos loci com níveis quantitativos de um fenótipo, de forma que as características individuais de um transtorno, os estilos de vida deles/delas, e outros detalhes ambientais podem também ser incluídos e analisados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abi-Dargham, A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1: 1-5.

Achenbach TM e Edelbrock C. Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile. Burlington: University of Vermont Department of Psychiatry, 1983.

Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist/4–18 and 1991 profile. Burlington: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.

Agartz I, Sedvall GC, Terenius L, *et al.* BDNF Gene variants and brain morphology in schizophrenia, *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 2006;141(5):513-23.

Anderson CA, Hammen CL. Psychosocial outcomes of children of unipolar depressed, bipolar, medically ill, and normal women: a longitudinal study. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:448–454.

Arseneault, L, Cannon M, Witton J, Murray R. M. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184, 110–117.

Bakker PR, van Harten PN, van Os J, Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 Gene: a meta analysis. *Schizophrenia Research* 2006;83(2-3):185-92.

Baldessarini RJ, A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disorder* 2000; 2: 3–7.

Baldessarini RJ, Tarazi FI, Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harvard review of psychiatry* 1996;3(6):301-25.

Ban TA, 2004. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: a history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Aug;28(5):753-62.

Bannon MJ, Michelhaugh SK, Wang J, Sacchetti P. The human dopamine transporter Gene: Gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(6):449-55.

Basile VS, Masellis M, Badri F, *et al*. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor Gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(1):17-27.

Bearden CE e Freimer NB. Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? *TRENDS in Genetics* 2006; 22 (6): 306-13.

Bender L e Freedman AM. A study of the first three years in the maturation of schizophrenic children. *Quarterly Journal of Child Behaviour* 1952; 1: 245–272.

Berrettini W, Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003; 123(C):59–64.

Bodeau-Pean S, Laurent C, Campion D, *et al.* No evidence for linkage or association between the dopamine transporter Gene and schizophrenia in a French population. *Psychiatry Research* 1995; 59(1-2):1-6.

Boks MP, Russo S, Knegtering R, van den Bosch RJ. The specificity of neurological signs in schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.* 2000; 43:109–116.

Bolinskey K, Gottesman I, Nichols D, Shapiro B, Roberts S, Adamo U, Erlenmeyer-Kimling L. A new MMPI-derived indicator of liability to develop schizophrenia: evidence from the New York High-Risk Project. *Assessment* 2001; 8, 127– 143.

Boomsma DI, Rebollo I, Derks EM, van Beijsterveldt TC, Althoff RR, Rettew DC, Hudziak JJ. Longitudinal stability of the CBCL-juvenile bipolar disorder phenotype: A study in Dutch twins. *Biol Psychiatry* 2006 Nov 1;60(9):912-20.

Burn JH, Rand MJ, The depressor action of dopamine and adrenaline. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy.* 1958;13(4):471-9.

Byerley W, Coon H, Hoff M, *et al.* Human dopamine transporter Gene not linked to schizophrenia in multiGenerational pedigrees. *Human heredity* 1993 Sep-Oct;43(5):319-22,

Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. Neuropsychological assessment of young people at high Genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: Preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med* 1999;29:1161–1173.

Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449–456.

Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, et al. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2000;67:369-82.

Cannon M, Jones P, Huttunen M, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, Murray R. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999;56:457– 463.

Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of Genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:551–564.

Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ. Schizophrenia: Genesis, receptorology and current therapeutics. *Current Medicinal Chemistry* 2002, 9, 521-548.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ *et al.* Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 162–168.

Cardno AG, Rijdsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P, A twin study of Genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 2002; 159:539–545.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 18;301(5631):386-9.

Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003 Nov 15;123(1):26-35.

Chen YL, Chen YH, Mak FL. Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Journal of Nervous and Mental Disability* 2000;188:84–89.

Chiaroni P, Azorin JM, Dassa D, Henry JM, Giudicelli S, Malthiéry Y, Planells R. Possible involvement of the dopamine D3 receptor locus in subtypes of bipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics* 2000 Mar;10(1):43-9.

Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, *et al.* Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2005;10(8):771-81.

CID-10, Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento 10° Revisão: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas, Coordenação da Organização Mundial da Saúde, tradução Dorgival Caetano, Porto Alegre: Artes Médicas;1993.

Cordeiro Q, Talkowski M, Wood J, Ikenaga E, Vallada H. Lack of association between VNTR polymorphism of dopamine transporter Gene (SLC6A3) and schizophrenia in a Brazilian sample. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2004;62(4):973-6.

Cornblatt B, Obuchowski M. Update of high-risk research: 1987–1997. *Int. Rev. Psychiatry* 1997; 9: 437– 447.

Cosway R, Byrne M, Clafferty R, Hodges A, Grant E, Abukmeil S, Lawrie S, Miller P, Johnstone E. Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol. Med.* 2000; 30:1111 – 1121.

Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ, Michael C. Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32(1):9–16.

Craddock N & Jones I. Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics* 1999; 36(8): 585–594.

Crocq MA, Mant R, Asherson P. e cols. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor Gene. *Journal of medical Genetics* 1992;29(12):858-60.

Curtis D, *et al.* Genetic linkage analysis in an Icelandic/British family sample fails to exclude the putative chromosome 13q14,1-q32 schizophrenia susceptibility locus. *Am J Hum Genet* 1996; 59:A388.

Curtis VA, van Os J, Murray RM. The Kraepelinian dichotomy: evidence from developmental and neuroimaging studies. *Journal of europyschiatry and Clinical Neurosciences* 2000;12:398–405.

Dale MC. Need for neuropathological studies in pre-senile dementia. *Br J Psychiatry* 2000;177:565-6.

De Bruyn A, Souery D, Mendelbaum K, Mendlewicz J, Van Broeckhoven C. A linkage study between bipolar disorder and Genes involved in dopaminergic and GABAergic neurotransmission. *Psychiatric Genetics*. 1996; 6(2):67-73.

De Luca V, Zai G, Tharmalingam S, de Bartolomeis A, Wong G, Kennedy JL. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter Gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(4):268-71.

Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM. The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2006 Apr;11(4):298-311.

Dempster E, Touloupoulou T, McDonald C, et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Apr 5;134(1):73-5.

DSM-IVR -Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4º Edição Revisada - American Psychiatric Association, AR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, American Psychiatric Association, 1994. Washington, DC.

Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Sokoloff P, Meta-analysis of DRD3 Gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *American journal of medical genetics* 1998 Jul 10;81(4):318-22.

Duffy A, Grof P, Robertson C, Alda M. The implications of Genetic studies of major mood disorders for clinical practice. *Clin Psychiatry* 2000; 61, 630–637,

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003 Jan 24;112(2):257-69.

Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, et al. Association of dopamine D3-receptor Gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a Generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *American journal of medical Genetics* 2000 Apr 3;96(2):187-91.

Elkis, H., Friedman, L., Wise, A., Meltzer, H.Y., 1995. Metaanalyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 735–746.

Ellison Z, van Os J, Murray R. Special feature: childhood personality characteristics of schizophrenia: manifestations of, or risk factors for the disorder. *J. Pers. Disord.* 1998;12, 247– 261.

Elsworth J,D,, Roth RH, Doapmine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to Gene therapy of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 1997 March, 144 (1): 4-9.

Elvidge G, Jones I, McCandless F, Asherson P, Owen MJ, Craddock N, Allelic variation of a Ball polymorphism in the DRD3 Gene does not influence susceptibility to bipolar disorder: results of analysis and meta-analysis. *American journal of medical Genetics* 2001 May 8;105(4):307-11.

Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, Roberts SA, Bassett AS, Squires Wheeler E, Cornblatt BA, Endicott J, Pape S, Gottesmann II, The New York High-Risk Project, Prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1096–1102.

Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B. The New York High- Risk Project: a followup report. *Schizophr Bull.* 1987;13:451– 461.

Fanous AH, Neale MC, Straub R, et al. Clinical features of psychotic disorders and polymorphisms in HT2A, DRD2, DRD4, SLC6A3 (DAT1), and BDNF: a family based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;125:69–78.

Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* 1996; 381: 706-9.

Fish B & Kendler KS. Abnormal infant neurodevelopment predicts schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2005;15: 348–361.

Gamma F, Faraone SV, Glatt SJ, Yeh YC, Tsuang MT, Meta-analysis shows schizophrenia is not associated with the 40-base pair repeat polymorphism of the dopamine transporter gene. *Schizophrenia Research* 2005; 74(1):55-8.

Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger U, Murray RM. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25:413–423.

Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH, Jr, Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *The American journal of psychiatry* 2004;161(9):1698-700.

Georgieva L, Dimitrova A, Nikolov I, *et al.* Dopamine transporter Gene (DAT1) VNTR polymorphism in major psychiatric disorders: family-based association study in the Bulgarian population. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2002;105(5):396-9.

Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LR, Bunney WE Jr. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1157–1167.

Giros B, el Mestikawy S, Godinot N, *et al.* Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Molecular pharmacology* 1992;42(3):383-90.

Giros B, Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC, (Gene cloning of human dopaminergic D3 receptor and identification of its chromosome). *Comptes rendus de l'Academie des sciences* 1990;311(13):501-8.

Goff, DC, Coyle, JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158(9): 1367-1377.

Gottesman II. schizophrenia Genesis: the origins of madness, New York: WH Freeman & Co, 1991.

Gourion D, Goldberger C, Leroy S, Bourdel MC, Olie JP, Krebs MO, Age at onset of schizophrenia: interaction between brain-derived neurotrophic factor

and dopamine D3 receptor gene variants. *Neuroreport* 2005 Aug 22;16(12):1407-10.

Grabe HJ, Lange M, Wolff B, *et al.* Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter Gene interacting with social stressors and chronic disease burden, *Molecular psychiatry*, 2005 Feb;10(2):220-4.

Green EK, Raybould R, Macgregor S, *et al.* Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry* 2006 Jan;188:21-5.

Greenwood TA, Alexander M, Keck PE, *et al.* Evidence for linkage disequilibrium between the dopamine transporter and bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2001 Mar 8;105(2):145-51.

Grigoriu-Serbanescu M, Wickramaratne PJ, Hodge SE, Milea S, Mihailescu R. 1997. Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *Br J Psychiatry* 170:162–166.

Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR, Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *J Psychiatr Res* 2006 Mar 17.

Gutt E, Lotufo Neto F. Repercussões da schizofrenia materna na saúde mental de crianças e adolescentes, Mestrado, *Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, 2005.

Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *American journal of human Genetics* 2003;73(2):370-6.

Harris J, Whalley H, Yates S, Miller P, Johnstone EC, Lawrie SM. Abnormal cortical folding in high risk individuals: A predictor of the development of schizophrenia? *Biological Psychiatry* 2004;56, 182–189.

Hartmann M, Heumann R, Lessmann V, Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *The EMBO journal* 2001 Nov 1;20(21):5887-97.

Heckers, S., 1997. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull* 23, 403– 421.

Heiden A, Schussler P, Itzlinger U, *et al.* Association studies of candidate Genes in bipolar disorders. *Neuropsychobiology* 2000;42 Suppl 1:18-21.

Heils A, Teufel A, Petri S, *et al.* Allelic variation of human serotonin transporter Gene expression. *Journal of neurochemistry* 1996 Jun;66(6):2621-4.

Heils A, Teufel A, Petri S, *et al.* Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *Journal of neural transmission* 1995;102(3):247-54.

Heinz A, Goldman D, Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotransmitter systems.

Neurochemistry international 2000 Nov-Dec;37(5-6):425-32.

Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH, Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met Gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General psychiatry* 2006 Jul;63(7):731-40.

Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 2003 Oct 9;349(3):206-8.

Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, *et al.* No association of serotonin transporter Gene (SLC6A4) with schizophrenia and bipolar disorder in Japanese patients: association analysis based on linkage disequilibrium. *J Neural Transm* 2006 Jul;113(7):899-905.

Inada T, Sugita T, Dobashi I, *et al.* Dopamine transporter Gene polymorphism and psychiatric symptoms seen in schizophrenic patients at their first episode. *Am J Med Genet* 1996 Jul 26;67(4):406-8.

Inoff-Germain G, Nottelmann ED, Radke-Yarrow M. 1992. Evaluative communications between affectively ill and well mothers and their children. *J Abnorm Child Psychol* 20:189–212.

Jacobsen LK, Staley JK, Malison RT, *et al.* Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *The Am J of Psych* 2000 Jul;157(7):1134-40.

Jockers-Scherubl MC, U, Matthies, H, Danker-Hopfe, U,E, Lang, R, Mahlberg, R, Hellweg, Chronic cannabis abuse raises nerve growth factor serum concentrations in drug-naïve schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2003;17,439–445.

Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DG, Lawrie SM. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18–25.

Johnstone EC, Lawrie SM, Cosway R. What does the Edinburgh high-risk study tell us about schizophrenia? *Am J Med Genet* 2002;114: 906– 912.

Jonas BS, Brody D, Roper M, *et al.* Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:618–24.

Jonsson EG, Edman-Ahlbom B, Sillen A, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor Gene (BDNF) variants and schizophrenia: an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 Jul;30(5):924-33.

Jonsson EG, Flyckt L, Burgert E, Crocq MA, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Asberg M, Nimgaonkar VL, Edman G, Bjerkenstedt L, Wiesel FA, Sedvall GC. Dopamine D3 receptor Gene Ser9Gly variant and

schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2003;13:1–12.

Joober R, Toulouse A, Benkelfat C, *et al.* DRD3 and DAT1 Genes in schizophrenia: an association study. *Journal of Psychiatric Research* 2000 Jul-Oct;34(4-5):285-91,

Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, *et al.* Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001 Mar;6(2):179-85.

Karamohamed S, Latourelle JC, Racette BA, *et al.* BDNF Genetic variants are associated with onset age of familial Parkinson disease: GenePD Study. *Neurology* 2005 Dec 13;65(11):1823-5.

Kelsoe, J,R, Arguments for the Genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73, 183–197.

Kendler, K,S, Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1983; 140(11), 1413–25.

Keri S, Must A, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Development of visual motion perception in children of patients with schizophrenia and bipolar disorder: A follow-up study. *Schizophrenia Research*. 2006; 82: 9–14.

Keri S, Juhasz A, Rimanoczy A, *et al.* Habit learning and the Genetics of the dopamine D3 receptor: evidence from patients with schizophrenia and healthy controls. *Behavioral neuroscience* 2005 Jun;119(3):687-93.

Kestenbaum CJ. Adolescents at risk for manic-depressive illness. *Adolesc Psychiatry* 1980;8:344–366.

Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, *et al.* Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees, Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry* 1994;51(6),442–55.

Kirov G, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen MJ. Family-based association studies of bipolar disorder with candidate Genes involved in dopamine neurotransmission: *DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5*. *Molecular psychiatry* 1999 Nov;4(6):558-65.

Korte M, Griesbeck O, Gravel C, *et al.* Virus-mediated Gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996 Oct 29;93(22):12547-52.

Kraepelin KE, Quen JM, ed.; Metoul H (vol.1), Ayed S (vol.2), trans. Psychiatry: a textbook for students and physicians. Canton, MA: *Science History*, 1990 [third English (full) trans. of: *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6th ed. (2 vols.). 1899].

Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC, *et al.* Dopamine D3 receptor Gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Molecular psychiatry* 1998 Jul;3(4):337-41.

Kremeyer B, Herzberg I, Garcia J, Kerr E, Duque C, Parra V, Vega J, Lopez C, Palacio C, Bedoya G, Ospina J, Ruiz-Linares A. Transmission distortion of BDNF variants to bipolar disorder type I patients from a South American population isolate. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Jul 5;141(5):435-9.

Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res* 2007 May 30;151(1-2):151-4.

Kuyler PL, Rosenthal L, Igel G, Dunner DL, Fieve RR. Psychopathology among children of manic-depressive patients. *Biol Psychiatry* 1980;15:589–597.

Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, *et al.* Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research* 2001 Oct 1;52(1-2):115-20.

Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Res.* 2006 Aug 30;143(2-3):255-87.

Landberg, J, James B, Fisiologia e farmacologia do sistema nervosa autônomo, Harrison *et al.* Medicina Interna(14 edição) , Rio de Janeiro Mc Graw Hill, 1998.

Lannfelt L, Sokoloff P, Matres M-P, Pilon C, Giros B, Jonsson E, Sedvall G, Schwartz J-C. Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatr Genet* 1992;2:249–256.

LaRoche C, Cheifetz P, Lester EP, Schibuk L, DiTommaso E, Engelsmann F. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar affective disorders. *Can J Psychiatry* 1985;30:337–343.

Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry* 2000 Mar 1;47(5):371-9.

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003:138-158.

Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter Gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005 Feb 5;133(1):110-5.

Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. Brain structure, Genetic liability and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49:811-823.

Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C, Schwartz JC, Berger R. Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Human Genetics* 1991 Sep;87(5):618-20.

Leitão R , Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saúde Pública* 2006;40(2):304-9.

Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter Gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527–1531.

Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen* 1994;95:157–162.

Levine ES, Dreyfus CF, Black IB, Plummer MR, Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995 Aug 15;92(17):8074-7.

Levinson DF. Meta-analysis in Psychiatric Genetics. *Current psychiatry reports* 2005 Apr;7(2):143-51.

Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder: Part II. *Schizophrenia. Am. J. Hum. Genet.* 2003;73,34–48.

Li T, Yang L, Wiese C, et al. No association between alleles or genotypes at the dopamine transporter Gene and schizophrenia. *Psychiatry research* 1994 Apr;52(1):17-23.

Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive–negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145–151.

Liou YJ, Liao DL, Chen JY, et al. Association analysis of the dopamine D3 receptor Gene ser9gly and brain-derived neurotrophic factor Gene Val66Met polymorphisms with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia and clinical expression in Chinese schizophrenic patients. *Neuromolecular Medicine.* 2004;5(3):243-51.

Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, et al. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Gene and bipolar I disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005 Nov 5;139(1):51-3.

Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning & memory* 2003 Mar-Apr;10(2):86-98.

Lynch DR, Mozley PD, Sokol S, Maas NM, Balcer LJ, Siderowf AD. Lack of effect of polymorphisms in dopamine metabolism related Genes on imaging of TRODAT-1 in striatum of asymptomatic volunteers and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 Jul;18(7):804-12.

Maier W, Höfgen B, Zobel A, Rietschel M, Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder Overlapping inheritance or discrete genotypes? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:159–166.

Maier W, Mingos J, Eckstein N, *et al.* Genetic relationship between dopamine transporter Gene and schizophrenia: linkage and association. *Schizophrenia Research* 1996 May;20(1-2):175-80.

Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, 3rd, *et al.* Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics* 1991 Jul;10(3):558-68.

Manning JS, Connor PD, Sahai A\ The Bipolar Spectrum. *Arch Fam Med* 1998;7:63-71.

Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):51-7.

Martin Dale. Sistema nervioso central: Otros neurotransmisores y neuromoduladores: Dopamina. En: Farmacología. Ed Harcourt, 4ª edición, 2000, Barcelona.

Martinez D, Broft A, Laruelle M. Imaging neurochemical endophenotypes: promises and pitfalls. *Pharmacogenomics* 2001 Aug;2(3):223-37.

Mata I, Arranz MJ, Patiño A, Lai T, Beperet M, Sierrasesumaga L, Clark D, Perez-Nievas F, Richards L, Ortuño F, Sham P, Kerwin RW. Serotonergic polymorphisms and psychotic disorders in populations from North Spain. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004 Apr 1;126(1):88-94.

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1099-1119.

McDonald C, Grech A, Touloupoulou T, Schulze K, et al. Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *American Journal of Medical Genetics* 2002;114:616–625.

McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear PK, et al. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:280–285.

McDonough-Ryan P, Shear PK, Ris D, DelBello M, Graman S, Rosenberg HL, Strakowski S. IQ and achievement in children of bipolar parents. *Clin Neuropsychol* 2000;14:248.

Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the

neurodevelopmental model. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2000;34(Suppl.),113–126.

McGorry P, Yung A, Phillips L et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921–928.

McGrath JJ, Feron FP, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments. *Ann Med* 2003;35:86–93.

McGue, M, Gottesman, II. A single dominant Gene still cannot account for the transmission of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(5): 478-480.

McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW, Harrison LK, Lawrie SM, Johnstone EC, White matter density in patients with schizophrenia, bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 2005 Aug 1; 58 (3):254-7.

Mendes de Oliveira JR, Otto PA, Vallada H, et al. Analysis of a novel functional polymorphism within the promoter region of the serotonin transporter Gene (5-HTT) in Brazilian patients affected by bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998 May 8;81(3):225-7.

Mendlewicz J & Rainer JD. Adoption study supporting Genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977; 268(5618): 327–329.

Mendlewicz J, Massat I, Souery D, et al. Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Hum Genet* 2004 May;12(5):377-82.

Merikangas KR & Risch N. Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *Am J Psychiatry* 2003; 160, 625–635.

Meszaros K, Lenzinger E, Hornik K, et al. Association study of schizophrenia spectrum disorders and dopamine D3 receptor Gene: is schizoaffective disorder special? *Psychiatry Research* 2000 Oct 30;96(2):179-83,

Michelhaugh SK, Fiskerstrand C, Lovejoy E, Bannon MJ, Quinn JP. The dopamine transporter Gene (SLC6A3) variable number of tandem repeats domain enhances transcription in dopamine neurons. *Journal of neurochemistry* 2001 Dec;79(5):1033-8.

Michie PT, Kent A, Stienstra R, et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:S74-85.

Miller PM, Johnstone EC, Lawrie SM. & Owens DGC. Substance use, psychiatric symptoms and the onset of schizophrenic illness. *Journal of Substance Use* 2006;11:101–113.

Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter Genes affect reporter Gene expression, *Molecular psychiatry* 2002;7(1):44-55.

Mirsky A, Kugelmass S, Ingraham L, Frenkel E, Nathan M. Overview and summary: twenty-five-year follow-up of High-Risk Children. *Schizophr. Bull.* 1995; 21:227– 239.

Mirsky A, Silberman E, Latz A, Nagler S. Adult outcomes of high-risk children: differential effects of town and kibbutz rearing. *Schizophr. Bull.* 1995;21:150– 154.

Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, Lewis SW. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):682-7.

Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1209–1215.

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004 Jun 19; 63(9426):2063-72.

Mulert C, Juckel G, Giegling I, et al. A Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor Gene (*DRD3*) and event-related P300 potentials. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jun;31(6):1335-44.

Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar Disorder. *Lancet* 2002.;359:241–247.

Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: Gene, Genetic disorders and pharmacoGenetics *Mol Interv* 2004;4:109– 123.

Neale JM, Winters KC, Weintraub S. Information processing deficits in children at high risk for schizophrenia. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE(Eds.).Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective. Cambridge Univ. Press, New York. 1984:264– 277.

Nesteler EJ. Psychogenomics: opportunities for understanding addiction. *J Neurosci*. 2001 Nov 1;21(21):8324-7.

Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, Sinclair M, Crombie C, Walker N, St Clair DM. BDNF Gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 2005 Feb;10(2):208-12.

Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL, The brain-derived neurotrophic factor Gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics*, 2002 Sep;71(3):651-5.

Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist JK, Childhood developmental abnormalities in schizophrenia, evidence from high-risk studies. *Schizophr, Res* 2003;60, 239–258.

Nimgaonkar VL, Zhang XR, Caldwell JG, Ganguli R, Chakravarti A, Association study of schizophrenia with dopamine D3 receptor Gene

polymorphisms: probable effects of family history of schizophrenia? *American Journal of Medical Genetics*, 1993 Dec 15;48(4):214-7.

Numata S, Ueno S, Iga J, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neurosci Lett* 2006 Jun 19;401(1-2):1-5,

Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *European Journal of Pharmacology*. 2000 Sep 29;405(1-3):303-27.

Olin SCS, John RS, Mednick SA. Assessing the predictive value of teacher reports in a high risk sample for schizophrenia: a ROC analysis. *Schizophr. Res.* 1995; 16:53– 66.

World Mental Health Survey Initiative. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2006 Jul-Sep;15(3):161-6.

World Health Organization 2000. The world health report 2000 - Health systems: improving performance. Geneva, Suíça, 2000.

World Health Organization 1997. The world health report 1997 - Conquering suffering, enriching humanity. Geneva, Suíça, 1997.

Owen MJ, O'Donovan MC, Gottesman II. Schizophrenia, Psychiatric Genetics and genomics. Oxford: Oxford University Press 2002; 247–266.

Owens DG, Johnstone EC. Precursors and prodromata of schizophrenia: findings from the Edinburg High Risk and their literature context. *Psychological Medicine* 2006; 36(11) 1501-14.

Ozcelik T, Rosenthal A, Francke U. Chromosomal mapping of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 Genes in man and mouse. *Genomics* 1991 Jul;10(3):569-75.

Parnas CJ, Cannon T, Schulsinger F, Mednick S. MMPI variables predictive of schizophrenia in the Copenhagen High-Risk Project: a 25-year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999;99:432– 440.

Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B, Schulsinger H, Schulsinger F, Mednick SA. Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Archives of General Psychiatry.* 1993;50(9):707–714.

Parnas J, Taesdale TW, Schulsinger H. Institutional rearing and diagnostic outcome in children of schizophrenic mothers. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985; 42,762–769.

Parsian A, Chakraverty S, Todd RD. Possible association between the dopamine D3 receptor Gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1995; 60:234-237.

Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice *Neuron* 1996 Jun;16(6):1137-45.

Stassen HH, Scharfetter C, Winokur G, Angst J. Familial syndrome patterns in schizophrenia, schizoaffective disorder, mania, and depression. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988; 237(2):115-23.

Persico AM, Catalano M. Lack of association between dopamine transporter Gene polymorphisms and delusional disorder. *Am J Med Genet* 1998 Mar 28;81(2):163-5.

Persico AM, Macciardi F. Genotypic association between dopamine transporter Gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997 Feb 21;74(1):53-7.

Poo, MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience* 2001 Jan;2(1): 45-51.

Potash JB, Chiu YF, Mackinnon D, Miller EB, Simpson SG, McMahon FJ, McInnis MG, DePaulo JR. Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. *Am J Med Genet* 2003;116B:90–97.

Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000;57:1053– 1058.

Pozzo-Miller LD, Gottschalk W, Zhang L, McDermott K, Du J, Gopalakrishnan R, Oho C, Sheng ZH, Lu B. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J Neurosci* 1999 Jun 15;19(12):4972-83.

Rajarethinam R, Sahni S, Rosenberg DR, Keshavan MS. Reduced superior temporal gyrus volume in young offspring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):1121-1124.

Ramamoorthy S, Leibach FH, Mahesh VB, Ganapathy V. Partial purification and characterization of the human placental serotonin transporter *Placenta* 1993 Jul-Aug;14(4):449-61.

Rempfer M, Hamera E, Brown C, Bothwell RJ. Learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test in people with serious mental illness: what are the cognitive characteristics of good learners? *Schizophr Res* 2006;87(1-3): 316-22.

Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 Mar;15(2):143-51.

Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, *et al.* Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human molecular Genetics* 2004 Jun 15;13(12):1205-12.

Rihmer Z, Belso N, Kiss K. Strategies for suicide prevention. *Curr. Opin Psychiatry* 2002; 15, 83–87.

Rosa A, Cuesta MJ, Fatjo-Vilas M, et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor Gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Mar 5;141(2):135-8.

Rosenberg DR, Sweeney JA, Squires-Wheeler E, Keshavan MS, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Eye tracking dysfunction in offspring from the New York High-Risk Project: diagnostic specificity and the role of attention. *Psychiatry Res* 1997;66:121–130.

Rosso I, Bearden C, Hollister J, Gasperoni T, Sanchez L, Hadley T, Cannon T. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr. Bull.* 2000;26:367– 378.

Rozen S, Skaletsky H. "Primer3 on the WWW for General users and for biologist programmers." In S. Krawetz, S. Misener, eds. *Bioinformatics Methods and Protocols* in the series *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, 2000, pages 365-386.

Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J, Dopamine D3 receptor (DRD3) Gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Molecular psychiatry* 2001 Nov;6(6):718-24.

Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Illness-specific association of Val66Met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Mol Psychiatry* 2006Feb;11(2):122-4.

Sameroff A, Barocas R, Seifer R. The early development of children born to mentally ill women. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE. (Eds.), *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. Cambridge Univ. Press, New York; 1984:482– 513.

Schiffman J, LaBrie J, Carter J, Cannon T, Schulsinger F, Parnas J, Mednick S. Perception of parent– child relationships in high-risk families, and adult schizophrenia outcome of offspring. *J. Psychiatr. Res.* 2002;36:41– 47.

Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N, A meta-analysis of the association between the serotonin transporter Gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*, 2004 Feb;9(2):197-202.

Schreiber H, Baur-Seack K, Kornhuber HH, Wallner B, Friedrich JM, De Winter IM, Born J. Brain morphology in adolescents at Genetic risk for schizophrenia assessed by qualitative and quantitative magnetic resonance imaging. *Schizophr Res* 1999;40:81– 84.

Schubert EW, McNeil TF. Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood. *American Journal of Psychiatry* 2004;161: 1030–1037.

Schubert E.W, Henriksson KM, McNeil TF. A prospective study of offspring of women with psychosis: visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 112:385–393.

Schwartz J-C, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions, *Brain Res Reviews* 2000 Mar; 31(2-3): 277-87.

Segman R, Neeman T, Heresco-Levy U, et al. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1999;4:247–253.

Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, Part III: Bipolar disorder *Am J Hum Genet* 2003;73:49–62.

Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, et al. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:839-849.

Semwal P, Prasad S, Bhatia T, et al. Family-based association studies of monoaminergic Gene polymorphisms among North Indians with schizophrenia. *Molecular psychiatry* 2001 Mar;6(2):220-4.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1–52.

Shih R, Belmonte P, Zandi P. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a Genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry* 2004; 16(4), 260–283.

Siegel S. Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H, David Archibald Lecture. *Addiction* 1999 Aug;94(8):1113-24.

Skibinska M, Hauser J, Czerski PM, *et al.* Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biol Psychiatry* 2004 Oct;5(4):215-20.

Fan JB, Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter Gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2005 Oct;10(10):928-38, 891.

Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, *et al.* Family-based association study of 76 candidate Genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus, Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):579-93.

Smeraldi E, Negri F, Melica AM, A Genetic study of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1977;56:382-98.

Smoller JW, Finn CT, Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123:48–58.

Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC, Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 1990 Sep 13;347(6289):146-51.

Souery D, Lipp O, Mahieu B, *et al*. Association study of bipolar disorder with candidate Genes involved in catecholamine neurotransmission: DRD2, DRD3, DAT1, and TH Genes. *Am J Med Genet* 1996 Nov 22;67(6):551-5.

Staddon S, Arranz MJ, Mancama D, *et al*. Association between dopamine D3 receptor Gene polymorphisms and schizophrenia in an isolate population. *Schizophrenia research* 2005 Feb 1;73(1):49-54.

Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:5-14.

Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG, Dopamine D3-receptor Gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Molecular psychiatry* 1997 Mar;2(2):139-45.

Stober G, Sprandel J, Jabs B, *et al*. Family-based study of markers at the 5'-flanking region of the human dopamine transporter Gene reveals potential association with schizophrenic psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Oct;256(7):422-7.

Strange PG. Dopamine receptors: structure and function. *Progress in brain research* 1993;99:167-79.

Strauss J, Barr CL, George CJ, King N, Shaikh S, Devlin B, Kovacs M, Kennedy JL, Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Nov 15;131(1):16-9.

Szekeres G, Keri S, Juhasz A, *et al*. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Jan 1;124(1):1-5.

Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A, Keri S, Janka Z . The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor Gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;65:15–18.

Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry* 2005 Jul;10(7):631-6.

Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY, Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett* 2005 Jul 1-8;382(1-2):27-32.

Taylor E, Rogers JW. Practitioner review: early adversity and developmental disorders. *Journal of child psychology and psychiatry* 2005 May;46(5):451-67.

Taylor L, Faraone SV, Tsuang MT. Family, twin and adoption studies of bipolar disease. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4, 130–133.

Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P. 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high Genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):1116-1118.

Tienari P, Wynne LC, Laksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, *et al.* Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(9), 1587–1594.

Tienari P, Wynne L, Moring J, *et al.* Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:433-443.

Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, Wahlberg KE, Saarento O, Seitamaa M, Kaleva M, *et al.* The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. *Br J Psychiatry Suppl* 1994; (23): 20-26.

Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, Kasai K, Kato N, Sasaki T. No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits. *Schizophr Res* 2006 Oct;87(1-3):45-7.

Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000;157:1041–1050.

Vallada H, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(Supl I):2-4.

van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, et al. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 Gene. *J Nucl Med* 2005 May;46(5):745-51.

Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR. Human dopamine transporter Gene (DAT1) maps to chromosome 5p15,3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992 Dec;14(4):1104-6.

Velakoulis, D, Wood, SJ, McGorry, PD, Pantelis, C. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (Suppl):113-126.

Vilela C, Ramirez CV, Linz B, Rodrigues-Pousada C, McCarthy JE. Post-termination ribosome interactions with the 5'UTR modulate yeast mRNA stability. *EMBO J* 1999 Jun 1;18(11):3139-52.

Wahlberg KE, Wynne L, Oja H, et al. Gene – environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154, 355– 362.

Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, et al. Association and linkage of the dopamine transporter Gene and attention-deficit hyperactivity disorder in

children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American journal of human Genetics* 1998 Dec;63(6):1767-76.

Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 1997;104(4):667-685.

Walker E, Cudeck R, Mednick S, Schulsinger F. Effects of parental absence and institutionalization on the development of clinical symptoms in high-risk children. *Acta Psychiatr Scand* 1981;63:95-109.

Wals M, Hillegers MH, Reichart CG, et al. Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(9):1094–1102.

Warner R. Recovery from schizophrenia. In *Recovery from Schizophrenia: Psychiatry and Political Economy*. 1994:57–81. Routledge: New York.

Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):553-558.

Wender P, Kety SS, Rosenthal D, et al. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1986;43: 923–929.

Whalley HC, Simonotto E, Moorhead W, et al. Functional imaging as a predictor of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2006; Sep 1;60(5):454-62.

Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, et al. A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter Gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry*. 2003; Nov;8(11):942-6.

Wong DT, Bymaster FP. Development of antidepressant drugs, fluoxetine (Prozac) and other selective serotonin uptake inhibitors. *Adv Exp Med Biol* 1995;363:77-95.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000;157:16–25.

Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, Li XM. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus* 2006;16(6):551-9.

Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L. Low dopamine d(2) receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(6): 1016-1022.

Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(1): 131-145.

Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(10):1115-9.

Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) Gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Jun 5;141(4):387-93.

Zhang ML, Yuan GZ, Yao JJ, Qian YC, Zhang X, Huang YP, Tang RC, Ji Q, Jiang SD. Associations between six functional Genes and schizophrenia. *Chinese journal of medical Genetics* 2003 Feb;20(1):69-71.