KAREN MIGUITA

Estudo de associação de genes candidatos no transtorno obsessivo-compulsivo: *investigação dos loci SLC6A4, HTR1B, HTR2A, SLC6A3, COMT e SLC6A2*

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

Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes na minha vida:

Meus pais, Roberto e Catarina,

Meus irmãos, Kelly e Kenner,

Meu avô Moriyuki

Amos vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Homero Pinto Vallada Filho, pela oportunidade, incentivo, paciência, e, acima de tudo, confiança depositada em mim e no meu trabalho em todos esses anos.

Ao grande amigo, Dr. Quirino Cordeiro Jr, que me auxiliou em boa parte deste trabalho, que esteve ao meu lado todas as vezes que precisei sempre me incentivando a seguir e frente.

Ao Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho pela oportunidade que me deu de poder trabalhar junto a uma maravilhosa "família" de pesquisadores que me ensinaram a importância do trabalho em equipe.

Aos médicos e psicólogos do PROTOC, pois sem a ajuda desses grandes profissionais, teria sido impossível realizar este trabalho, em especial à Dra. Roseli Gedanke Shavitt e Maria Alice de Mathis, grandes colaboradoras.

Ao Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz e sua equipe, por permitir que eu pudesse finalizar meu trabalho no Laboratório de Neurociências (LIM-27) do Instituto de Psiquiatria da FMUSP.

À Dra. Marina Y. S. Maeda, Diretora da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz e a toda a equipe do Setor de Hematologia, em especial à Dra. Marina Suheko Oyafuso, Marilena Oshiro e Regina Maria Catarino, que me que acolheram de braços abertos, entenderam e aceitaram as minhas ausências, contribuindo positivamente para a finalização deste trabalho.

Aos amigos do PROGENE: Juliana Parreira Vasconcelos e Jacqueline Siqueira, Dr. José Carlos Ramos Castillo e Dra. Ana Regina Geciauskas Lage Castillo pela imensa ajuda.

Às amigas: Eliza Hiromi Ikenaga, Elizete Terumi Yokoyama e Idalina Shimoda, que me ensinaram e me ajudaram muito nesses anos. E à Elisabete Miracca, pela ajuda na elaboração desta dissertação, além do carinho e amizade. Adoro vocês!

À Sara Campos de Sousa do Social, Genetics and Developmental Psychiatry Laboratory, localizado no Institute of Psychiatry - King's College London, pela sua inestimável colaboração na genotipagem de alguns polimorfismos.

À Jony Arrais Pinto Jr, Mestrando pelo Instituto de Matemática e Estatística da USP pela ajuda nas análises estatísticas.

À todos os pacientes que fizeram parte desta pesquisa.

Em fim, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro a este projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO..... 1

1.1 Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)..... 1

1.1.1 TOC Associado a Tiques..... 3

1.1.2 TOC de Início Precoce..... 4

1.1.3 Tratamento Farmacológico do TOC..... 5

1.2 Estudos Genéticos e TOC..... 8

1.2.1 Estudos em Famílias..... 9

1.2.2 Estudos em Gêmeos..... 12

1.2.3 Estudos de Segregação..... 14

1.2.4 Estudos de Genética Molecular..... 15

1.3 Genes do Sistema Serotoninérgico..... 17

1.3.1. Gene do transportador da serotonina (SLC6A4) 18

1.3.2. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 1B (HTR1B) 22

1.3.3. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 2A – HTR2A..... 23

1.4 Genes do Sistema Dopaminérgico..... *26*

1.5 Genes que codifica a enzima Catecol-O-Metiltransferase (COMT)..... *28*

1.6 Gene que codifica o Transportador da Noradrenalina (SLC6A2)..... *31*

1.7 Farmacogenética..... *36*

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO..... 38

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES..... 39

3.1 Objetivos..... 39

3.2 Hipóteses..... 40

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 41

4.1 Amostra para o Estudo de Gene Candidatos..... 41

4.1.1 Pacientes..... 41

4.1.2 Controles..... 42

4.2 Amostra para o Estudo de Farmacogenética..... 43

4.3 Classificação do fenótipo racial dos pacientes e controles..... 44
4.4 Avaliação Sócio-demográfica..... 44
4.5. Métodos..... 44
4.5.1 Extração de DNA 44
4.5.2 Análise dos polimorfismos..... 45
4.5.3 Análise Estatística..... 55
4.5.3.1 Estudo de Genes Candidatos..... 55
4.5.3.2 Estudo de Farmacogenética..... 56
5. RESULTADOS..... **57**
5.1 Estudo de Genes candidatos para o TOC...... 57
5.1.1. Caracterização da amostra de Pacientes..... 57
5.1.2. Caracterização da amostra de Controles..... 60
5.1.3. Análise Genético-Molecular..... 61
5.1.3.1. Gene do Transportador da Serotonina (SLC6A4)..... 61
5.1.3.2. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 1B (HTR1B) 64
5.1.3.3. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 2A (HTR2A)..... 65
5.1.3.4. Gene do Transportador da Dopamina(SLC6A3)..... 67
5.1.3.5. Gene que codifica a enzima COMT..... 71
5.1.3.6. Gene do Transportador da Noradrenalina (SLC6A2)..... 72
5.2.Estudo de Farmacogenética..... 74
5.2.1. Caracterização da amostra..... 74
5.2.3. Análise Genético-Molecular para o Estudo de Farmacogenética..... 75
6. DISCUSSÃO..... **78**
6.1.Estudo de Genes Candidatos..... 78
6.2.Estudo de Farmacogenética..... 85
7 CONCLUSÕES..... **86**
8. ANEXOS..... **88**
Anexo A..... 88
Anexo B..... 89
Anexo C..... 90
Anexo D..... 102
Anexo E..... 105
Anexo F..... 109
AnexoG..... 111
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... **136**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática dos transportadores e receptores envolvidos na transmissão de estímulos neuronais na via serotoninérgica..... 6

Figura 2 - Representação esquemática do gene SLC6A4..... 19

Figura 3 - Representação esquemática do gene HTR1B..... 22

Figura 4 - Representação esquemática do gene HTR2A..... 25

Figura 5 - Representação esquemática dos transportadores e receptores envolvidos na transmissão de estímulos neuronais na via serotoninérgica..... 26

Figura 6 - Representação estrutural do DAT1 e suas variantes..... 27

Figura 7 - Representação esquemática do gene COMT..... 29

Figura 8 - Representação esquemática do gene SLC6A2..... 33

Figura 9 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo *5HTTLPR* do gene do transportador da serotonina (SLC6A4)..... 46

Figura 10 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo STin2 do gene transportador da serotonina (SLC6A4)..... 47

Figura 11 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo G861C do gene do receptor da serotonina subtipo 1B (HTR1B)..... 48

Figura 12 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo T102C do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A)..... 49

Figura 13 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo C516T do gene receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A)..... 50

Figura 14 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo DAT UTR localizado no exon 15 do gene SLC6A3..... 51

Figura 15 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a enzima COMT..... 52

Figura 16- Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo 1287A/G do gene do transportador da noradrenalina (SLC6A2)..... 53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Outros estudos de associação genética realizados em pacientes com TOC..... 34

Tabela 2 – Condições para a reação em cadeia da polimerase..... 54

Tabela 3 – Dados sócio-demográficos do grupo paciente..... 59

Tabela 4 – Idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos..... 59

Tabela 5 – Comorbidade com transtornos de tiques..... 59

Tabela 6 – Dados sócio-demográficos do grupo controle..... 60

Tabela 7 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *5HTTLPR* nos pacientes e controles..... 62

Tabela 8 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *STin2* nos pacientes e controles..... 63

Tabela 9 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *STin2* para presença de comorbidade com transtornos de tiques..... 63

Tabela 10 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *G861C* nos pacientes e controles..... 64

Tabela 11 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *T102C* nos pacientes e controles..... 65

Tabela 12 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *C516T* do gene HTR2A nos pacientes e controles..... 66

Tabela 13 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *C516T* do gene HTR2A para pacientes e controles do sexo masculino..... 67

Tabela 14 – Freqüência dos genótipos e alelos para o DAT UTR nos pacientes e controles..... 68

Tabela 15 – Freqüência dos genótipos e alelos para o DAT Íntron 8 do gene transportador da dopamina (SLC6A3) nos pacientes e controles..... 69

Tabela 16 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo DAT íntron 14 do gene transportador da dopamina (SLC6A3) nos pacientes e controles..... 70

Tabela 17 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo do DAT íntron 14 para pacientes e controles do sexo masculino..... 70

Tabela 18 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a COMT nos pacientes e controles..... 71

Tabela 19 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a COMT para pacientes e controles do sexo feminino..... 72

Tabela 20 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo 1287A/G do gene transportador da noradrenalina (SLC6A2) nos pacientes e controles..... 73

Tabela 21 – Resultado da análise de Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) nos pacientes e controles para os polimorfismos investigados..... 73

Tabela 22 – Dados demográficos dos pacientes com TOC para o estudo de farmacogenética..... 75

Tabela 23 – Classificação dos pacientes com relação à porcentagem de redução dos sintomas na YBOCS..... 75

RESUMO

Miguita K. **Estudo de associação de genes candidatos no transtorno obsessivo-compulsivo:** ***investigação dos loci SLC6A4, HTR1B, HTR2A, SLC6A3, COMT e SLC6A2*** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007. 149p.

O Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno psiquiátrico comum e heterogêneo caracterizado por obsessões (pensamentos, imagens ou impulsos intrusivos e recorrentes) e compulsões (comportamentos ou atos mentais repetitivos realizados para aliviar as obsessões). O TOC tem uma prevalência de 2 a 3% na população geral e apresenta distribuição aproximadamente igual entre os sexos, porém os homens tendem a apresentar os sintomas obsessivo-compulsivos mais precocemente quando comparado com as mulheres. Os estudos de genética epidemiológica têm demonstrado que o fator genético é um importante componente na etiologia do TOC. O principal objetivo desta dissertação foi investigar a influência de alguns genes candidatos na susceptibilidade para o TOC (estudo de genes candidatos) e também qual a influência destes mesmos genes na resposta terapêutica à clomipramina (estudo de farmacogenética). Realizamos o estudo de genes candidatos num total de 215 pacientes e 872 controles. Os loci investigados foram: SLC6A4, HTR1B, HTR2A, SLC6A3, COMT e SLC6A2. Os mesmos polimorfismos foram investigados em uma sub-amostra de 41 pacientes tratados com clomipramina e analisados de acordo com a resposta terapêutica. Foram classificados como respondedores ao tratamento, os pacientes que tiveram uma redução de 40% ou mais na escala YBOCS. Assim, 27 pacientes foram considerados respondedores e 14 não-respondedores. Diferenças genotípicas e alélicas foram observadas em alguns resultados nos pacientes e controles. Entretanto, nenhuma associação foi observada nas análises para resposta à clomipramina. Os resultados sugerem que alguns polimorfismos estudados podem estar relacionados ao aumento do risco para o TOC, porém, nenhum polimorfismo foi associado à resposta terapêutica à clomipramina.

Descritores: 1- Transtorno obsessivo-compulsivo, 2- Polimorfismo genético, 3- Farmacogenética, 4- Estudos de casos e controles, 5- Clomipramina.

SUMMARY

Miguita K. **Candidate genes association study in obsessive-compulsive disorder: investigation of loci *SLC6A4, HTR1B, HTR2A, SLC6A3, COMT e SLC6A2*** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007. 149p.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common and heterogeneous psychiatric disorder characterized by obsessions (intrusive and recurrent thoughts, images or impulses) and compulsions (repetitive behaviors or mental acts performed to relive obsessions). OCD prevalence range from 2 to 3% in general population and has approximately equal sex distributions, however men tend to have an earlier age at onset of obsessive-compulsive symptoms comparing to women. Epidemiologic studies have demonstrated that genetic factor is an important component in the etiology of OCD. The aim of this study was to investigate participation of some candidate genes in the susceptibility to OCD and also their effects on clomipramine treatment. We performed a candidate gene study in a total of 215 OCD patients and 865 controls. The loci investigated were: SLC6A4, HTR1B, HTR2A, SLC6A3, COMT and SLC6A2. The same polymorphisms were investigated in a sub-sample of 41 patients treated with clomipramine, and analyzed according to therapeutic response. There were considered good responders to the drug those patients who presented a reduction of 40% or more in Y-BOCS scale. According to this, 27 patients were good responders and 14 poor responders. Genotypic and allelic differences were observed in some results for patients and controls. However, no association was observed in the analyses for clomipramine response. Our results suggest that some polymorphisms investigated may be related to the increase of risk to develop OCD, but they are not associated to therapeutic response to clomipramine.

Descriptors: 1- Obsessive-compulsive disorder, 2- Polymorphism genetic, 3- Pharmacogenetis, 4- Case-control studies, 5- Clomipramine.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

No passado, o Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC) era considerado um problema psiquiátrico raro, com uma prevalência ao redor de 0,05%. A partir de um estudo realizado pelo *"Epidemiologic Catchment Área"* (ECA), observou-se que a prevalência do TOC era maior do que se pensava. Atualmente, sabe-se que o TOC atinge cerca de 2 a 3% da população geral (Rasmussen & Tsuang, 1986; Rasmussen & Eisen,1990; MCDougle *et al*., 1998).

O TOC é um transtorno crônico, com distribuição aproximadamente igual entre os sexos, embora nos homens os sintomas tendam a aparecer mais precocemente do que nas mulheres (Rasmussen; Tsuang, 1986, Torres & Lima, 2005).

Apesar dos vários estudos sobre o TOC, sua etiologia, diversidades de sintomas e de resposta ao tratamento ainda são desconhecidas (Coffey *et al.*, 1998; Hounie *et al.*, 2001).

O TOC é caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões recorrentes, severas, que consomem tempo (mais de uma hora por dia) e causam disfunção. As obsessões são idéias, imagens, pensamentos ou impulsos intrusivos e desagradáveis, que causam sofrimento ou ansiedade. As obsessões mais comuns são as de contaminação, de agressão, sexuais, somáticas, religiosas e as dúvidas obsessivas. Geralmente as obsessões são acompanhadas de comportamentos

repetitivos ou atos mentais e sem sentido, chamados de compulsões, que o paciente realiza como um ritual, na tentativa de diminuir a ansiedade ou sofrimentos causados pelas obsessões. As compulsões mais encontradas são as de limpeza e lavagem, de ordenação e simetria, de verificação, de contagem, de colecionamento, de repetição e rituais mentais. (Rasmussen & Tsuang 1986; Neel *et al.*, 2002).

Normalmente os pacientes apresentam obsessões e compulsões associadas entre si, sendo raros os casos em que o paciente apresenta somente obsessões ou compulsões. Em geral, os sintomas são reconhecidos como exagerados e os pacientes que não apresentam essa crítica são considerados como portadores de TOC com crítica pobre (*"poor insight"*) (Torres & Smaira, 2001).

Estudos mostram que o TOC tem uma alta comorbidade com outros transtornos psiquiátricos. Nas crianças as comorbidades mais comuns ocorrem com a Síndrome de Guiles de la Tourette (ST) e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), enquanto que nos adultos observam-se mais transtornos de ansiedade, de pânico e de humor. A presença de comorbidade está associada a um pior prognóstico e pior resposta ao tratamento (Grados *et al.,* 2003).

O diagnóstico do TOC baseia-se na avaliação das suas características clínicas, e os instrumentos mais utilizados para esta avaliação são o Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana 4° Edição (DSM-IV) (*American Psychiatric Associantion*, 1994) (Anexo A) e os da Classificação Internacional das Doenças – décima versão (CID-10) (Organização Mundial da Saúde, 1993) (Anexo B).

Diversos estudos indicam que o TOC é um transtorno heterogêneo e a existência de subtipos de TOC explicaria as diferenças na apresentação dos sintomas, na resposta ao tratamento e na evolução deste transtorno (Coffey *et al*., 1998; Leckman *et al.,* 1997; Hounie *et al.,* 2001).

Os dois subtipos de TOC mais bem caracterizados até o momento, são o TOC associado a tiques e o TOC de início precoce (Hounie *et al*., 2001; Rosário-Campos *et al*., 2001).

1.1.1. TOC Associado a Tiques

A Síndrome de Gilles de la Tourette (ST) é um transtorno neuropsiquiátrico caracterizado pela presença de tiques motores por mais de um ano, e pelo menos um tique fônico, não necessariamente simultâneo, por um ano ou mais e que tenha tido início antes dos 18 anos (*American Psychiatric Association*, 1994). A ST afeta cerca de 1% das crianças em idade escolar e é mais freqüente no sexo masculino (Shavitt *et al.*, 2006).

Pacientes com TOC associado a tiques crônicos ou ST apresentam características clínicas, genéticas e de tratamento específicas (Paul *et al.,* 1986; Diniz *et al.*, 2006). Os sintomas tendem a aparecer mais precocemente e afetam mais indivíduos do sexo masculino. Além disso, os pacientes apresentam taxas mais alta de comorbidades com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), fobia social, tricotilomania e transtorno dismórfico corporal. Estes pacientes também apresentam maior gravidade dos sintomas na idade adulta e pior resposta ao tratamento (Leonard *et al,* 1999; Rosário-Campos *et al*. 2001).

Alguns sintomas como obsessões de contaminação e compulsões de lavagem e do tipo "*tic-like*" (comportamentos semelhantes a tiques, mas precedidos de obsessões), são mais freqüentemente observados em pacientes com TOC sem tiques, enquanto pacientes com TOC associado a tiques tendem a apresentar mais obsessões e compulsões de agressão, somáticas, sexuais, religiosas, de simetria, ordenação e colecionamento e compulsões de colecionamento e contagem (Leckman *et al.*, 1997).

Estudos genéticos encontraram mais TOC em familiares de pacientes com ST e freqüências mais elevadas de tiques ou ST em pacientes com TOC, o que reforça a idéia de que algumas formas de TOC são etiologicamente relacionadas a ST (Pauls, 1992; Pauls *et al.*, 1995).

1.1.2. TOC de Início Precoce

Outro subgrupo de pacientes com TOC corresponde aos que apresentam a idade de início dos sintomas na infância e adolescência.

Não há, ainda, na literatura, um consenso sobre o limite de idade para se definir a idade de início precoce nos pacientes com TOC. Alguns autores consideram a idade de 10 anos como o limite para a idade de início precoce, e 17 anos como limite para a idade de início tardio (Pauls et *al.*, 1995; Rosário-Campos *et al.*, 2001).

O TOC de início precoce ocorre mais freqüentemente no sexo masculino e apresenta mais história familiar dos que os pacientes que apresentam TOC de início tardio, o que sugere uma maior contribuição dos fatores genéticos no desenvolvimento deste subtipo de TOC (Pauls *et al.*, 1995; Nestadt *et al.*, 2000a). Além disso, num estudo realizado por Rosário-Campos *et al.* (2001) observou-se que

pacientes com TOC de início precoce apresentavam uma freqüência aumentada de fenômenos sensoriais; compulsões de repetição e colecionamento; compulsões "*tic-like*" e comorbidade com transtorno de tiques e/ou ST (Rosário-Campos *et al.*, 2001).

Para alguns autores, este subtipo de TOC também está associado à maior gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, a um pior prognóstico e pior resposta ao tratamento com antidepressivos (clomipramina e inibidores seletivos de recaptura da serotonina) (Rosário-Campos *et al.*, 2001, Fontenelle *et al.*, 2003).

1.1.3. Tratamento Farmacológico do TOC

A observação de que pacientes com TOC respondiam a medicamentos que atuam principalmente no sistema serotoninérgico, levou à hipótese de que este sistema tenha um papel importante na fisiopatologia deste transtorno (Graeff, 2001).

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um neurotransmissor sintetizado a partir do triptofano via 5-hidroxitriptofano, que é então descarboxilado, levando à formação de 5-HT. A serotonina é então liberada na fenda sináptica, através de impulsos nervos, onde transmite as informações para outros neurônios e receptores pré-sinápticos que regulam tanto sua síntese quanto sua liberação. A inativação da serotonina ocorre principalmente pela sua recaptação para dentro do neurônio, através de carreadores de membrana, e sua degradação se dá por intermédio de uma desaminação oxidativa, catalizada pela enzima monoamina oxidase, resultando na formação do metabólito 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (Figura 1) (Graeff, 1997).

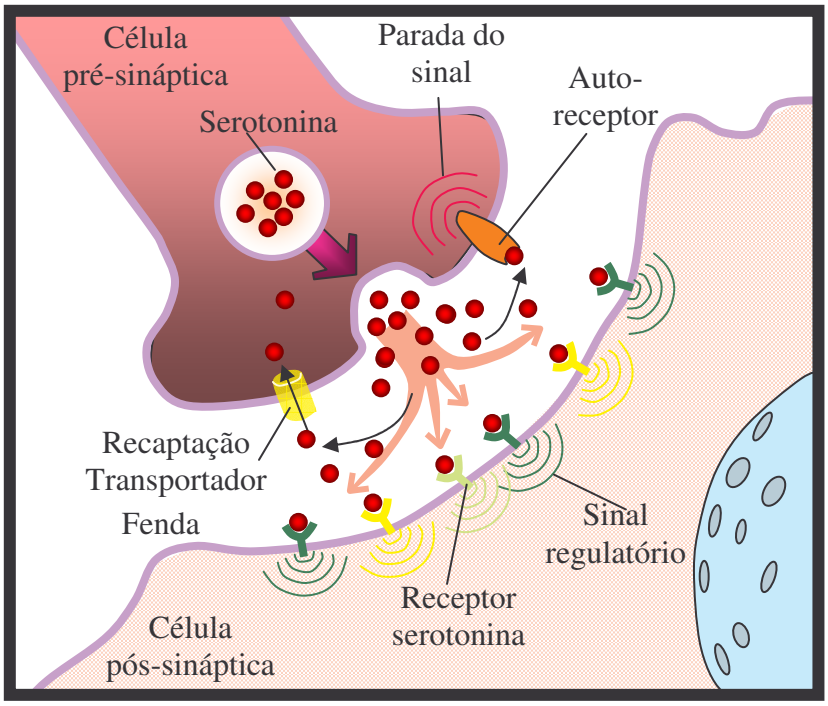

Figura 1 - Representação esquemática dos transportadores e receptores envolvidos na transmissão de estímulos neuronais na via serotoninérgica (adaptado de http://pharma.kolon.co.kr)

O primeiro medicamento utilizado com eficácia no tratamento do TOC foi à clomipramina, um antidepressivo tricíclico (TCA) que apresenta uma alta afinidade pela membrana da molécula transportadora de 5-HT. A clomipramina inibe a recaptação da 5-HT pelo neurônio pré-sináptico, competindo pelo sítio de ligação da proteína transportadora, levando ao acúmulo deste neurotransmissor na fenda sináptica. Além disso, clomipramina também exerce efeito indireto sobre a noradrenalina, através do seu metabólito ativo, a desmetilclomipramina ou norclomipramina, o que faz com que este medicamento se torne um inibidor não seletivo de 5-HT, após o uso crônico (Graeff, 1997 e Graeff, 2001; Kaplan & Hollander, 2003).

Um dos inconvenientes da clomipramina são seus efeitos colaterais, tais como boca seca, visão embaçada, constipação intestinal, sudorese e ganho de peso; resultado de sua ação sobre receptores histamínicos, muscarínicos e adrenérgicos, que levam muitos pacientes a abandonarem o tratamento.

Com a eficácia da clomipramina, outros medicamentos, os chamados inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) foram desenvolvidos. Esses medicamentos não interferem ou interferem pouco nos demais neurotransmissores além da serotonina e apresentam mecanismo de ação semelhante ao da clomipramina. Os ISRS utilizados no tratamento do TOC são a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e citalopram (Vaswani *et al*., 2003). Mais recentemente, outro medicamento, a venlafaxina, também tem sido utilizado com eficácia no tratamento do TOC. A venlafaxina e seu metabólito ativo, a O-desmetilvenlafaxina, são potentes inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina e apresenta um mecanismo de ação semelhante ao da clomipramina (Phelps & Cates, 2005). Apesar da eficácia desses ISRS no tratamento do TOC, uma meta-análise realizada por Greist *et al.* (1995) demonstrou que a clomipramina ainda é o medicamento mais eficaz no tratamento deste transtorno.

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados por longo período (10 a 12 semanas), com aumento gradativo das doses, com intervalos de 2 a 4 semanas, até a dose máxima recomendada (Stein, 2002). Porém, apenas cerca de 40-60% dos pacientes com TOC respondem adequadamente à monoterapia com inibidores de recaptação da serotonina (IRS), com uma média de 20-40% de melhora nos sintomas (Kaplan & Hollander, 2003; Jenike, 2004).

Outro neurotransmissor que também parece estar envolvido em algumas formas de TOC é a dopamina. Em alguns pacientes resistentes ao tratamento com IRS seletivos ou não, principalmente aqueles com comorbidade com tiques ou ST, a adição de agentes anti-dopaminérgicos parece melhorar dos sintomas de TOC (Ravizza *et al*, 1996; Kaplan &Hollander, 2003). Podemos citar como exemplo, um estudo realizado por McDougle *et al.* (1994) em que o haloperidol, um inibidor de receptores dopaminérgcos, foi adicionado ao tratamento de pacientes com TOC que não respondiam à fluvoxamina. O estudo mostrou uma melhora significativa nos sintomas do TOC nos pacientes que apresentavam comorbidade com transtornos de tiques. Entretanto, nos pacientes sem transtornos de tiques, a melhora dos sintomas foi menos significativa.

Keuneman et al. (2005) realizou uma revisão de literatura onde concluiu que a administração de antipsicóticos, como por exemplo, o haloperidol e a pimozide, juntamente com um IRS, tem se mostrado eficaz no tratamento de pacientes com TOC resistentes à monoterapia com IRS.

Atualmente, alternativas farmacológicas têm sido empregadas no tratamento do TOC, incluindo agentes noradrenérgicos, inibidores da monoamina oxidase, opióides, lítio, oxitocina, entre outros (Shavitt *et al.*, 2001).

1.2. Estudos Genéticos e TOC

Desde 1930, estudos demonstram que algumas formas de TOC são familiares, ou seja, ocorrem em mais de um membro da família. (Pauls *et al.*, 1995). Além disso, estudos com gêmeos idênticos têm evidenciado a importância dos fatores genéticos

na manifestação do TOC (Pauls & Alsobrook, 1999). Atualmente, muitos estudos na área de genética epidemiológica e também estudos de associação, procuram identificar genes associados com o desenvolvimento deste transtorno. Contudo, este trabalho é árduo, uma vez que o TOC é um transtorno do tipo complexo ou multifatorial. As doenças complexas provêm da interação entre fatores ambientais e vários genes, e não apresentam um padrão típico de transmissão genética (Grados *et al.*, 2003).

1.2.1. Estudos em Famílias

Por várias décadas, estudos com famílias de portadores de TOC têm sido realizados para se determinar quais são os componentes hereditários envolvidos com o desenvolvimento deste tipo de transtorno. Nos estudos em famílias compara-se a freqüência de um determinado transtorno entre os familiares de indivíduos afetados (também chamados de probandos), com a freqüência deste transtorno entre os familiares de indivíduos não afetados (controles) (Gonzalez, 1999).

Lewis (1936) analisou os dados de famílias de 50 pacientes obsessivos e encontrou traços obsessivos, moderados ou graves, em 37 pais e em 43 irmãos. Rudin (1953) investigou 130 casos de neurose obsessiva e observou sintomas obsessivos em 4,6% dos pais e em 2,3% dos irmãos (apud Rosenberg, 1967).

Rosenberg (1967) estudou 547 familiares de 1º grau (pais e irmãos) de pacientes com neurose obsessional e encontrou apenas 2 casos (0,4%) da doença entre os familiares.

No estudo realizado por Rasmussen & Tsuang (1986), foram analisados dados obtidos de familiares de 44 pacientes com TOC. Verificaram que apenas 5% dos 88 pais preenchiam critérios diagnósticos para TOC.

McKeon & Murray (1987), também não encontraram aumento da freqüência de TOC em um estudo realizado com familiares de 1º grau de pacientes com TOC e familiares de controles, neste estudo foram encontrados somente um caso de TOC em cada grupo.

Os dados descritos na literatura são controversos, provavelmente devido aos diferentes critérios de diagnóstico e metodologias utilizadas (entrevistas pessoais ou apenas relato de familiares), diferenças na idade média dos familiares entrevistados e inclusão de pacientes com outros transtornos (Cavallini *et al*, 1999). Os estudos mais recentes utilizam critérios diagnósticos padronizados e os resultados destes estudos sugerem que existe uma maior prevalência de TOC e de sintomas obsessivo-compulsivo entre os familiares de 1º grau de pacientes afetados.

Em 1990, Lename *et al*, estudaram familiares (N= 145) de 1º grau de 46 crianças e adolescentes com TOC, e observaram que 25% dos pais, 9% das mães e 5% dos irmãos também apresentavam o transtorno. Riddle *et al.* (1990) observou a presença de TOC e TOC subclínico em 71,4% dos pais de pacientes com TOC.

Black *et al.* (1992) estudaram familiares de 32 probandos com TOC e 33 controles e encontraram uma freqüência de 2,5% de TOC entre os familiares dos probandos, semelhante aos resultados obtidos entre os familiares dos controles (2,3%).

Pauls *et al.* (1995) investigaram familiares de 1º grau de 100 pacientes adultos com TOC e familiares de 1º grau de 33 controles e verificaram a presença de 10,9% de TOC e 7,9% de TOC subclínico (indivíduos com sintomas obsessivos e compulsivos que não preenchiam critérios diagnósticos de TOC) em familiares de 1º grau dos probandos, enquanto que nos controles, a taxa foi de 1,9% de TOC e 2% de TOC subclínico.

No estudo realizado por Nestadt *et al* (2000a), foram estudados 80 pacientes com TOC e seus familiares de 1º grau (n=343) e 73 controles e seus familiares de 1° grau (n=300). A prevalência de TOC encontrada neste estudo foi mais alta entre os familiares dos probandos (11,7%) quando comparada com os familiares dos controles (2,7%). Em 2001, Reddy *et al*, realizaram um estudo com familiares de 35 adolescentes (até 16 anos de idade) com TOC e familiares de 34 indivíduos não afetados, e encontraram um risco mórbido de 4,96% entre os familiares dos probandos (Reddy *et al*, 2001).

Um estudo realizado por Hanna *et al*. (2005b) com familiares de 35 pacientes com TOC (com idades entre 10 e 17 anos) e 17 controles, também encontraram um maior número de casos de TOC entre os familiares dos probandos ($p<0,05$), além de maior prevalência de TOC nos familiares de pacientes com TOC que apresentavam história de tiques ($p<0,01$).

No Brasil, os dados de um estudo realizado por Gonzalez *et al* (2003) com familiares de 30 pacientes com TOC encontraram uma prevalência de 6,9% de TOC entre familiares de primeiro grau dos probandos com TOC e 1,4% de TOC entre os familiares dos controles.

Em 2005, foram realizados alguns estudos em famílias para o TOC. Rosário-Campos *et al.* estudaram crianças e adolescentes com TOC e seus familiares, encontraram uma taxa de 22,7% de TOC e 29,2% de TOC subclínico entre os familiares dos probandos e de 0,9% e 2,4% de TOC e TOC subclínico, respectivamente, nos familiares dos controles. Fyer *et al.* (2005) entrevistaram diretamente, 179 familiares de 1º grau de 72 pacientes com TOC e 112 familiares de 1º grau de 32 controles, e encontrou 11 casos de TOC entre os familiares dos probandos e nenhum caso entre os familiares dos controles. No estudo realizado por Lipsitz *et al* (2005), com familiares de 1º grau de pacientes com TOC e familiares de 1° de controles, observaram uma freqüência de 3,6% de TOC entre os familiares dos pacientes e 1,7% entre os familiares dos controles.

Os estudos em famílias demonstram, portanto, a importância dos genes na etiologia do TOC. Porém, somente a agregação familiar não é suficiente para se comprovar a transmissão genética, uma vez que essa agregação familiar pode ser decorrente da exposição aos mesmos fatores ambientais. Assim, para se identificar a fonte dessa agregação familiar, são necessários os estudos em gêmeos (Paul & Alsobrook, 1999).

1.2.2. Estudos em Gêmeos

Os estudos em gêmeos separam os fatores genéticos e ambientais da agregação familiar. Este tipo de estudo baseia-se no fato de que gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) sofrem influência ambiental semelhante, contudo, os MZ são geneticamente idênticos, enquanto que os DZ compartilham

apenas a metade de sua carga genética (50% dos genes em comum) (Jonnal *et al.*, 2000). Uma doença é interpretada como puramente genética quando a concordância entre os gêmeos MZ é de 100%, enquanto que uma taxa de concordância menor que 100% pode indicar uma mistura de fatores ambientais e genéticos. Assim, em doenças determinadas por fatores ambientais, a concordância entre os MZ e os DZ seria próxima, enquanto que, nas doenças genéticas a concordância entre os MZ seria significativamente maior que entre os DZ, evidenciando a contribuição de fatores genéticos na expressão da doença (Wolff *et al.,* 2000).

No caso do TOC, diversos estudos têm demonstrado que as taxas de concordância para a doença entre gêmeos MZ variam de 53% a 87%, enquanto que entre os DZ, elas variam de 22% a 47% (Pauls *et al.* 1995).

Em 1981, Carey & Gottesman (apud Paul & Alsobrook, 1999), estudaram 15 pares de gêmeos MZ e 15 pares de gêmeos DZ e encontraram uma concordância de 87% entre os MZ e de 47% entre os DZ. Esses dados são semelhantes aos encontrados no estudo realizado por Torgersen em 1983 (apud Paul & Alsobrook, 1999).

Um recente estudo realizado por Jonnal *et al* (2000), utilizou 334 pares de gêmeas MZ e 193 pares de gêmeas DZ e observou uma herdabilidade (a proporção da variância total do fenótipo causada por fatores genéticos) de 33% para as obsessões e de 26% para as compulsões, o que levou os autores a concluírem que os sintomas obsessivo-compulsivos em mulheres podem ser herdados. A herdabilidade é uma outra forma de se expressar a similaridade que existe entre os gêmeos e não exclui os fatores ambientais (Paul & Alsobrook, 1999). Os dados deste estudo devem ser analisados com cautela, uma vez que o estudo só incluiu mulheres caucasianas, e

portanto, os resultados poderiam ter sido diferentes se o estudo tivesse sido realizado somente com indivíduos do sexo masculino ou em amostras mistas.

Os estudos em gêmeos indicam que os fatores genéticos estão envolvidos na etiologia do TOC, porém, como a concordância entre os gêmeos não é 100%, outros fatores devem ter participação na manifestação dos sintomas da doença.

1.2.3. Estudos de Segregação

Nos estudos de segregação, analisam-se famílias que apresentam vários indivíduos afetados pela doença e como esta doença é transmitida de geração em geração. Utilizam modelos matemáticos para aceitar ou rejeitar modelos genéticos e não genéticos de modo a encontrar o que mais se ajusta ao observado nas famílias estudadas (Grados *et al.*, 2003).

No caso do TOC, Nicolini *et al* (1991) realizaram um estudo com 24 pacientes com TOC dos quais 11 tinham história de TOC na família (27% dos familiares de primeiro grau afetados com o transtorno), e concluíram que o modelo de transmissão mais provável seria o autossômico dominante com penetrância de 80%, porém, não excluíram o modelo de transmissão autossômico recessivo.

Em 1999, um estudo realizado por Cavallini *et al* utilizando 107 famílias de pacientes com TOC, chegaram à conclusão de que o modelo de herança mais provável seria o autossômico dominante e com penetrância maior nas mulheres (Cavallini *et al.*, 1999). Resultado semelhante foi encontrado por Nestadt *et al* (2000b).

No estudo de Alsobrook *et al* (1999) utilizando dados obtidos de familiares de 96 pacientes com TOC, os resultados mostraram que nas famílias de pacientes com escores elevados de sintomas de simetria e ordenação, existe o provável envolvimento de um gene de efeito maior.

Cavallini *et al* (2000b) analisaram 27 famílias de pacientes com transtorno alimentar com co-diangóstico de TOC e observaram um provável envolvimento de um gene maior no TOC, mas não estabeleceu um modelo de transmissão. O mesmo resultado foi obtido por Hanna *et al.* (2005a), quando incluíram a idade de início da doença no modelo.

Os estudos de segregação para o TOC indicam, portanto, o provável envolvimento de um gene de efeito maior na susceptibilidade a este transtorno (modelo autossômico dominante), mas também demonstram que nas famílias onde há mais de um indivíduo com TOC, os resultados sugerem um modelo de transmissão misto, onde genes de efeito maior com um fundo multigênico podem estar influenciando o desenvolvimento da doença (Pauls & Alsobrook, 1999).

1.2.4. Estudos de Genética Molecular

A partir da demonstração da existência de um componente genético para um determinado transtorno, o passo seguinte é investigar os *loci* que possam estar associados a este transtorno, para tanto, as duas principais estratégias utilizadas são os estudos de ligação e os estudos de associação alélica.

Nos estudos de ligação, busca-se localizar genes de grande magnitude, também chamados genes maiores ou Mendelianos, que possam estar relacionados

etiologicamente a um transtorno. São utilizados famílias com um grande número de indivíduos e com vários afetados. Estes estudos baseiam-se no princípio de que quando dois loci gênicos estão situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, eles tendem a serem transmitidos juntos (ligados), sem ocorrer recombinação entre os cromossomos homólogos ("*crossing over*"). Portanto, a probabilidade de ocorrer recombinação entre dois genes depende da distância entre eles (Grados *et al.,* 2003).

Wolff *et al*. (2000), citaram dois estudos de ligação para o TOC com resultados negativos (Weissbecker *et al*.,1989 apud Wolff *et al.*, 2000; Brett *et al.,* 1995 apud Wolff *et al.*, 2000).

Sendo o TOC uma doença complexa e não havendo estudos de segregação afirmando a existência de um modelo mendeliano único na transmissão genética, compreende-se a presença de poucos estudos na literatura utilizando esse tipo de abordagem.

Outro tipo de investigação molecular é estudo de associação alélica, onde se verifica a freqüência de um determinado alelo (variante) de um gene possivelmente relacionado com a etiopatogenia de uma doença (chamado de gene candidato) em dois grupos de indivíduos (afetados e controles). Os estudos de associação utilizam dados de estudos de caso-controle ou estudos de trios (Ex.: probando e seus pais) (Wolff *et al.*, 2000). Nestes estudos, se a diferença entre os grupos for estatisticamente significante, a variante estudada poderá estar associada com o desenvolvimento da doença. Os estudos de associação possibilitam a detecção de genes que apresentam efeitos discretos ou moderados na determinação de uma doença (genes de pequena magnitude), tornando-se uma alternativa de estudo para

doenças complexas como o TOC. A escolha dos genes, geralmente baseia-se nos achados etiologicamente relevantes a neuroanatomia e neurofarmacologia do transtorno a ser estudado, e são chamados de genes candidatos (Wolff *et al.*, 2000).

Vários genes candidatos têm sido investigados em estudos de associação em pacientes de TOC, principalmente genes do sistema serotoninérgico e dopaminérgico. Outros genes candidatos são os das enzimas catecol-O-metiltranferase (COMT), monoamino-oxidase tipo A (MAO-A), triptofano-hidroxilase e glicogênio-sintase-quinase (GSK, *Glycogen Synthase Kinase)*, além de polimorfismos relacionados à glutamina (Karayiorgou *et al,* 1999; Camarena *et al,* 2001b; Hemmings *et al,*2003; Frisch *et al.,* 2000; Han *et al*., 1999; Delorne *et al.*, 2004).

1.3. Genes do Sistema Serotoninérgico

A serotonina é o sítio de ação de uma grande variedade de antidepressivos do tipo inibidores de recaptação da serotonina e dos antidepressivos tricíclicos. Portanto, uma disfunção neste neurotransmissor tem sido implicada na etiologia de transtornos psiquiátricos como transtornos do humor, da ansiedade, obsessivo-compulsivo, e de abuso de substâncias (Nakamura *et al,* 2000).

Vários polimorfismos de genes que codificam para proteínas que atuam neste sistema, têm sido estudados em pacientes com TOC.

1.3.1 Gene do transportador da serotonina (SLC6A4)

O transportador da serotonina está envolvido na recaptação pré-sináptica da serotonina e modula a neurotransissão serotoninérgica. O gene que codifica este transportador, o *SLC6A4* (*Solute carrier family 6 [neurotransmitter transporter, serotonin], member* 4; OMIM*182138), foi clonado e mapeado na região cromossômica 17q11.1-q12, e possui 14 exons (Heils *et al.*, 1996). Vários polimorfismos têm sido descritos nestes genes e alguns estão sendo estudados em pacientes portadores de TOC (Figura 2).

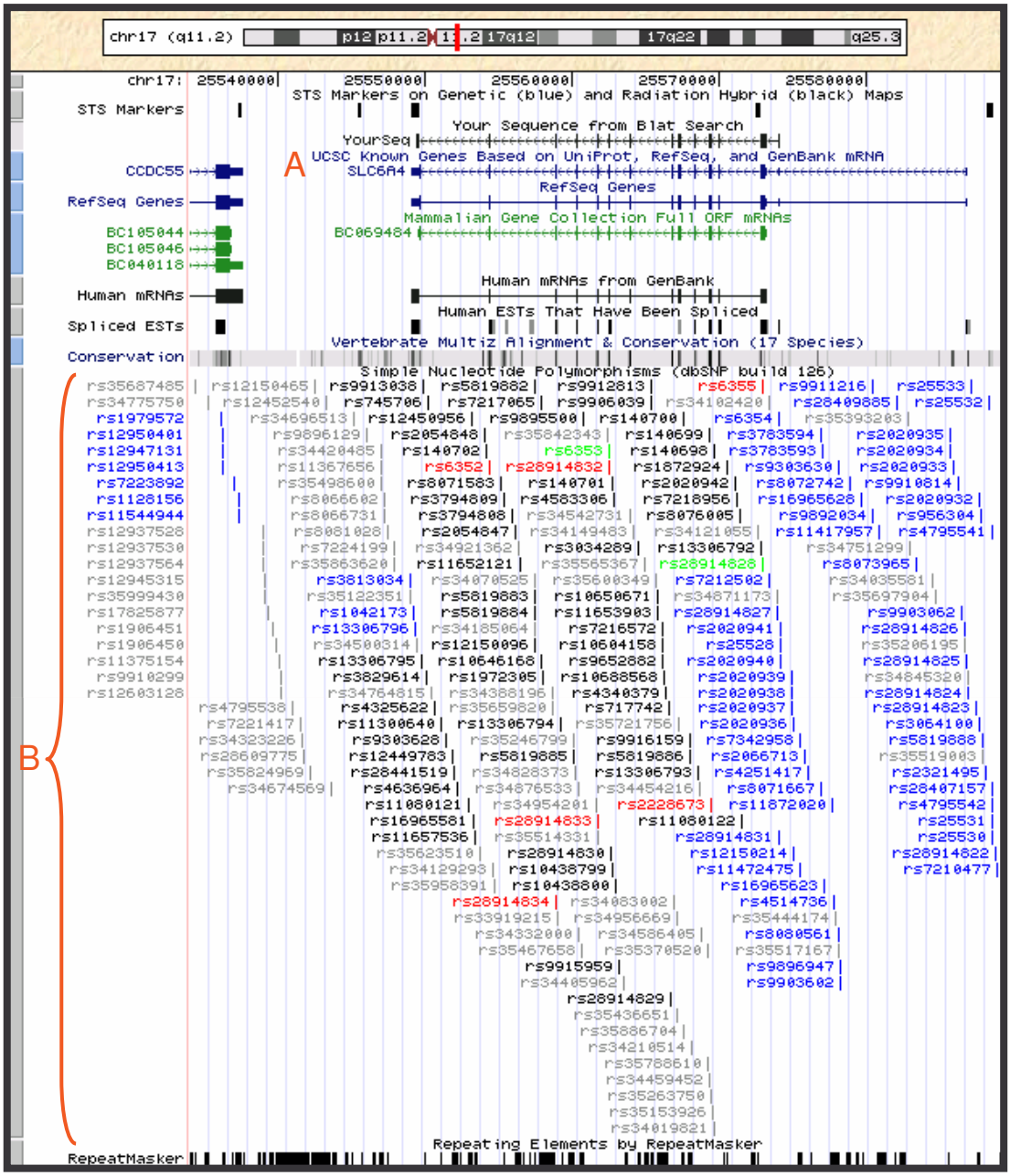

Figura 2 – Representação esquemática do gene SLC6A4. A) Estrutura do gene: indicam os exons; indicam os íntrons; B) Representação dos SNPs descritos até o momento para a região cromossômica acima apresentada (adaptado de http://genome.ucsc.edu/cgibin/hgTracks?position=chr17:2556172325586831&db=hg18&ss=../trash/hgSs/hgSs_genome_3082_4fcaf0.pslx+../trash/hgSs/hgSs_genome_3082_4fcaf0.fa&hgsid=78715990).

O *SLC6A4* apresenta um polimorfismo de inserção/deleção (5-HTTLPR) de 44 pares de base (pb) localizado na região promotora do gene. Este polimorfismo cria um alelo curto (*S*) com 14 repetições e um alelo longo (*L*) com 16 repetições, que alteram a atividade do promotor. A variante S tem sido associada a uma baixa atividade basal e transcricional do *SLC6A4*, resultando em uma baixa atividade de recaptação da serotonina quando comparada com a variante L (Heils *et al*., 1996; Ohara *et al*., 1999; Camarena *et al*., 2001a). Outros alelos foram encontrados neste polimorfismo, contendo 18, 19, e 20 repetições (Kunugi *et al.*, 1997a; Lesch *et al.*, 1997). Um estudo realizado por Nakamura *et al.* (2000) revelou a existência de outras 10 variantes para este polimorfismo, e observou uma diferença na freqüência destas variantes quando comparou indivíduos Japoneses com Caucasianos (Nakamura *et al.*, 2000).

Diversos estudos têm sido realizados investigando a associação deste polimorfismo com o TOC.

Billett *et al.* (1997), encontraram uma tendência à homozigoze para o alelo L no grupo de pacientes e Bengel *et al.* (1999) encontraram uma associação entre este polimorfismo e o TOC. Outro estudo encontrou uma maior freqüência do alelo S do 5-HTTLPR em pacientes do sexo feminino (Denys *et al.*, 2006a).

McDougle *et al.* (1998) estudaram 34 trios de pacientes com TOC e encontraram uma associação e um desequilíbrio de ligação entre o alelo L do 5-HTTLPR e o TOC.

Vários outros estudos foram realizados, mas com resultados negativos (Frisch *et al.,* 2000; Kinnear *et al*., 2000; Camarena *et al.,* 2001a; Di Bella *et al*., 2002a; Meira-Lima *et al.,* 2004; Chabane *et al.,* 2004; Lochner *et al.,* 2004).

Outro polimorfismo encontrado no *SLC6A4* é um polimorfismo de repetição em tandem em número variável (*Variable number of tandem repeats* – VNTR) localizado no intron 2 (STin2), que apresenta 9, 10 ou 12 cópias de um segmento de aproximadamente 17 pb (Ohara *et al*., 1999; Mackenzie & Quinn, 1999, Gelernter *et al*., 1999).

O STin2 tem sido estudado em outros transtornos psiquiátricos, como suicídio, TDAH, autismo, transtorno afetivo bipolar e transtornos de ansiedade (Lopez de Lara *et al.,* 2005; Coutinho *et al.,* 2004; Bellivier *et al*., 2002; Ohara *et al.*, 1999).

Ohara *et al.* (1999) estudaram este polimorfismo em uma amostra de pacientes com transtornos ansiosos, incluindo 15 pacientes com TOC, e observaram uma freqüência significativamente maior do alelo 12 em pacientes com TOC, e concluíram que este alelo pode ser fator de risco para este transtorno. Um recente estudo, realizado por Baca-Garcia *et al*. (2007), com 97 pacientes com TOC e 406 controles, todos Espanhóis caucasianos, também encontrou uma maior freqüência do alelo 12 os pacientes, sugerindo uma possível associação deste alelo com o TOC.

1.3.2. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 1B (HTR1B)

O gene do receptor da serotonina subtipo 1B, HTR1B (5-Hydroxytryptamine Receptor 1B, OMIM*182133) ou 5HT1DBeta está localizado no cromossomo 6q13, que apresenta apenas um exon, e onde encontramos um pequeno número de polimorfismos descritos (Figura 3). Este gene está envolvido na regulação da liberação de serotonina no cérebro, e medicamentos como o sumatriptan, que se ligam especificamente ao receptor HTR1B, quando administrados de forma aguda, parecem piorar os sintomas de pacientes com TOC, porém, quando administrados cronicamente, parecem melhorar os sintomas de pacientes resistentes a tratamentos convencionais (Koran 2001; Mundo *et al.*, 2002), de forma que o HTR1B pode ser considerado um gene candidato para o TOC.

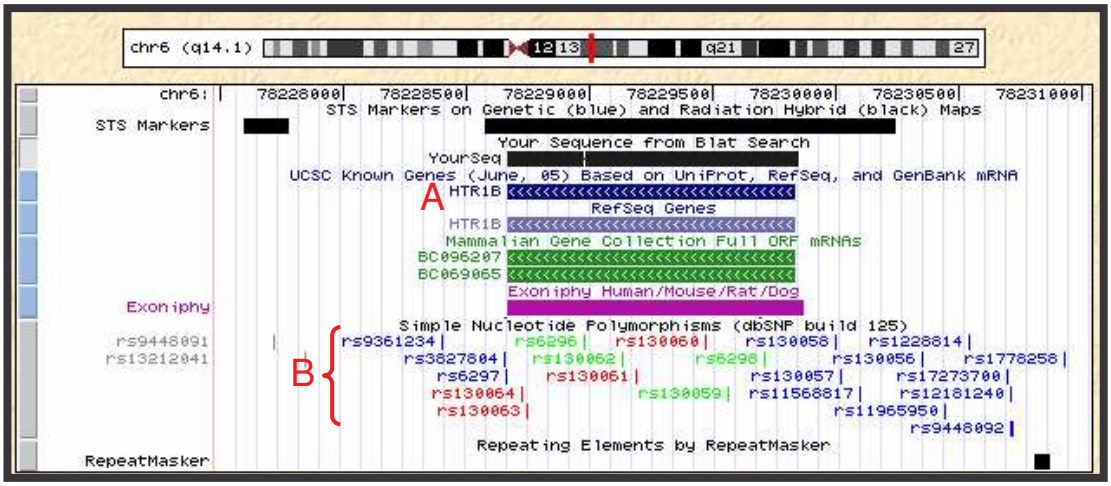

Figura 3 – Representação esquemática do gene HTR1B. A) Estrutura do gene: indicam os exons; B) Representação dos SNPs descritos até o momento para a região cromossômica acima apresentada (adaptado de http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?position=chr6:7822886078229839&db=hg18&ss=../trash/hgSs/hgSs_genome_2e6e_4fb420.pslx+../trash/hgSs/hgSs_genome_2e6e_4fb420.fa&hgsid=78715990).

Um polimorfismo silencioso do HTR1B, o G861C (rs 6296), tem sido estudado em alguns transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia (Cordeiro *et al*., 2005, Duan *et al.,* 2005) e TDAH (Quist *et al*., 2003). Neste polimorfismo, ocorre uma substituição de guanina por citosina no nucleotídeo 861 (Mundo *et al.*, 2000, Quist *et al.*, 2003).

Um estudo realizado por Mundo *et al.* (2000) com 67 pacientes com TOC e seus familiares, observou um desequilíbrio de ligação entre o polimorfismo G861C do HTR1B e este transtorno, com uma maior transmissão do alelo G861 nos pacientes. Esses resultados foram confirmados por outro estudo realizado em 2002, utilizando-se 121 famílias de pacientes com TOC (Mundo *et al*., 2002). Lochner *et al.,* (2004) estudaram este mesmo polimorfismo em pacientes com TOC (Caucasianos e Africanos) e encontraram uma maior freqüência de homozigoze para a variante C nos pacientes do sexo masculino no grupo de Africanos.

Por outro lado, outros autores não encontraram associação entre o polimorfismo G681C do HTR1B e o TOC (Di Bella *et al*., 2002b; Hemmings *et al.,* 2003 e 2004; Camarena *et al.,* 2004; Denys *et al.,* 2006a).

1.3.3. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 2A – HTR2A

O receptor da serotonina subtipo 2A têm sido muito estudado, pois é alvo de ação de vários neurolépticos e antidepressivos. O gene que codifica este receptor, HTR2A (*5-Hydroxytryptamine Receptor 2A*, OMIM*182135) está localizado no cromossomo 13 (13q14-q21) e é constituído por três exons e dois íntrons (Erdmann *et al*., 1996; Massat *et al.*, 2000). Este gene possui vários polimorfismos, entre eles

dois polimorfismos silenciosos, o T102C (rs 6313) e o C516T (Figura 4).

No polimorfismo T102C, localizado no exon 1, ocorre uma troca de bases, de timina (T) para citosina (C) na posição 102, com a formação de três genótipos TT, TC e CC. Já no polimorfismo C516T, ocorre uma troca de bases de citocina (C) para timina (T) Estas mutações não modificam a seqüência dos aminoácidos, não tendo, portanto, influência na proteína do receptor (Warren *et al.*, 1993).

O polimorfismo T102C tem sido estudado em vários transtornos psiquiátricos como transtorno afetivo bipolar (Massat *et al.,* 2000), esquizofrenia (Abdolmaleky *et al.,* 2004, Vaquero Lorenzo *et al.,* 2006).

Em relação ao TOC, em um estudo realizado por Tot *et al*. (2003) com 68 pacientes e 83 controles, os autores observaram que não houve diferença estatisticamente significante entre pacientes e controles para o polimorfismo T102C. Porém, quando os pacientes foram divididos com relação à gravidade dos sintomas, o genótipo TT foi mais freqüente nos pacientes com TOC severo, indicando uma possível associação entre o polimorfismo T102C e a gravidade dos sintomas do transtorno (Tot *et al.,* 2003*)*.

Os demais estudos realizados para o TOC não obtiveram resultados positivos para este polimorfismo (Nicolini *et al.,* 1996; Frisch *et al*., 2000; Hemmings *et al*., 2003 e 2004; Meira-Lima *et al.,* 2004; Lochner *et al*. 2004).

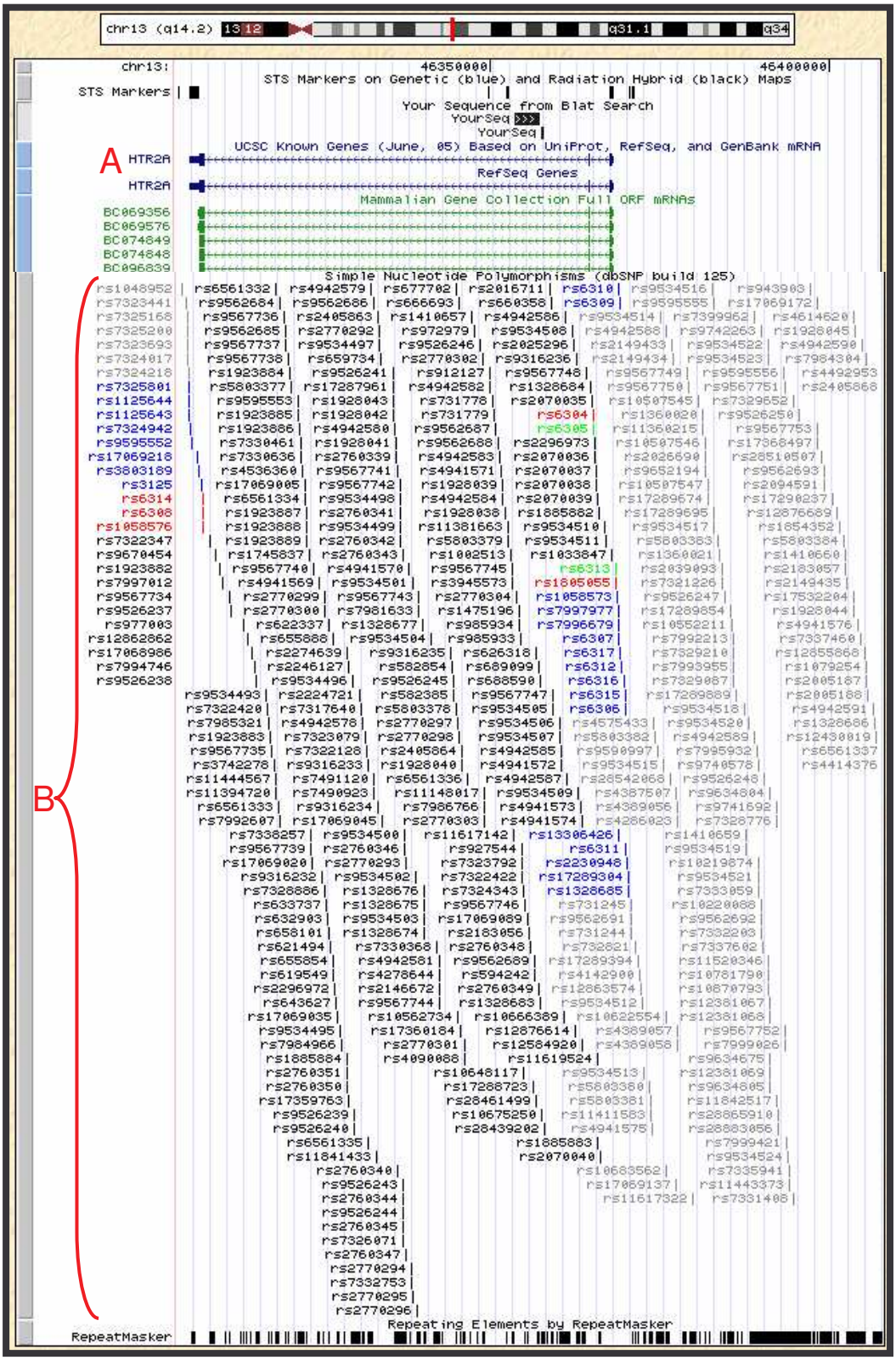

Figura 4 – Representação esquemática do gene HTR2A. A) Estrutura do gene: indicam os exons; indicam os íntrons; B) Representação dos SNPs descritos até o momento para a região cromossômica acima apresentada (adaptado de http://genome.ucsc.edu/cgibin/hgTracks?position=chr6:7822886078229839&db=hg18&ss=../trash/hgSs/hgSs_genome_2e6e_4fb420.pslx+../trash/hgSs/hgSs_genome_2e6e_4fb420.fa&hgsid=78715990).

O polimorfismo C516T tem sido pouco estudado. Arranz *et al*. (1995) realizaram um estudo em pacientes com esquizofrenia tratados com clozapina, porém, não encontraram nenhuma associação entre este polimorfismo e a resposta a clozapina na amostra estudada. No estudo realizado por Meira-Lima *et al.* (2004), em pacientes com TOC, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes e os controles para os genótipos (p<0,001) e alelos (p<0,001) desse polimorfismo.

1.4. Genes do Sistema Dopaminérgico

O sistema dopaminérgico é composto por 1 transportador e 5 receptores subdivididos em: família D1 (DRD1 e DRD5) e família D2 (DRD2, DRD3, DRD4) (Figura 5). Alterações nos genes que codificam para estas proteínas têm sido estudadas em diversos transtornos psiquiátricos.

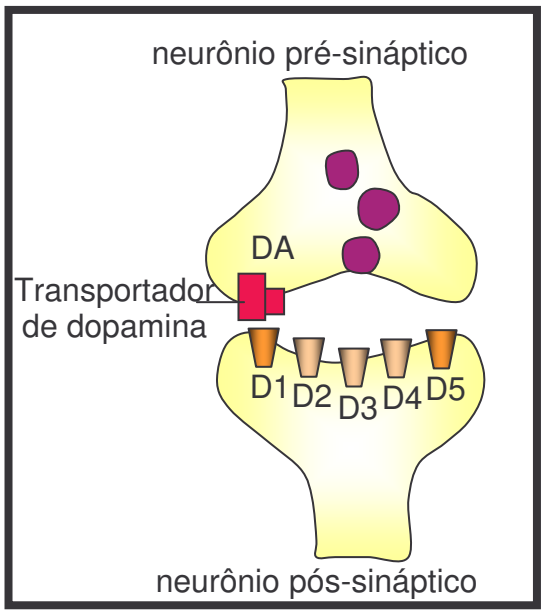

Figura 5 - Representação esquemática dos transportadores e receptores envolvidos na transmissão de estímulos neuronais na via dopaminérgica.

Uma das hipóteses de que o sistema dopaminérgico esteja implicado no desenvolvimento do TOC deve-se à observação de que drogas que bloqueiam a recaptação de dopamina são eficazes no tratamento de alguns pacientes com TOC, principalmente, os pacientes que apresentam comorbidade com ST. Além disso, alguns pacientes só respondem ao tratamento quando um antagonista dopaminérgico é administrado juntamente com um IRS (Greist *et al*., 1995, McDougle *et al.*, 2000).

O gene do transportador da dopamina, o *SLC6A3* (*Solute carrier family 6 [neurotransmitter transporter, dopamine], member 3*, OMIN*126455) ou DAT1 está localizado no cromossomo 5p15.3 e é constituído por 15 exons. O transportador da dopamina (DAT1) é uma proteína de membrana que possui 12 domínios transmembrânicos, cujo mecanismo de ação é dependente de NaCl (Sitte *et al.*, 2004) (Figura 6). O DAT1 é responsável pela recaptação pré-sináptica da dopamina e o principal sítio de ação para vários psicoestimulantes, como as anfetaminas e a cocaína, que inibem a atividade do DAT1.

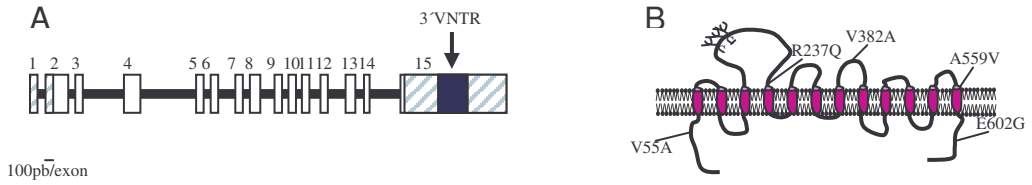

Figura 6 - A) Representação estrutural do éxon/íntron do gene DAT1 mostrando o VNTR localizado na região 3'não codificadora do éxon 15; - regiões codificantes. B) Variantes de aminoácidos identificados no DAT1. O número se refere à posição do aminoácido na proteína a qual é precedida por código de letra única para o aminoácido comumente encontrado naquela posição e seguido de única letra para a variante (modificado de Hahn e Blakely, 2002).

Vários polimorfismos do DAT1 têm sido descritos e um dos mais estudados é a variável do tipo VNTR localizado na região 3' não codificadora (Vandenbergh *et al.*, 1992). Este polimorfismo consiste de uma seqüência de 40 pares de bases (pb) que mais freqüentemente ocorre com 9 ou 10 unidades de repetição em tandem. Este VNTR tem sido estudado em vários transtornos psiquiátricos, entre eles a ST e TDAH (Gill *et al*., 1997; Feng *et al.,* 2004).

Os estudos realizados para o TOC não encontraram associação entre o DAT1 e o TOC (Billett *et al.,* 1998, Frisch *et al*., 2000; Hemmings *et al.,* 2003 e 2004; Lochner *et al*., 2004).

1.5. Genes que codifica a enzima Catecol-O-Metiltransferase (COMT)

A enzima catecol-O-metiltransferase (Catechol-O-Methyltransferase; OMIM*116790) é importante na regulação da dopamina e noradrenalina, sendo responsável por catalizar a transferência do grupo metil nessas catecolaminas durante seus processos de metabolização, originando seus respectivos metabólitos. Esta enzima apresenta-se sob duas formas distintas: uma forma solúvel, encontrada em vários tecidos e uma ligada à membrana plasmática. O gene que codifica a COMT está localizado no cromossomo 22q11.2, é constituído por 6 exons, sendo que a COMT ligada a membrana plasmática é sintetizada pelos exons 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e a COMT na forma solúvel é sintetizada pelos exons 3, 4, 5 e 6 (Figura 7).

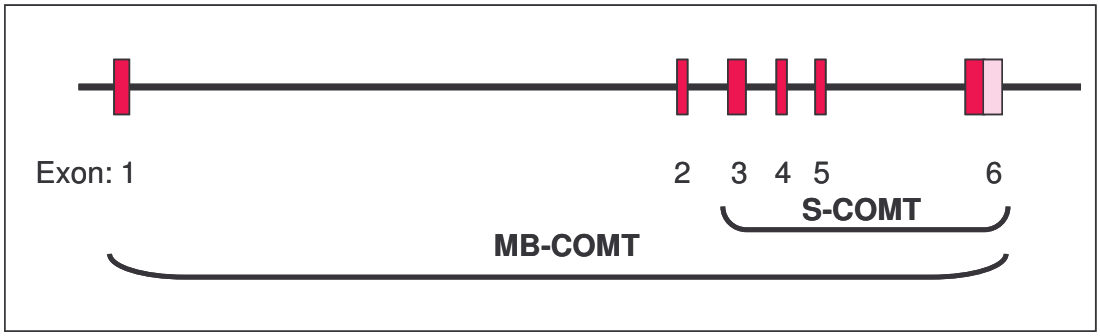

Figura 7 – Representação esquemática do gene COMT. ■, representa os exons do gene COMT; □ , representa a região não codificadora do exon 6 do gene COMT; MB-COMT, COMT ligada à membrana; S-COMT, COMT na forma solúvel.

Vários polimorfismos do gene COMT têm sido estudados em transtornos psiquiátricos, entre eles um polimorfismo localizado no códon 158 (Val-158-Met, rs 4680). Este polimorfismo leva a uma variação na atividade da enzima, que resulta na substituição de um nucleotídeo (G → A) no códon 158 da COMT ligada à membrana plasmática (correspondente ao códon 108 da forma solúvel da enzima) e que leva à substituição do aminoácido valina (alta atividade enzimática) por uma metionina (baixa atividade). A presença de valina no códon 108/158 está associada à alta atividade de enzima (H) enquanto que a metionina está associada à baixa atividade enzimática (L) (Erdal *et al.*, 2003).

O polimorfismo do códon 158 tem sido largamente estudado para vários transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia (Daniels *et al.,* 1996, Williams, *et al*., 2005), transtornos afetivos (Kunugi *et al*., 1997b), ST (Cavallini *et al.,* 2000a) e TDAH (Mills et al., 2004).

Vários estudos também têm sido realizados para o TOC com resultados que sugerem que a COMT possa estar relacionada à susceptibilidade ao TOC.

Karayiorgou *et al.,* (1997) estudaram 73 pacientes com TOC e 148 controles e encontraram uma associação entre este polimorfismo e o TOC (p=0,0222) e uma maior freqüência do alelo L em pacientes do sexo masculino. Estes dados foram replicados no estudo realizado dois anos depois (Karayiorgou *et al*., 1999). Schindler *et al.* (2000) estudaram 72 trios de pacientes com TOC e 144 controles e observaram uma tendência à homozigoze no grupo de pacientes. Já Alsobrook *et al*. (2002) observaram uma discreta associação entre o alelo de baixa atividade (L) e pacientes do sexo feminino.

Niehaus *et al*. (2001) encontraram uma diferença estatisticamente significante entre os genótipos da COMT nos dois grupos estudados, com predomínio de heterozigose (H/L) nos pacientes. Um resultado semelhante foi obtido quando as amostras foram analisadas em relação ao gênero.

Uma meta-análise realizada por Azzam & Matheus (2003), utilizando dados de estudos publicados e não publicados, não encontrou associação da COMT com o TOC.

Um estudo realizado por Denys *et al.* (2006b) com 158 pacientes com TOC e 152 controles, não encontrou associação entre pacientes e controles para este polimorfismo. Entretanto, quando foram analisados por gênero, observaram uma maior freqüência do alelo L entre os pacientes do sexo masculino (p=0,035).

Outros autores também estudaram a COMT, mas não encontraram associação com o TOC (Erdal *et al.,*2003; Hemmings *et al*., 2004; Lochner *et al*., 2004; Meira-Lima *et al.,* 2004;).

1.6. Gene que codifica o Transportador da Noradrenalina (SLC6A2)

O transportador da noradrenalina, NET1 ou SLC6A2 (*Solute Carrier Family 6 (Neurotransmitter Transporter, Noradrenaline), Member* 2, OMIM*163970) é sitio de ação de vários antidepressivos e drogas de abuso (cocaína e anfetamina). Dentre os medicamentos utilizados no tratamento do TOC, a clomipramina (através do seu metabólito ativo, desmetilclomipramina) e a venlafaxina também apresenta ação sobre o sistema noradrenérgico (Albert *et al*., 2002, Phelps & Cates, 2005) o que sugere que este sistema também possa estar envolvido na fisiopatologia do TOC.

O gene do NET1 encontra-se no cromossomo 16q.12.2, possui 14 exons e apresenta vários polimorfismos, entre eles, um polimorfismo silencioso, 1287 A/G localizado no exon 9 (Lee *et al.*, 2005, Sand *et al.*, 2002) (Figura 8).

O NET1 tem sido estudado em várias doenças psiquiátricas como anorexia nervosa, esquizofrenia (Cordeiro *et al*., 2004), transtorno do pânico (Sand *et al*., 2002; Lee *et al.,* 2005), alcoolismo (Samochowiec *et al*., 2002) e depressão maior (Zill *et al*., 2002), porém com resultados inconclusivos. Um estudo realizado por Bobb *et al*. (2005) em pacientes com TDAH encontrou associação entre este transtorno e dois polimorfismos do NET (rs998424, rs3785157).

Realizamos um estudo, com pacientes com 75 pacientes com TOC e 317 controles e não observamos associação entre o polimorfismo 1287 A/G e este transtorno (Miguita *et al.,* 2006). Porém, este é um estudo preliminar e os resultados finais serão apresentados nesta dissertação.

Vários são os estudos de associação que procuram relacionar alterações genéticas com o processo de desenvolvimento de TOC. No entanto, como se trata de um transtorno complexo é difícil determinar quais são as alterações e em que ordem as mesmas ocorrem dentro do processo de desenvolvimento deste tipo de transtorno. A Tabela 1 apresenta um resumo de outros resultados descritos na literatura. Embora seja grande o número de dados descritos, estudos analisando uma maior casuística são necessários para se determinar o verdadeiro papel de genes, tanto do sistema serotoninérgico, quanto dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico no desenvolvimento e progressão do TOC.

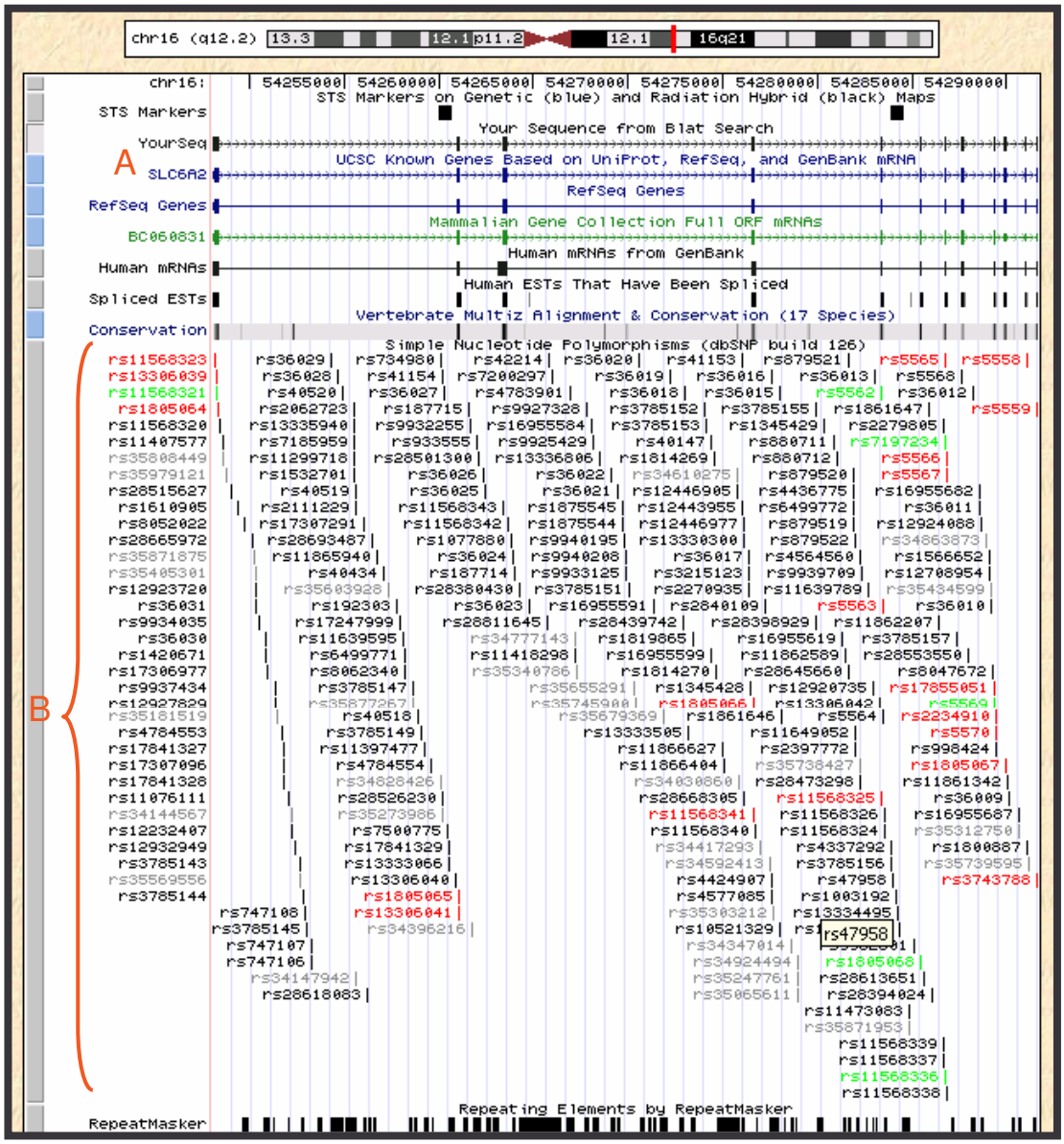

Figura 8 – Representação esquemática do gene *SLC6A2*. A) Estrutura do gene: indicam os exons; indicam os íntrons; B) Representação dos SNPs descritos até o momento para a região cromossômica acima apresentada (adaptado de http://genome.ucsc.edu/cgibin/hgTracks?position=chr16:5424805754291660&db=hg18&ss=../trash/hgSs/hgSs_genome_532c_54ab10.pslx+../trash/hgSs/hgSs_genome_532c_54ab10.fa&hgsid=78723793).

TABELA 1 – Outros estudos de associação genética realizados em pacientes com TOC.

AUTORES	ANO	POLIMORFISMOS	AMOSTRA	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	RESULTADOS	OBSERVAÇÕES
Catalano *et al*	1994	DRD3 (Msc I)	97 pacientes e 97 controles	-	Negativo	-
Novelli *et al*	1994	DRD2 (exons 4, 5 e 6)	45 pacientes e 26 controles	-	Negativo	-
Di Bella *et al*	1996	DRD4 (mutação nula no exon 1)	157 pacientes e 162 controles	-	Negativo	-
Nicolini *et al*	1996	DRD2, DRD3 e 5HT2A (T102C)	67 pacientes e 54 controles	DSM-IIII-R	Negativo	-
Cruz *et al*	1997	DRD4 (48bp VNTR)	61 pacientes e 35 controles	DSM-IIII-R	Negativo	Maior freqüência do alelo 7 entre pacientes com tiques.
Billett *et al*	1998	Dat (40bp VNTR), DRD2 (TaqIA), DRD3 (Msc I), DRD4 (48bp VNTR)	100 pacientes e 100 controles	-	-	Diferenças alélicas entre pacientes e controles para o DRD4.
Enoch *et al*	1998	HTR2A (-1438A/G)	62 pacientes e 144 controles	DSM-IIII-R -	Positivo	Freqüência aumentada, mas não significante, do alelo -1438A nos pacientes (*P*<0,05).
Han *et al*	1999	TPH (T1095C)	88 pacientes e 142 controles	DSM-III-R	Negativo	-
Karayiorgou *et al*	1999	COMT (Val158Met) e MAO-A (Fnu 4H1 no exon 8)	103 pacientes com TOC	DSM-IV	Positivo	Genótipo LL é um fator de risco para o TOC. Maior freqüência do alelo L em pacientes do sexo masculino. Associação do alelo MAO-A com TOC.
Frisch *et al*	2000	HTR2A, HTR2C, TPH, 5HTTLPR, DRD4 (48bp VNTR), DAT1 (40bp VNTR)	75 pacientes e 172 controles	-	Negativo	-
Camarena *et al*	2001b	MAO-A in exon 14 (EcoRV)	122 pacientes e 124 controles	DSM-IV	Positivo	Maior freqüência do alelo 2 nos homens (*p*= 0,0053) e do alelo 1 nas mulheres (*p*= 0,0007).
Mundo *et al*	2002	5HT1Dß (G861C e T371G),	121 trios de pacientes com TOC	-	Positivo	Transmissão preferencial do alelo G861 para os pacientes.
Walitza *et al.*	2002	5HT2A (-1438G/A)	55 pacientes e 223 controles	DSM-IV	Positivo	Foi encontrada uma diferença estatisticamente significante nas freqüências genotípicas (*P*=0,046) e alélicas (*P*=0,048) entre pacientes e controles.
Hall *et al*	2003	BDNF (rs988748, rs2049046, rs6265, 3' UTR, BDNF(CA)	164 trios de pacientes com TOC	DSM-IV	Positivo	Associação com todos os polimorfismos estudados.
Hemming	200	5HT1Dß (G861C), 5HT2A,	71 pacientes e 129	-	Negativo	-

AUTORES	ANO	POLIMORFISMOS	AMOSTRA	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	RESULTADOS	OBSERVAÇÕES
s *et al*	3	DRD4 (48bp VNTR), DAT (VNTR) e MAO-A (EcoRV)	controles			
Millet *et al*	2003	DRD4 (48bp VNTR)	55 trios de pacientes e 63 controles	-	Negativo	Freqüência aumentada do alelo 2 nos controles. Maior freqüência do alelo 7 nos pacientes.
Delorne *et al.*	2004	GRIK2, GRIK3	156 pacientes e 141 controles	DSM-IV	Negativo	-
Lochner et al.	2004	DRD4 (48bpVNTR), DAT1 (40bp VNTR), 5-HTTLPR, 5-HT2A (T102C), 5HT1Dß (G861C), TPH (Val181Met), COMT (Val158Met), MAO-A (C1460T/EcoRV).	220 pacientes e 781 controles	-	Negativo	No grupo de Africanos do sexo masculino: maior freqüência de homozigose para o alelo C do 5HT1Dß (*p*=0,026). No grupo de caucasianos: diferença significativa entre pacientes e controles do sexo feminino para a MAO-A (p=0,047), com maior freqüência do alelo C (*p*=0,009). Para os caucasianos do sexo masculino: maior freqüência do alelo T (*p*=0,008).
Hemmings *et al*	2004	DRD4 (48bp VNTR), DAT (UTR), COMT (Val158Met), 5HT2A (T102C), 5HT1Dß (G861C).	180 pacientes Caucasianos e 80 Africanos.	DSM-IV	Positivo	Associação entre alelos do DRD4 (p=0,0218) e pacientes caucasianos, com relação à idade de início do transtorno.
Denys *et al*	2006a	5-HTTLPR, 5HT1Dß (G861C), 5HT2A (-1438 A/G)	156 pacientes e 134 controles	DSM-IV	Negativo	Sem evidências de associação para os polimorfismos estudados. Porém, encontraram uma maior freqüência do alelo S do gene 5HTT nos pacientes do sexo feminino e do genótipo GG do gene 5HT2A nos pacientes com história familiar positiva e idade de início precoce.
Denys *et al*	2006b	DRD2 (TaqI) e COMT (Val158Met)	159 pacientes e 151 controles	DSM-IV	Positivo	Associação entre o genótipo A2A2 (*p*-0,049) e pacientes do sexo masculino, e entre o alelo L da COMT (*p*-0,035) e este mesmo grupo.

1.7. Farmacogenética

A farmacogenética estuda as características genéticas individuais que possam estar associadas aos diferentes padrões de resposta terapêutica. Em outras palavras, procura determinar quais são os fatores genéticos que possam estar relacionados com o sucesso ou fracasso terapêutico de um medicamento.

Apesar dos avanços no tratamento do TOC, com a utilização da clomipramina e os ISRS, cerca de 40-60% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento medicamentoso convencional (Kaplan & Hollander, 2003). Portanto, é de grande importância identificar os marcadores genéticos que possam predizer os indivíduos que irão responder ou não ao fármaco, possibilitando assim um melhor acompanhamento e tratamento desses pacientes.

Alguns estudos têm sido realizados na tentativa de se encontrar uma associação entre alguns polimorfismos e a resposta terapêutica aos IRS em pacientes com TOC.

Billett *et al.* (1997), estudaram o polimorfismo 5-HTTLPR do gene do transportador da serotonina em pacientes com TOC tratados com IRS (principalmente fluoxetina e clomipramina) para avaliar a importância deste polimorfismo na resposta clínica dos pacientes a esses medicamentos. Os autores não encontraram associação entre este polimorfismo e a resposta terapêutica aos IRS nos pacientes estudados. Em 2002, Di Bella *et al* (2002a) estudaram a influência deste mesmo polimorfismo e a resposta terapêutica em 92 pacientes tratados com fluvoxamina. Os resultados deste estudo também foram negativos (Di Bella, *et al.* 2002a).

Um estudo realizado por Cavallini *et al.* (1998) investigou o polimorfismo Cys23Ser do gene do receptor da serotonina subtipo 2C (HTR2C) em 39 pacientes com TOC tratados com clomipramina. Nesta amostra, não foi encontrada associação entre o polimorfismo estudado e a resposta terapêutica à clomipramina.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Até o presente momento, os estudos genéticos realizados para o TOC não conseguiram encontrar um gene maior que poderia estar associado à sua fisiopatologia. Estes estudos têm demonstrado que o sistema serotoninérgico tem um papel importante no desenvolvimento do TOC e que os medicamentos que bloqueiam a recaptura (IRS), principalmente de serotonina são os mais indicados no tratamento deste transtorno. Assim, surge a hipótese de que variantes de genes do sistema serotoninérgico poderiam ser fatores de risco para o desenvolvimento do TOC, e que devido ao fato de que cerca de 40% dos pacientes tratados com IRS não respondem ao tratamento, essas mesmas variantes genéticas poderiam contribuir para as diferenças na resposta terapêutica a esses medicamentos, e, portanto, servir como fator preditivo da eficácia do tratamento.

Com o objetivo de se encontrar genes que possam estar relacionados à fisiopatologia do TOC é como estes genes influenciam na resposta terapêutica, procuramos, neste estudo, investigar alguns genes relacionados aos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico, além de um polimorfismo do gene que codifica a enzima catecol-o-metiltransferase em uma amostra de pacientes com diagnóstico do TOC. Além disso, procuramos analisar estes mesmos polimorfismos em uma amostra de pacientes tratados exclusivamente com clomipramina.

Até o momento, não há nenhum estudo dessa ordem em uma amostra brasileira de pacientes com TOC.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1. Objetivos

Partindo da justificativa descrita, estabelecemos como objetivos para esta dissertação:

A. Investigar genes candidatos em uma amostra brasileira de pacientes com TOC, comparando-os com um grupo de indivíduos não afetados (Estudo de Genes Candidatos).

B. Analisar estes mesmos genes entre pacientes com TOC que responderam e que não responderam ao tratamento com clomipramina à curto prazo, na tentativa de encontrar genótipos preditivos de boa resposta à clomipramina (Estudo de Farmacogenética).

3.2. Hipóteses

Foram investigadas as seguintes hipóteses:

A. H_0 = as variantes dos genes investigados não estão associadas à etiopatogenia do TOC.

   H_1 = as variante dos genes investigados associam-se à etiopatogenia do TOC.

B. H_0 = não há diferença na distribuição das variantes dos genes investigados entre os pacientes respondedores x não-respondedores à clomipramina.

   H_1 = Existem diferenças na distribuição das variantes genéticas entre estes dois de grupos pacientes.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram realizados dois tipos de estudos: investigação de possíveis genes de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TOC e outro, utilizando uma sub-amostra do primeiro, em que se observou se as variantes dos genes estudados estariam envolvidas na resposta farmacológica do tratamento do TOC.

4.1. Amostra para o Estudo de Genes candidatos

Os pacientes que participaram deste estudo são provenientes do banco de DNA do Projeto de Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). A grande maioria desses pacientes foram selecionados e colhidos como parte do Projeto Temático da FAPESP (número 99/12205-7) ¨Patogênese e Tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo¨ e que incluía estudos de genética molecular em um dos módulos. O investigador principal responsável pelo estudo temático foi o Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho que é também o coordenador do Projeto Espectro do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (PROTOC), do Instituto de Psiquiatria do HC da FMUSP. Foram incluídos também, pacientes com diagnóstico de TOC e ST, provenientes do Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência (SEPIA) do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, e que fizeram parte da tese de doutorado do Dr. José Carlos Ramos Castillo (Castillo, 2005).

Foi estudado um total de 215 pacientes com TOC, sendo 135 do sexo masculino, com idade de 6 a 71 anos, e 80 do sexo feminino, com idade variando de 4 a 63 anos.

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do HC-FMUSP, e todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Pós-Informação aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (CAPPesq Nº 769/99) após terem sido informados a respeito dos procedimentos relacionados a este estudo.

4.1.2. Controles

Os indivíduos controles utilizados neste estudo fazem parte também do banco de DNA do PROGENE do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP. Esta amostra foi previamente coletada no Banco de Sangue do HC-FMUSP, para estudos de associação alélica em diferentes transtornos psiquiátricos realizados no Progene. No momento da coleta, os doadores, todos voluntários responderam a uma breve entrevista sobre antecedentes psiquiátricos, excluindo-se assim, os indivíduos que apresentaram sinais de alguma condição psiquiátrica, história de internação psiquiátrica e/ou uso de medicamentos psiquiátricos (descrição mais detalhada, em Messas, 2001).

Esta amostra foi constituída por um total de 872 indivíduos, sendo 593 do sexo masculino, com idades entre 18 e 60 anos de idade e 279 indivíduos do sexo feminino, com faixa etária de 18 a 79 anos de idade.

Todos os indivíduos concordaram formalmente em participar, assinando Termo de Consentimento Pós-Informação (Messas, 2001).

4.2. Amostra para o Estudo de Farmacogenética

Neste estudo, foi utilizada uma sub-amostra do estudo anterior, composta por, 41 pacientes com diagnóstico de TOC, sendo 23 do sexo masculino, com idade entre 20 e 51 anos e, 18 do sexo feminino, com idade entre 25 e52 anos de idade. Estes pacientes fizeram parte do Projeto Temático coordenado pelo Prof. Dr. Euripedes Miguel (comentado acima) e receberam tratamento exclusivo com clomipramina, durante 14 semanas. A clomipramina foi o medicamento de escolha por ser considerado "padrão-ouro" para o tratamento do TOC e por estar mais acessível aos pacientes. As doses utilizadas variaram de 100 a 250 mg/dia, com dose inicial de 25 mg/dia. O estudo foi tema da tese de Doutorado da Dra. Roseli Gedanke Shavitt (Shavitt, 2002).

Os pacientes foram classificados como respondedores e não-respondedores ao tratamento com clomipramina e o instrumento utilizado para classificá-los nestas duas categorias foi a Escala *Yale Brown* de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (*YBOCS – Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale*). Foram considerados respondedores os pacientes que obtiveram uma redução dos sintomas de 40% ou mais na *YBOCS*, após as 14 semanas de tratamento (mais detalhes em Shavitt, 2002).

Os respondedores corresponderam a 65,8% (n=27) do total de pacientes, enquanto que os não-respondedores corresponderam a 34,2% (n=14).

4.3. Classificação do fenótipo racial dos pacientes e controles

Os indivíduos foram analisados pelo entrevistador responsável e pela autora, no momento da coleta de sangue, quanto as seguintes características físicas: cor da pele, tipo facial (forma dos lábios, olhos e nariz), e textura e cor do cabelo. De acordos com essas características, as amostras foram agrupadas em quatro fenótipos raciais: (1) brancos, ou caucasianos; (2) negros; (3) amarelos, ou asiáticos, (4) pardos, ou mulatos; e (5) outros.

4.4. Avaliação Sócio-demográfica

Para a avaliação sócio-demográfica, foram anotadas as seguintes variáveis: idade dos indivíduos no momento da coleta, sexo, etnia e escolaridade. No caso dos pacientes, foram anotadas também, as variáveis: idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) e presença transtornos de tiques.

4.5. Métodos

4.5.1. Extração de DNA

Foram coletados, para extração de DNA, cerca de 10 mL de sangue venoso de cada paciente portador de TOC e dos controles, utilizando-se tubos contendo anti-coagulante. Após a coleta, os tubos foram devidamente armazenados à -4°C até o momento da extração. O DNA genômico foi extraído do sangue total utilizando-se o

método "*salting out*", descrito por Miller *et al.* (1988). Após a extração, a qualidade e a viabilidade do material extraído foram visualizadas por corrida eletroforética em gel de agarose (Invitrogen Corporation, Grand Island, New York, USA) 0,8%, corado por brometo de etídeo (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). A concentração de DNA foi obtida por leitura em espectrofotômetro Gene Quant (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA).

A autora desse trabalho foi responsável por mais de 50% da coleta de sangue dos pacientes e da extração de DNA.

4.5.2. Análise dos polimorfismos

As análises dos polimorfismos foram realizadas pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), em termociclador Peltier Thermal Cycler-200 (MJ Research, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) utilizando-se: 100ng de DNA genômico, 15mM $MgCl_2$, 500mM KCl , 100mM Tris-HCl (pH=8,0), 20 pmol de cada oligonucleotídeo específico para os polimorfismos estudados, 200µM de cada deoxinucleotídeo trifosfato e 0,5U *Taq* DNA polimerase.

As condições utilizadas para a amplificação dos polimorfismos *5HTTLPR,* HTR1B (G861C), HTR2A (T102C e C516T), *DAT UTR,* COMT (Val158Met), NET (1287A/G) estão descritas na tabela 2, e os fragmentos observados nas análises destes mesmos polimorfismos estão representados a seguir (Figuras 9 a 16).

Os reagentes, os oligonucleotídeos e as enzimas utilizadas foram obtidos através da Invitrogen Corporation.

a) *Análise do polimorfismo 5HTTLPR do Gene do Transportador da Serotonina (SLC6A4)*

Após a amplificação, o produto obtido foi analisado em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídeo. O tamanho dos fragmentos gerados foram de 528pb (alelo L) e 484pb (alelo S) e estão representados na Figura 9. Os detalhes sobre o gene e o polimorfismo encontram-se na Introdução, página 20.

Tamanho	*LL*	*LS*	*SS*
528pb	▬	▬	
484pb		▬	▬

Figura 9 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo *5HTTLPR* do gene do transportador da serotonina (*SLC6A4).*

b) Análise do VNTR STin2 do gene do transportador da Serotonina (SLC6A4)

A análise foi realizada em gel de agarose e os tamanhos dos fragmentos gerados foram de aproximadamente 250pb (9 repetições), 267pb (10 repetições) e 300 pb (12 repetições) e estão representados na Figura 10. Os detalhes sobre o gene e o polimorfismo encontram-se na Introdução, página 21.

Tamanho	*9-10*	*9-12*	*10-10*	*10-12*	*12-12*
300pb	▬	▬		▬	▬
267pb	▬		▬	▬	
250pb	▬	▬			

Figura 10 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo STin2 do gene do transportador da serotonina (*SLC6A4).*

c)*Análise do polimorfismo G861C (rs 6296) do gene do receptor da serotonina subtipo 1B (HTR1B)*

Após a PCR, o material amplificado foi digerido pela enzima de restrição *HincII* conforme indicações do fabricante. O produto digerido foi analisado em gel de agarose 2% corado com brometo de etídeo. O alelo G corresponde ao fragmento não digerido (548 pb) e o alelo C apresentou fragmentos de 310 pb e 142 bp. A Figura 11 representa os fragmentos gerados. Detalhes sobre o gene e o polimorfismo encontram-se na Introdução, página 21.

Tamanho	GG	GC	CC
548pb	▬	▬	
310pb		▬	▬
142pb		▬	▬

Figura 11 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo G861C do gene do receptor da serotonina subtipo 1B (HTR1B).

d) Análise do polimorfismo T102C (rs 6313) gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A)

O produto amplificado foi digerido pela enzima de restrição *MspI* conforme indicações do fabricante. Após digestão, o produto obtido foi analisado em gel de agarose 2% corado com brometo de etídeo.

O tamanho dos fragmentos gerados foi de 342 pb (alelo T) e de 216+156 pb (alelo C) e estão representados na Figura 12. Detalhes sobre este polimorfismo estão descritos na Introdução, página 22.

Tamanho	TT	TC	CC
342pb	▬	▬	
216pb		▬	▬
156pb		▬	▬

Figura 12 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo T102C do gene receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A).

e) Análise do polimorfismo C516T (rs 6305) gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A)

Após amplificação os produtos foram digeridos pela enzima de restrição *Sau96I* conforme indicações do fabricante. O produto amplificado foi analisado em gel de agarose 4% corado com brometo de etídeo. O tamanho dos fragmentos gerados foi de 195 pb (alelo T) e de 109+87pb (alelo C) (Figura 13). Os detalhes sobre este polimorfismos estão descritos na Introdução, página 26.

Tamanho	1-1	1-2	2-2
195pb	▬	▬	
109pb		▬	▬
87pb		▬	▬

Figura 13 - Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo C516T do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A).

f) Análise do VNTR DAT UTR, localizado no exon 15 do gene do transportador da dopamina (SLC6A3)

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 de acordo com o tamanho dos fragmentos obtidos que são correspondentes ao número de repetições: alelo 4 – 240pb (4 repetições), alelo 5 – 280pb (5 repetições), alelo 6 – 320pb (6 repetições), alelo 7 – 360pb (7 repetições), alelo 8 – 400pb (8 repetições), alelo 9 – 440pb (9 repetições), alelo 10 – 480pb (4 repetições), alelo 11 – 520pb (11 repetições). Estes fragmentos estão representados na Figura 14. Detalhes sobre este polimorfismo estão descritos na Introdução, página 28.

Tamanho	9-7	9-8	9-9	9-10	10-4	10-5	10-6	10-7	10-8	10-9	10-10	11-9	11-10
520pb (11)												—	—
480pb (10)				—	—	—	—	—	—	—	—		—
440pb (9)	—	—	—	—						—		—	
400pb (8)		—							—				
360pb (7)	—							—					
320pb (6)							—						
280pb (5)						—							
240pb (4)					—								

Figura 14: Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo DAT UTR localizado no exon 15 do gene SLC6A3.

g) Análise do polimorfismo Val-158-Met (rs4680) do gene que codifica a enzima Catecol-O-Metiltransferase (COMT)

Após a PCR, os produtos foram digeridos pela enzima de restrição *NlaIII,* conforme indicações do fabricante. O produto digerido foi analisado em gel de agarose 4% corado com brometo de etídeo. O tamanho dos fragmentos gerados foi de 136+81pb (H) e 96+81pb (L) e estão representados na Figura 15. Os detalhes sobre este polimorfismo estão descritos na Introdução, página 29.

Tamanho	HH	HL	LL
136pb	▬	▬	
96pb		▬	▬
81pb	▬	▬	▬

Figura 15: Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a enzima COMT.

h) Análise do polimorfismo 1287A/G (rs5569) do gene do transportador da noradrenalina

Após amplificação os produtos foram digeridos pela enzima de restrição *Sau 96I* conforme indicações do fabricante. Após digestão, o produto obtido foi analisado em gel de agarose 4% corado com brometo de etídeo. O tamanho dos fragmentos gerados foi de 113+76+31+21pb (alelo G) e 113+97+31pb (alelo A), porém, os fragmentos de 31 e 21pb não são visualizados no gel de agarose. Na Figura 16 estão

representados apenas os fragmentos visualizados no gel.

Tamanho	GG	AG	AA
113pb	▬	▬	▬
97pb		▬	▬
76pb	▬	▬	

Figura 16: Representação gráfica dos fragmentos do polimorfismo 1287A/G do gene do transportador da noradrenalina (SLC6A2).

Os polimorfismos Sert intron 2, Dat íntron 8 e Dat íntron 14 foram genotipados no Social, *Genetics and Developmental Psychiatry Centre,* localizado no *Institute of Psychiatry - King's College (Londres)* utilizando os protocolos descritos por McKenzie & Quinn (1999), Guindalini *et al*. (2006) and Greenwood & Kelsoe (2003), respectivamente.

Tabela 2: Condições para a reação em cadeia da polimerase.

Polimorfismo	Oligonucleotídeos	Desnaturação inicial	amplificação	Extensão final	Referência
5HTTLPR	F: 5' GGC GTT GCC GCT AAT GC 3' R: 5' GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC 3'	1 ciclo de 94°C por 5 minutos	40 ciclos de: 94°C por 30 segundos 60°C por 30 segundos 2°C por 1 minuto	1 ciclo de 72°C por 10 minutos	Heils *et al*., 1996
HTR1B (G861C)	F: 5' GAA ACA GAC GCC CAA CAG GAC 3' R: 5' G CCA GAA ACC GCG AAA GAA GAT 3'	1 ciclo de 54°C por 3 minutos	30 ciclos de: 95°C por 30 segundos 57°C por 30 segundos 72°C por 30 segundos	1 ciclo de 72°C por 7 minutos	Mundo *et. al.,* 2002
HTR2A (T102C)	F: 5' TCT GGT ACA AGT TCT GGC TT 3' R: 5' CTG CAG CTT TTT CTC TAG GG 3'	1 ciclo de 94°C por 3 minutos	35 ciclos de: 94°C por 3 minutos 60°C por 45 segundos 72°C por 90 segundos	1 ciclo de 72°C por 10 minutos	Warren *et al.,* 1993
HTR2A (C516T)	F: 5' GTA TGG GTA CCG GTG GTG GCC TCT 3' R: 5' GTC CAA ACA GCA ATG ATT TTC A 3'	1 ciclo de 90°C por 3 minutos	30 ciclos de: 90°C por 45 segundos 59°C por 45 segundos 2°C por 1 minuto	1 ciclo de 72°C por 10 minutos	Arranz *et al*. 1995
DAT UTR	F: 5' TGG CAC GCA CCT GAG AG 3' R: 5' GGC ATT GGA GGA TGG GG 3'	1 ciclo de 95°C por 3 minutos	35 ciclos de: 95°C por 30 segundos 58°C por 30 segundos 72°C por 30 segundos	1 ciclo de 72°C por 7 minutos	Vandenbergh *et al.,* 1992
COMT (Val158Met)	F: 5' TCG TGG ACG CCG TGA TTC AGG 3' R: 5' AGG TCT GAC AAC GGG TCA GGC 3'	1 ciclo de 95°C por 3 minutos	30 ciclos de: 95°C por 30 segundos 55°C por 30 segundos 72°C por 1 minuto	1 ciclo de 72°C por 10 minutos	Daniels *et al*., 1996
NET (1287A/G)	F: 5' TCC AGG GAG ACC CTA ATT CC 3' R: 5' TTG ACT TTA TTG AAA TGC GGC 3'	1 ciclo de 95°C por 3 minutos	30 ciclos de: 95°C por 30 segundos 57°C por 30 segundos 72°C por 30 segundos	1 ciclo de 72°C por 7 minutos	Jönsson *et al.*, 1998

4.5.3. Análise Estatística

4.5.3.1. Estudo de Genes candidatos

Foram calculadas as freqüências dos genótipos e alelos nos pacientes e controles, através do teste de qui-quadrado (χ^2), utilizando-se o programa SPSS (v. 13.0). Este teste foi utilizado para verificar se a freqüência dos genótipos e dos alelos, observados em uma amostra (pacientes e controles) se desviaram significativamente ou não da freqüência esperada (teste de homogeneidade). Nos casos em que existiam valores esperados e/ou observados menores que 5, foi utilizada a correção de continuidade (Yates). Para os polimorfismos com mais de dois alelos foi utilizado o programa Clump (Versão 1.9) (Sham PC & Curtis , 1995).

O teste de qui-quadrado também foi aplicado nas análises para gênero, presença de tiques e/ou ST e idade de início dos SOC (precoce ou tardio).

Foi realizada também uma análise de haplótipo para os polimorfismos dos gense SLC6A4 (5HTTLPR e Sert intron 2), HTR2A (T102C e C516T) SLC6A3 (DAT UTR, DAT intron 8). O programa utilizado foi o Unphased/Cocaphase (Dudbridge, 2003).

A análise para o Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi realizada através do programa HWE (Ott, 1988).

4.5.3.2. Estudo de Farmacogenética

Neste estudo foram verificadas as freqüências genotípicas e alélicas dos polimorfismos estudados, entre pacientes respondedores e não-respondedores ao tratamento com clomipramina, através do teste de qui-quadrado (χ^2), utilizando-se os programas SPSS v. 13.0 e Clump (Versão 1.9) (Sham PC & Curtis , 1995).

A análise para o Equilíbrio de Hardy-Weinberg também foi realizada através do programa HWE (Ott, 1988).

5. RESULTADOS

5.1. Estudo de Genes candidatos para o TOC

5.1.1. Caracterização da amostra de Pacientes

O diagnóstico de TOC de todos os pacientes que participaram deste estudo foi realizado utilizando-se os critérios do DSM-IV, e foi realizado por um psiquiatra do PROTOC ou pelo Dr. José Carlos Ramos Castillo.

a) Características Sócio-demográficas

A tabela 3 apresenta um resumo dos dados sócio-demográficos da amostra de pacientes em relação ao sexo. Dos 215 pacientes com diagnóstico de TOC, 62,8% (n=135) eram do sexo masculino com idade média de 27 anos (DP±13,11). Com relação à etnia, 93% (n=200) eram brancos, e 7% (n=15), de outras etnias.

Quanto à escolaridade, obtivemos os dados de 198 pacientes. A maioria dos pacientes apresentava o 2º grau ou mais de escolaridade (65,2%).

b) Idade de Início dos sintomas de obsessivo-compulsivos (SOC)

Com relação à idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos, foram obtidos dados de 166 pacientes, e variaram de 3 a 60 anos, com uma média de 9 anos (DP±5,94) para os homens e 12 anos (DP±7,97) para as mulheres.

Neste estudo a idade de início dos sintomas foi definida como a idade que o paciente ou um membro da família referiram como sendo o início dos sintomas do obsessivo-compulsivos. Até o momento, não há, na literatura, um critério estabelecido para se definir o limite para a idade de início dos sintomas do TOC. O limite de idade utilizado para os pacientes com início precoce foi de 10 anos (≤ 10 anos) e 17 anos (≥17 anos) para os pacientes com início tardio, de acordo com os critérios usados por Rosário-Campos *et al.* (2001). Na nossa amostra, 58,4% (n=97) dos pacientes apresentaram o início dos sintomas até os 10 anos de idade, sendo classificados como pacientes com idade de início precoce (Tabela 4).

c) Presença de comorbidade com transtorno de tiques

Quanto à presença ou não de comorbidade com transtornos de tiques (tiques motores ou vocais ou ST), foram analisados um total de 172 pacientes, sendo que 51,9% (n=89) apresentavam comorbidade com transtornos de tiques (Tabela 5).

Tabela 3: Dados sócio-demográficos do grupo paciente.

Variáveis	Total	Percentagem (%)
Faixa etária		
4-10	11	5,1
11-20	64	29,9
21-30	62	28,8
31-40	43	20,0
>41	35	16,2
Sexo		
Masculino	135	62,8
Feminino	80	37,2
Etnia		
Brancos	200	93,0
Negros	2	0,9
Amarelos	4	1,9
Pardos	9	4,2
Escolaridade		
Até o 1º grau completo	69	34,8
2º grau incompleto ou completo	55	27,8
3º grau incompleto ou mais	74	37,4

Tabela 4 – Idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos.

Idade de início dos SOC	Total	Percentagem (%)
Precoce (≤ 10anos)	97	58,4
Tardio (≥ 17 anos)	29	17,5
Intermediário (11 a 16 anos)	40	24,1
Total	166	100

SOC* = sintomas obsessivo-compulsivos.

Tabela 5 – Comorbidade com transtornos de tiques.

Comorbidade com transtorno de tiques	Total	Percentagem (%)
Presença	89	51,7
Ausência	83	48,3
Total	172	100

ST* = Síndrome de Tourette

5.1.2. Caracterização da amostra de Controles

a) Características Sócio-demográficas

A maioria dos controles é do sexo masculino (68,0%, n=593), com idade média de 32 anos (DP±9,92). As mulheres representaram 32% da amostra total de controles, e apresentaram idade média de 31 anos (DP±10,53). Com relação à etnia, os brancos corresponderam a 49,8% do total da amostra, 41,0% eram pardos, 8,0% negros e 1,2% de amarelos. Em relação à escolaridade, 43,9% (259 homens e 123 mulheres) tinham no mínimo o segundo grau completo, e 18,4% (80 homens e 72 mulheres) (Tabela 6).

Tabela 6 – Dados sócio-demográficos do grupo controle.

Variáveis	Total	Percentagem (%)
Faixa etária		
4-10	11	5,1
11-20	64	29,9
21-30	62	28,8
31-40	43	20,0
>41	35	16,2
Sexo		
Masculino	593	68,0
Feminino	279	32,0
Etnia		
Brancos	434	49,8
Negros	70	8,0
Amarelos	10	1,2
Pardos	358	41,0
Escolaridade		
Até o 1º grau completo	337	38,5
2º grau incompleto ou completo	382	43,8
3º grau incompleto ou mais	152	17,4
Ignorados	1	0,1

5.1.3. Análise Genético-Molecular

Neste estudo os polimorfismos estudados foram analisados, primeiramente, comparando-se o grupo de pacientes com o grupo de controles. As demais análises realizadas foram em relação ao gênero, presenças de comorbidade com transtorno de tiques (Sim X Não), e idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos (Precoce X Tardio)

5.1.3.1. Gene do Transportador da Serotonina (*SLC6A4*)

a) Análise do polimorfismo 5-HTTLPR

A análise deste polimorfismo do gene *SLC6A4* foi realizada em 156 pacientes com TOC e 838 controles. Dos pacientes analisados, 35,9% (n=56) eram homozigotos para o alelo L, 47,4% (n=74) heterozigotos e 16,7% (n=26) homozigotos para o alelo S. Nos controles, 36,3% (n=304) eram homozigotos para o alelo L, 44,2% (n=370) heterozigotos e 19,5% (n=165) homozigotos para o alelo S.

Um resumo das freqüências genotípicas e alélicas observadas nos pacientes e controles para este polimorfismo é apresentado na Tabela 7.

Não foi observada uma associação deste polimorfismo com o TOC. Também não foi observada diferença estatisticamente significante para genótipos e alelos nas demais análises (Anexo C – Tabela C1).

Tabela 7 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *5HTTLPR* nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
LL	56 (35,9%)	304 (36,3%)			
LS	74 (47,4%)	370 (44,2%)	0,903	2	0,637
SS	26 (16,7%)	164 (19,5%)			
Total	156 (100%)	838 (100%)			
Alelos					
L	186 (59,6%)	978 (58,4%)			
S	126 (40,4%)	698 (41,6%)	0,173	1	0,678
Total	312 (100%)	1676 (100%)			

b) Análise do VNTR STin2

A análise deste polimorfismo do gene *SLC6A4* foi realizada em 198 pacientes e 783 controles.

Dos pacientes analisados, a maioria era heterozigoto para os alelos 10 e 12 (44,5%, n=88) seguido dos homozigotos para o alelo 12 (40,9% n=81), diferentemente dos controles, onde a maioria era homozigoto para o alelo (46,1%, n=361). O genótipo 9-10 não foi encontrado no grupo de pacientes.

Tanto no grupo de pacientes quanto no de controles, o alelo mais freqüente foi o 12. genótipo 9-10 foi encontrado em 0,3% (n=2) dos controles, e não foi encontrado entre o grupo de pacientes.

Não houve diferença estatisticamente significante para as proporções dos genótipos e alelos quando comparamos os grupos de pacientes e controles.

As análises para presença de comorbidade com transtornos de tiques mostraram resultados estatisticamente significantes para genótipos e alelos (genótipos: χ^2=12,156, 2 df, *P*=0,007; alelos χ^2=8,343, 1 df, *P*=0,015).

A Tabela 8 apresenta os resultados para pacientes e controles, e na Tabela 9 estão representados os resultados para a presença de comorbidade com transtorno de tiques. Os demais resultados estão no Anexo C – Tabela C2.

Tabela 8 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *STin2* nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df***	***P***
Genótipos					
9 10	-	2 (0,3%)			
9 12	4 (2,0%)	5 (0,6%)			
10 10	25 (12,6%)	88 (11,2%)	5,274	4	0,261
10 12	88 (44,5%)	327 (41,8%)			
12 12	81 (40,9%)	361 (46,1%)			
Total	198 (100%)	783 (100%)			
Alelos					
9	4 (1,0%)	7 (0,5%)			
10	138 (34,8%)	505 (32,2%)	2,914	2	0,233
12	254 (64,2%)	1054 (67,3%)			
Total	396 (100%)	1566 (100%)			

Tabela 9 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *STin2* para presença de comorbidade com transtornos de tiques.

	Comorbidade com transtornos de tiques*		χ^2	***df.***	***P***
	Sim	**Não**			
Genótipos					
9 12	2 (2,5%)	2 (2,6%)			
10 10	9 (11,2%)	12 (15,4%)	12,156	3	0,007
10 12	26 (32,5%)	43 (55,1%)			
12 12	43 (53,8%)	21 (26,9%)			
Total	80 (100%)	78 (100%)			
Alelos					
9	2 (1,2%)	2 (1,3%)			
10	44 (27,5%)	67 (42,9%)	8,343	2	0,015
12	114 (71,2%)	87 (55,8%)			
Total	160 (100%)	156 (100%)			

ST* = Síndrome de Tourette

5.1.3.2. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 1B (HTR1B)

A análise do polimorfismo G861C do gene HTR1B foi realizada em 214 pacientes e 325 controles.

Dentre os pacientes, 60,3% (n=129) eram homozigotos para o alelo G. Nos controles, a maioria também era homozigoto para o alelo G (56,0%, n=182).

As análises realizadas comparando-se pacientes e controles não mostraram resultado estatisticamente significante, assim como as análises realizadas para gênero, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

A Tabela 10 apresenta os resultados para pacientes e controles, enquanto que os resultados das demais análises estão no Anexo C – Tabela C3.

Tabela 10 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *G861C* nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
GG	129 (60,3%)	182 (56,0%)			
GC	77 (36%)	123 (37,8%)	1,980	2	0,372
CC	8 (3,7%)	20 (6,2%)			
Total	214 (100%)	325 (100%)			
Alelos					
G	335 (78,3%)	487 (74,9%)			
C	93 (21,7%)	163 (25,1%)	1,563	1	0,211
Total	428 (100%)	650 (100%)			

5.1.3.3. Gene do Receptor da Serotonina subtipo 2A – HTR2A

a) Análise do polimorfismo T102C

A análise do polimorfismo silencioso T102C o gene HTR2A foi realizada em 160 pacientes e 316 controles.

Tanto no grupo de pacientes quanto no de controles, a maioria dos indivíduos era heterozigoto para os alelos T e C (56,3% e 54,4%, respectivamente). O alelo mais freqüente foi o C em ambos os grupos (Tabela 11).

As demais análises realizadas para este polimorfismo, foram: em relação ao gênero, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC (Anexo C – Tabela C4).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significante para este polimorfismo nas análises realizadas em nossa amostra.

Tabela 11 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *T102C* nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
TT	28 (17,5%)	54 (17,1%)			
TC	90 (56,2%)	172 (54,4%)	0,265	2	0,876
CC	42 (26,3%)	90 (28,5%)			
Total	160 (100%)	316 (100%)			
Alelos					
T	146 (45,6%)	280 (44,3%)			
C	174 (54,4%)	352 (55,7%)	0,150	1	0,698
Total	320 (100%)	632 (100%)			

b) Análise do polimorfismo C516T

A análise do polimorfismo silencioso C516T do gene HTR2A foi realizada 161 pacientes e 318 controles.

Entre os pacientes analisados, 79,5% (n=128) era homozigoto para o alelo T. Nos controles, também houve uma maior freqüência de indivíduos homozigotos para o alelo T (88,1%, n= 280).

O genótipo 1-1 não foi observado entre os pacientes e controles do sexo masculino e nem nas análises para idade de início precoce.

As análises para este polimorfismo mostraram diferença estatisticamente significante para os genótipos e alelos, entre controles e pacientes (genótipos: χ^2=6,104, 2 df, *P*=0,047; alelos: χ^2=4,88, 1 df, *P*=0,02). Nas análises para pacientes e controles do sexo masculino, também foi encontrado um resultado positivo (genótipos: χ^2=7,015, 2 df, *P*=0,008; alelos: χ^2=6,42, 1 df, *P*=0,011) (Tabelas 12 e 13).

Os dados das demais análises estão descritas no Anexo C – Tabela C5.

Tabela 12 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo *C516T* do gene HTR2A nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
C - C	1 (0,6%)	2 (0,6%)			
C – T	32 (19,9%)	36 (11,3%)	6,104	2	0,047
T - T	128 (79,5%)	280 (88,1%)			
Total	161 (100%)	318 (100%)			
Alelos					
C	34 (10,6%)	40 (63,0%)			
T	288 (89,54%)	596 (93,7%)	4,88	1	0,02
Total	322 (100%)	636 (100%)			

Tabela 13 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *C516T* do gene HTR2A para pacientes e controles do sexo masculino.

	Sexo Masculino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
C-T	21 (23,6%)	16 (10,7%)			
T - T	68 (76,4%)	133 (89,3%)	7,015	1	0,008
Total	89 (100%)	149 (100%)			
Alelos					
C	21 (11,8%)	16 (5,4%)			
T	157 (88,2%)	282 (94,6%)	6,424	1	0,011
Total	178 (100%)	298 (100%)			

5.1.3.4. Gene do Transportador da Dopamina (*SLC6A3*)

a) Análise do VNTR do exon 15 (DAT UTR)

A análise do VNTR DAT UTR do gene *SLC6A3* foi realizada em 207 pacientes e 691 controles.

Nos pacientes e nos controles, os genótipos mais encontrados foram o 9/9 9/10 e 10/10 (pacientes: 10,1%, 43,5% e 43,5%; controles: 7,7%, 34,7% e 53,0%). Os alelos 4, 5, 6, 7 e 8 tiveram uma freqüência menor que 2% nos dois grupos estudados.

A Tabela 14 apresenta os dados obtidos para pacientes e controles. Os demais resultados encontram-se no Anexo C – Tabela C6.

Nas análises realizadas para este polimorfismo não foram observadas diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 14 – Freqüência dos genótipos e alelos para o DAT UTR nos pacientes e controles.

	Pacientes	Controles	χ^2	*df*	*P*
Genótipos					
9-7	-	2 (0,3%)			
9-8	-	5 (0,7%)			
9-9	21 (10,1%)	53 (7,7%)			
10-4	-	2 (0,3%)			
10-5	-	1 (0,1%)			
10-6	-	2 (0,3%)	11,528	11	0,400
10-7	1 (0,5%)	3 (0,4%)			
10-8	1 (0,5%)	6 (0,9%)			
10-9	90 (43,5%)	240 (34,7%)			
10-10	90 (43,5%)	366 (53,0%)			
11-9	1 (0,5%)	4 (0,6%)			
11-10	3 (1,4%)	7 (1,0%)			
Total	207 (100%)	691 (100%)			
Alelos					
4	-	2 (0,2%)			
5	-	1 (0,1%)			
6	-	2 (0,2%)			
7	1 (0,2%)	5 (0,3%)	9,166	7	0,214
8	1 (0,2%)	11 (0,8%)			
9	133 (32,1%)	357 (25,8%)			
10	275 (66,5%)	993 (71,9%)			
11	4 (1,0%)	32 (2,3%)			
Total	414 (100%)	1382 (100%)			

b) Análise do VNTR localizado no íntron 8 (DAT Íntron 8)

A análise do VNTR localizado no íntron 8 (DAT Íntron 8) do gene SLC6A3 foi realizada em 208 pacientes e 865 controles.

Entre os pacientes, foi encontrada uma maior freqüência do genótipo 2-3 (47,6%), seguido do genótipo 3-3 (45,7%) e do genótipo 2-2 (6,7%). Neste grupo, os alelos genótipos 1-3, 2-5, 3-4 e 3-5, não foram observados, e o alelo mais freqüente foi o 3. Nos controles, foi encontrado resultado semelhante: 2-3 (47,3%), 3-3

(41,5%) e 2-2 (8,9%). Neste grupo, demais genótipos tiveram freqüência menor que 1%.

Nas análises para este polimorfismo não foi observado diferença estatisticamente significante para genótipos e alelos nas análises realizadas para este polimorfismo (Tabelas 15 e Anexo C - Tabela C7).

Tabela 15 – Freqüência dos genótipos e alelos para o DAT Íntron 8 do gene transportador da dopamina (*SLC6A3*) nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
1-3	-	5 (0,6%)			
2-2	14 (6,7%)	77 (8,9%)			
2-3	99 (47,6%)	409 (47,3%)			
2-5	-	3 (0,3%)	6,434	6	0,376
3-3	95 (45,7%)	359 (41,5%)			
3-4	-	1 (0,1%)			
3-5	-	11 (1,3%)			
Total	208 (100%)	865 (100%)			
Alelos					
1	-	5 (0,3%)			
2	127 (30,5%)	566 (32,7%)			
3	289 (69,5%)	1144 (66,1%)	5,868	4	0,209
4	-	1 (0,1%)			
5	-	14 (0,8%)			
Total	416 (100%)	1730 (100%)			

c) Análise do polimorfismo localizado no íntron 14 (DAT Íntron 14)

A análise do polimorfismo localizado no íntron 14 (DAT Íntron 14) do gene *SLC6A3* foi realizada em 209 pacientes e 828 controles.

No grupo de pacientes, a grande maioria era homozigoto para o alelo s (81,3%), assim como nos controles (73,4%). O alelo mais freqüente nos dois grupos

foi o alelo s (90,4% e 85,1% para paciente e controles respectivamente).

Foram observadas diferenças estatisticamente significante para genótipos e alelos nas análises realizadas para este VNTR entre controles e pacientes (genótipos: X^2=6,844, 2 df, *P*= 0,033; alelos: X^2=8,000, 1 df, *P*= 0,005). Quando se comparou pacientes e controles do sexo masculino houve uma diferença estatisticamente significante para os alelos (X^2=5,194, 1 df, *P*= 0,023) (Tabelas 16 e 17). Nas demais análises, não foram obtidos resultados positivos (Anexo C – Tabela C8).

Tabela 16 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo DAT íntron 14 do gene transportador da dopamina (*SLC6A3*) nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
ll	1 (0,5%)	27 (3,3%)			
sl	38 (18,2%)	193 (23,3%)	6,844	2	0,033
ss	170 (81,3%)	608 (73,4%)			
Total	209 (100%)	828 (100%)			
Alelos					
l	40 (9,6%)	247 (14,9%)			
s	378 (90,4%)	1409 (85,1%)	8,000	1	0,005
Total	418 (100%)	1656 (100%)			

Tabela 17 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo do DAT íntron 14 para pacientes e controles do sexo masculino.

	Sexo Masculino		χ^2	***df.***	***P***
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
ll	-	17 (3,0%)			
sl	24 (18,3%)	129 (23,0%)	4,386	2	0,112
ss	107 (81,7%)	416 (74,0%)			
Total	131 (100%)	562 (100%)			
Alelos					
l	24 (9,2%)	163 (14,5%)			
s	238 (90,8%)	961 (85,5%)	5,194	1	0,023
Total	262 (100%)	1124 (100%)			

5.1.3.5. Gene que codifica a enzima COMT

A análise do polimorfismo *Val-158-Met* do gene que codifica a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), foi realizada em 213 pacientes e 659 controles.

Nos dois grupos analisados (pacientes e controles) foi encontrada uma freqüência maior de heterozigotos para os alelos H (Val158) e L (Met158), seguidos dos homozigotos para o alelo H (Tabela 18).

Não houve associação deste polimorfismo com o TOC, porém, diferenças estatisticamente significante para alelos foram observadas quando se comparou controles e pacientes do sexo feminino (genótipos: χ^2=6,369, 2 df, *P*= 0,041; alelos: χ^2=4,913, 1 df, *P*= 0,027) (Tabela 19).

Para as demais análises os resultados foram negativos (Anexo C – Tabela C9).

Tabela 18 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a COMT nos pacientes e controles.

	Pacientes	**Controles**	χ^2	***df.***	***P***
Genótipos					
HH	80 (37,6%)	233 (35,4%)			
HL	110 (51,6%)	326 (49,4%)	2,555	2	0,279
LL	23 (10,8%)	100 (15,2%)			
Total	213 (100%)	659 (100%)			
Alelos					
H	270 (63,4%)	792 (60,1%)			
L	156 (36,6%)	526 (39,9%)	1,463	1	0,226
Total	426 (100%)	1318 (100%)			

Tabela 19 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a COMT para pacientes e controles do sexo feminino.

	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
HH	36 (45,0%)	81 36,5%)			
HL	39 (48,8%)	102 (45,9%)	6,369	2	0,041
LL	5 (6,2%)	39 (17,6%)			
Total	80 (100%)	222 (100%)			
Alelos					
H	111 (69,4%)	264 (59,6%)	4,912	1	0,027
L	49 (30,6%)	180 (40,5%)			
Total	160 (100%)	444 (100%)			

5.1.3.6. Gene do Transportador da Noradrenalina (*SLC6A2*)

A análise do polimorfismo *1287A/G* do gene do transportador da noradrenalina (SLC6A2, NET1), foi realizada em 212 pacientes e 317 controles.

Nos dois grupos analisados foram encontradas uma freqüência maior de homozigotos para o alelo G (pacientes: 74,5% e controles: 72,9%).

Para este polimorfismo, não foram observadas diferenças estatisticamente significante para genótipos e alelos nas análises realizadas. Os dados para pacientes e controles podem ser observados na Tabela 20, e os dados das demais análises estão no Anexo C – Tabela C10.

Tabela 20 – Freqüência dos genótipos e alelos para o polimorfismo 1287A/G do gene transportador da noradrenalina (*SLC6A2)* nos pacientes e controles.

	Pacientes	Controles	χ^2	*P*
Genótipos				
GG	118 (55,7%)	169 (53,3%)		
AG	80 (37,7%)	124 (39,1%)	0,357	0,836
AA	14 (6,6%)	24 (7,2%)		
Total	212 (100%)	317 (100%)		
Alelos				
G	316 (74,5%)	462 (72,9%)		
A	108 (25,5%)	172 (27,1%)	1,463	0,226
Total	424 (100%)	634 (100%)		

As amostras de pacientes e controles estavam em Equilíbrio de Hardy-Weiberg, com exceção dos controles para os polimorfismos 5HTTLPR e Dat íntron 14 que estavam em desequilíbrio (Tabela 21).

Tabela 21 – Resultado da análise de Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) nos pacientes e controles para os polimorfismos investigados.

Polimorfismo	Resultados de HWE	
	Pacientes	Controles
5HTTLPR	χ^2=0,034, 2 df, *P*=0,853	χ^2=7,273, 2 df, *P*=0,007
STin2	χ^2=2,260, 3 df, *P*=0,520	χ^2=1,914, 3 df, *P*=0,754
HTR1B (G861C)	χ^2=0,715, 1 df, *P*=0,338	χ^2=0,017, 1 df, *P*=0,897
HTR2A (T102C)	χ^2=2,859, 1 df, *P*=0,091	χ^2=3,347, 1 df, *P*=0,067
HTR2A (C516T)	χ^2=0,440, 1 df, *P*=0,507	χ^2=0,499, 1 df, *P*=0,480
DAT UTR	χ^2=1,190, 10 df, *P*=0,099	χ^2=7,706, 28 df, *P*=0,999
DAT íntron 8	χ^2=3,100, 1 df, *P*=0,078	χ^2=7,706, 10 df, *P*=0,372
DAT íntron 14	χ^2=0,534, 1 df, *P*=0,465	χ^2=5,520, 1 df, *P*=0,018
COMT (Val-158-Met)	χ^2=2,697, 1 df, *P*=0,101	χ^2=0,649, 1 df, *P*=0,420
NET1 (1287A/G)	χ^2=0,008, 1 df, *P*=0,929	χ^2=0,036, 1 df, *P*=0,849

5.2. Estudo de Farmacogenética

5.2.1. Caracterização da amostra

a) Características Sócio-demográficas

Os pacientes participantes deste estudo correspondem a uma sub-amostra dos pacientes (n=41) do estudo de genes candidatos. As maiorias dos pacientes eram do sexo do sexo masculino (56,1%, n=23), com idade média de 31 anos (DP±9,64). As mulheres representaram 43,9% da amostra total, e apresentaram idade média de 31 anos (DP±7,47). Com relação à etnia, os brancos corresponderam a 90,2% do total da amostra, 7,3% eram pardos e 2,4% eram amarelos. Em relação à escolaridade, 14,6% tinham até o primeiro grau completo e 51,2% tinham no mínimo o segundo grau completo (Tabela 22).

Os pacientes foram separados de acordo com a porcentagem de redução dos sintomas na escala *YBOCS*, após 14 semanas de tratamento com clomipramina, sendo considerados respondedores os pacientes com 40% ou mais de redução dos sintomas e não-respondedores, os pacientes com uma redução menor que 40% (Tabela 23)

Tabela 22 – Dados demográficos dos pacientes com TOC para o estudo de farmacogenética.

Variáveis	Total	Percentagem (%)
Faixa etária		
20-30	22	53,7
31-40	13	31,7
>41	6	14,6
Sexo		
Masculino	23	56,1
Feminino	18	43,9
Etnia		
Brancos	37	9,2
Amarelos	1	2,4
Pardos	3	7,3
Escolaridade		
Até o 1º grau completo	6	14,6
2º grau incompleto ou completo	14	34,2
3º grau incompleto ou mais	21	51,2

Tabela 23 – Classificação dos pacientes com relação à porcentagem de redução dos sintomas na YBOCS.

Classificação	Total	Percentagem (%)
Respondedores (≥ 40%)	27	65,8
Não-respondedores (< 40%)	14	34,2
Total	41	100

5.2.2. Análise Genético-Molecular para o Estudo de Farmacogenética

Foram investigados, neste estudo, os mesmos polimorfismos do estudo de genes candidatos. As análises foram realizadas comparando-se os pacientes que responderam (respondedores, n=27) com os pacientes que não responderam (não-respondedores, n=14) ao tratamento com clomipramina.

Na análise realizada para o polimorfismo *5HTTLPR* do gene *SLC6A4*, 59,3% (n=16) dos respondedores e 42,9% (n=6) dos não-respondedores eram heterozigotos para os alelos L e S. O alelo mais encontrado nos respondedores foi o L, enquanto que no grupo dos não-respondedores foi o alelo S.

Para o VNTR STin 2 do gene SLC6A4, no grupo dos respondedores não foi encontrado o genótipo 9/12, e a maioria era homozigoto para o alelo 12 (44,5%). Entre os não-respondedores, 50% era heterozigoto para os alelos 10 e 12.

Na análise para o polimorfismo G861C do gene HTR1B foi encontrada uma maior freqüência do genótipo GG no grupo dos respondedores (59,3%), enquanto que 50% dos não-respondedores era heterozigoto para os alelos G e C.

Não foi encontrado nenhum paciente no grupo dos respondedores, homozigoto para o alelo T na análise realizada para o polimorfismo T102C do gene HTR2A. Entre esse grupo de pacientes, a maior freqüência foi de homozigotos para o alelo C (55,6%). No grupo dos não-respondedores, a maioria era heterozigoto para os alelos T e C (50%).

Também não foi encontrado entre respondedores, pacientes homozigotos para o alelo 1, na análise do polimorfismo C516T do gene HTR2A. A maioria dos respondedores era homozigoto para o alelo 2, enquanto que nos não-respondedores, a freqüência de heterozigotos para os alelos 1 e 2 foi maior (57,1%).

Na análise realizada para o DAT UTR, os alelos 3, 4, 5, 6 e 7 não foram observados entre respondedores e não-respondedores. Nestes dois grupos, a maioria dos pacientes era heterozigoto para os alelos 9 e 10.

A análise para o DAT Íntron 8, mostrou uma maior freqüência de pacientes heterozigoto para os alelos 2 e 3 nos dois grupos estudados. Os alelos 1, 4 e 5 não

foram encontrados neste grupo de pacientes. Na análise para o polimorfismo DAT Íntron 14 a maioria dos pacientes dos grupos estudados era homozigoto para o alelo S. No grupo dos não respondedores não foi encontrado nenhum paciente homozigoto para o alelo L.

Na análise para o polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a enzima catecol-o-metiltransferase (COMT), observou-se que 59,3% dos respondedores eram heterozigoto para os alelos H e L, enquanto que entre os não-respondedores, observou-se uma maior freqüência (50%) de homozigotos para o alelo H.

Com relação ao polimorfismo 1287A/G do gene do transportador da noradrenalina (SLC6A2), a maioria dos respondedores era heterozigoto para os alelos A e G (48,2%), diferentemente dos não-respondedores, onde a maioria era homozigoto para o alelo G (57,2%). Nos dois grupos o alelo G foi o mais freqüente.

Não foi encontrado nenhum resultado estatisticamente significante para os polimorfismos estudados neste grupo de pacientes, e os resultados podem ser observados no anexo D – Tabela 1D.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo investigamos genes dos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradernérgico como candidatos a um possivel envolvimento na fisiopatologia do TOC (genes candidatos) através da observação da distribuição de suas variantes gênicas em grupos de pacientes com TOC e controles. Além disso, investigamos em uma sub-amostra se os mesmos alelos investigados poderiam contribuir na resposta terapêutica ao tratamento com clomipramina. Para tanto, dividimos o estudo em duas partes: Estudo de genes candidatos e Estudo de farmacogenética. A discussão também seguirá de acordo com esse formato.

6.1. Estudo de Genes Candidatos

Baseando-se nos estudos de genética molecular realizados para o TOC e apresentados na Introdução deste trabalho, foram estudados os seguintes polimorfismos: 5HTTLPR e STin2 do gene do transportador da serotonina (SLC6A4); G861C do gene do receptor da serotonina subtipo 1B (HTR1B); T102C e C516T do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A); DAT UTR, DAT íntron 8 e DAT íntron 14 do gene do transportador da dopamina (SLC6A3); Val-158-Met do gene que codifica a enzima catecol-o-metiltransferase (COMT) e por fim, o polimorfismo 1287A/G do gene do transportador da noradrenalina (SLC6A2) Posteriormente, os resultados das análises apresentaram diferenças estatisticamente

significantes entres os grupo, para os polimorfismos STin2 do gene SLC6A4, C516T do gene HTR2A, DAT íntron 14 do gene SLC6A3 e Val-158-Met do gene que codifica a enzima catecol-o-metiltransferase (COMT). Passaremos então, a comentar os nossos resultados de acordo com cada gene candidato.

O gene que codifica o transportador da serotonina é um dos mais investigados em transtornos psiquiátricos, em especial o polimorfismo localizado na região promotora de gene (5-HTTLPR). Em nosso estudo não encontramos diferenças entre as variantes ¨*S*¨ e ¨*L*¨ do 5-HTTPR entre os grupos de pacientes e controles. Na literatura McDougle *et al.* (1998) e Bengel *et al*. (1999) encontraram associação deste polimorfismo com o TOC, além disso, McDougle *et al.* (1998) também encontrou um desequilíbrio de ligação entre o alelo *L* e o TOC.

O polimorfismo Stin2 do gene do transportador da serotonina também tem sido estudado em vários transtornos psiquiátricos (Lopez de Lara *et al.,* 2005; Coutinho *et al.,* 2004; Bellivier *et al*., 2002; Ohara *et al.*, 1999) com resultados positivos. Para o TOC Ohara *et al.* (1999) e mais recentemente, Baca-Garcia *et al.* (2007), encontraram uma freqüência significativa do alelo 12 nos pacientes com TOC.

Na nossa amostra, não houve associação deste polimorfismo com o TOC, e uma das hipóteses seria a heterogeneidade étnica da nossa amostra, uma vez que nos dois estudos citados, foram utilizadas amostras etnicamente homogêneas, Japoneses (Ohara *et al.,* 1999) e Espanhóis caucasianos (Baca-Garcia *et al.* 2007). Por outro lado, quando comparamos pacientes com e sem comorbidade com transtornos de tiques, observamos uma diferença estatisticamente significante (genótipos: χ^2= 12,156, 3df, *P*=0,007; alelos: χ^2= 8,343, 2df, *P*=0,015). O TOC associado a tiques

representa um subtipo de TOC no qual uma disfunção nos sistemas serotoninérgico e/ou dopaminérgico poderia ser um fator para o desenvolvimento dos sintomas obsessivo-compulsivos. Estes pacientes apresentam características genéticas, clínicas e de resposta ao tratamento específico, que poderiam estar contribuindo para esta associação.

Para este polimorfismo e o 5-HTTLPR foi realizada análise de haplótipo, porém os resultados foram negativos (*P*= 0,264, global significance: 0396, SE: 0,048). Mais recentemente, tem-se observado que a variante 5-HTTLPR parece ser mais complexa do que se acreditava inicialmente. Outras variantes têm sido encontradas dentro do 5-HTTLPR com conseqüências funcionais (por exemplo, um SNP A/G, Wigg *et al*., 2006). Entretanto, a amostra não se encontra em equilíbrio de Hardy-Weinberg podendo ser o atual resultado, um falso-negativo e explicado pela existência de outras variantes dentro dessa variante "clássica" do 5-HTTLPR.

Um outro resultado interessante com relação ao polimorfismo 5HTTLPR foi de não terem sido observados, em nossa amostra, os alelos com 18, 19 e 20 repetições, relatados por Kunugi *et al.* (1997a) e Lesch *et al.* (1997). Nakamura *et al.* (2000) também encontraram outras 10 variantes para este polimorfismo e comparou a freqüência destes raros alelos entre indivíduos Japoneses e Caucasianos, onde concluiu haver uma diferença significativa entre os dois grupos. Deste modo, a não observação destas raras variantes em nossa amostra pode ser explicada pelas diferenças étnicas encontradas nas amostras utilizadas nestes estudos.

Com relação ao polimorfismo C516T do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A), pode-se observar a associação com o TOC para o alelo 1 (T) (genótipos: χ^2= 6,104, *P*= 0,047, alelos: χ^2= 6,391 *P*= 0,012).

Com relação ao polimorfismo T102C do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A), os resultados foram negativos. Vários outros estudos também não encontraram associação com este polimorfismo (Nicolini *et al.,* 1996; Frisch *et al*., 2000; Hemmings *et al*., 2003 e 2004; Lochner *et al*. 2004).

Como foram investigados duas variantes, o T102C e o C516T, dentro do mesmo gene, o HTR2A, realizou-se também uma análise de haplótipo, obtendo-se uma diferença estatisticamente significante (*P*=0,021, global significance: 0,022, SE: 0,026). Estes resultados corroboram com os resultados obtidos por Meira-Lima *et al.* (2004), que realizou um estudo utilizando parte da amostra usada nesta dissertação. Nos nossos resultados também encontramos associação quando comparamos pacientes e controles do sexo masculino (genótipos χ^2= 7,015, *P*= 0,008; alelos: χ^2= 6,424, *P*= 0,011).

Quanto ao gene do transportador da dopamina (SLC6A3), os resultados obtidos nas análises do polimorfismo DAT íntron 14 revelaram também diferenças estatisticamente significantes quando comparamos pacientes e controles (genótipos: χ^2= 6,844, *P*= 0,033; alelos: χ^2= 8,000, *P*= 0,005), assim como nas análises para pacientes e controles do sexo masculino (genótipos: χ^2= 4,386, *P*= 0,112; alelos: χ^2= 5,194, *P*= 0,023).

As análises para os polimorfismos DAT UTR e DAT íntron 8 do gene SLC6A3 não evidenciaram qualquer associação, alélica ou genotípica, com o TOC. O DAT íntron 8 tem sido pouco estudado. Guindalini *et al*. (2006) encontraram uma associação entre este polimorfismo e a dependência a cocaína, e mais recentemente, Asherson *et al*. (2007) também encontraram associação numa amostra de pacientes com TDAH. Para o TOC, até o momento, o presente estudo parecer ser o primeiro a

investigar este polimorfismo, porém nossos resultados foram negativos. Quanto ao DAT UTR, vários grupos têm estudado este polimorfismo no TOC, mas até o momento com resultados negativos (Billett *et al.,* 1998, Frisch *et al*., 2000; Hemmings *et al.,* 2003 e 2004; Lochner *et al*., 2004). Entretanto, com a análise de haplótipo envolvendo esses três polimorfismos do gene SLC6A3 (DAT UTR, DAT íntron 8 e DAT íntron 14), observou-se uma diferença estatisticamente significante ao nível de *P*=0,003, global significance: 0,019, SE: 0,014. Não há, na literatura, outro estudo de análise de haplótipo utilizando estes três polimorfismos para o TOC.

O gene que codifica a enzima catecol-O-metil transferase é um outro gene candidato muito estudado por diferentes grupos ao redor do mundo, sendo o polimorfismo Val-158-Met o mais estudado. Apesar de alguns resultados positivos iniciais, a grande maioria tem sido negativo nos estudos com o TOC (Karayorgou *et al*. 1997 e 1999; Schindler *et al.,* 2000; Alsobrook *et al*. 2002; Erdal *et al.*, 2003; Meira-Lima *et al.* 2004). Nos resultados obtidos no presente estudo não foi observado associação deste polimorfismo com o TOC, porém, foi observada associação com o alelo H (Val158) quando comparamos pacientes e controles do sexo feminino masculino (genótipos: χ^2= 6,369, *P*= 0,041; alelos: χ^2= 1,912, *P*= 0,027).

É interessante notar que alguns autores também encontraram associação com este polimorfismo, quando analisaram pacientes e controles do sexo masculino e feminino separadamente. Karayiorgou *et al.* (1997 e 1999) e Denys *et al*. (2005) encontraram associação do alelo L (Met158) em pacientes do sexo masculino. Já Alsobrook *et al*. (2002), observaram associação deste mesmo alelo para o sexo feminino, diferentemente dos resultados observados na nossa amostra, onde também

encontramos associação com o sexo feminino, porém o alelo H foi o mais freqüente. É possível que essas diferenças nos resultados possam ser devido à amostra utilizada ou a até à erros de genotipagem. Os vários achados positivos observados nestes estudos continuam implicando na importância da enzima COMT na etiologia do TOC. Porém, análises com grupos mais homogêneos e/ou amostras maiores seriam importantes para a confirmação destes resultados.

Não foram encontrados resultados positivos em nenhuma das análises realizadas para os polimorfismos 5HTTLPR do gene SLC6A4, C516T do gene HTR1B, T102C do gene HTR2A, DAT UTR e DAT intron 8 do gene SLC6A2 e 1287A/G do gene SLC6A2. Estes resultados corroboram com a maioria dos estudos que investigaram estes mesmos polimorfismos no TOC.

Os resultados da investigação do G861C do gene do receptor da serotonina subtipo 1B foram negativos assim como em outros estudos recentes envolvendo pacientes com TOC (Di Bella *et al*., 2002b; Hemmings *et al.,* 2003 e 2004; Camarena *et al.,* 2004; Denys *et al.,* 2006a).

Por fim, o outro polimorfismo investigado neste estudo foi o 1287A/G do gene que codifica o transportador da noradrenalina (SLC6A2). O gene SLC6A2 ou NET1 apresenta vários polimorfismos e vêm sendo também estudado em vários outros transtornos psiquiátricos, porém todos eles com resultados inconclusivos e negativos, incluindo especificamente o polimorfismo 1287A/G em transtorno do pânico (Owen *et al*., 1999; Sand *et al.,* 2002; Samochiwiec *et al*., 2002, Zill *et al*., 2002).

Publicamos recentemente como resultado preliminar desse estudo (Miguita *et al*., 2006), a análise envolvendo inicialmente 75 pacientes e 317 controles. No

presente estudo, apresentamos os resultados das análises realizadas com 212 pacientes e 317 controles, e confirmamos que apesar do aumento do número de pacientes, os resultados foram continuaram negativos.

As amostras de pacientes controles apresentavam-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, com exceção dos polimorfismos 5HTTLPR e DAT íntron 14. Esse desequilíbrio encontrado nestes dois polimorfismos pode ter ocorrido devido à presença de estratificação étnica populacional, uma vez que no Brasil, existe uma grande diversidade étnica, de modo que sub-populações distintas geneticamente, poderia a um desequilíbrio na distribuição dos alelos. Recentemente, em sua tese de doutorado, Camila Guindalini (Guindalini, 2005) concluiu que, quando se utiliza amostras grandes coletadas em uma mesma região, tais desequilíbrios são igualmente distribuídos nos grupos de pacientes e controles, e, deste modo, este desequilíbrio não afetaria as análises. Uma outra possibilidade poderia ser erro nas genotipagens realizadas.

Para confirmamos os resultados da nossa genotipagem, algumas amostras foram re-analisadas, e os resultados iniciais foram mantidos. Além disso, esses controles também foram utilizados por Guindalini (Guindalini, 2005) que, verificando que estas amostras encontravam-se em desequilíbrio, realizou análises complementares, chegando à conclusão de que presença de estratificação étnica na população brasileira, não tem grande influencia nos resultados.

5.2. Estudo de Farmacogenética

Neste estudo foram investigados os mesmos polimorfismos do estudo de genes candidatos. A amostra utilizada (n=41) corresponde a uma sub-amostra dos pacientes utilizados no estude de genes candidatos e que foi dividida em dois grupos, respondedores e não-respondedores, de acordo com a resposta ao tratamento com clomipramina.

São poucos os estudos de farmacogenética realizados para o TOC na literatura científica internacional. Billet *et al*. (1997) e Di Bella *et al*. (2000a) estudaram o polimorfismo 5HTTLPR do gene SLC6A4 em pacientes com TOC tratados com fluoxetina, clomipramina, porém não encontraram associação com a resposta ao tratamento com esses medicamentos. Outro estudo, foi realizado por Cavallini *et al.* (1998) com o polimorfismo Cys23Ser do gene do receptor da serotonina subtipo 2C (HTR2C), mas não encontrou associação entre este polimorfismo e a resposta terapêutica à clomipramina.

As análises realizadas no presente estudo corroboram com estes achados, pois não foi observada diferença estatisticamente significante entre a resposta terapêutica à clomipramina na nossa amostra. O principal fator limitante deste estudo é o tamanho da amostra. Estudos com uma amostra de tamanho maior seria necessário para se confirmar os resultados verificados neste estudo.

7. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste trabalho, envolvendo o Transtorno Obsessivo Compulsivo e investigações genético-moleculares em estudos caso-controle ou de farmacogenética é pioneiro no país. Foram estudados os seguintes polimorfismos: 5HTTLPR, Stin2, G861C (rs 6296), C516T (rs 6305), T102C (rs 6313), DAT íntron 14, DAT UTR, DAT íntron 8, 1287A/G (rs5569) e Val-158-Met (rs 4680) envolvendo um total de 215 pacientes com TOC e 872 controles. Os principais resultados dessa dissertação são:

1. Nos estudos de associação tipo caso-controle, encontrou-se associação estatisticamente significante para o fenótipo TOC para os seguintes marcadores genéticos:
    a. Associação para o alelo 12 e genótipo 12-12 do polimorfismo Stin2 do gene do transportador da serotonina (SLC6A4)
    b. Associação com o alelo ¨T¨ (alelo 2) do polimorfismo C516T (rs6305) do gene receptor da serotonina subtipo 2 A (HTR2A)
    c. Associação do alelo ¨s¨ e do genótipo ss, da variante do intron 14 do gene que codifica o transportador da dopamina (SLC6A3)
    d. Associação com o alelo ¨H¨ (Val158) do gene que codifica a enzima catecol-O-metil-transferase (COMT)

Até o presente momento, não é de nosso conhecimento, a existência de resultados provenientes de investigações genéticas de caso-controle ou de farmacogenética com um número de polimorfismos investigados semelhantes ao apresentando neste estudo, o que ressalta a importância deste trabalho.

2. Nos estudos de Farmacogenética:

   Nenhum dos polimorfismos estudados está associado à resposta terapêutica a clomipramina no tratamento ao TOC na amostra. Entretanto é importante ressaltar que erro tipo II, isto é resultados falso negativos possam mascarar possíveis contribuições verdadeiras das variantes estudadas na resposta terapêutica à clomipramina.

8. ANEXOS

Anexo A

Critérios Diagnósticos do DSM-IV para o TOC (APA, 1994)

A. Presença de Obsessões ou Compulsões

Obsessões, definidas por (1), (2), (3) e (4):
(1) pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento.
(2) os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real.
(3) a pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutraliza-las com algum outro pensamento ou ação.
(4) a pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente (não imposta a partir de fora, como na inserção de pensamentos).

Compulsões, definidas por (1) e (2):
(1) comportamentos repetitivos (por ex.: lavar as mãos, organizar, verificar) ou atos mentais (por ex.: orar, contar ou repetir palavras em silêncio) que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas.
(2) os comportamentos ou atos mentais visam prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm uma conexão realista com o que visam neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos.

B. Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconhece que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais, Nota: isso não se aplica a crianças.

C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo (mais de uma hora por dia) ou interferem significativamente na rotina, funcionamento ocupacional (ou acadêmico), atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.

D. Se um outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele.

E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex.: abuso de drogas, medicamentos) ou de uma condição médica geral.

Anexo B

Critérios Diagnósticos da Classificação Internacional das Doenças – Décima Versão (CID-10) para o TOC (OMS, 1993)

Para um diagnóstico definitivo, sintomas obsessivos, atos compulsivos ou ambos devem estar presentes na maioria dos dias pelo menos duas semanas consecutivas e ser uma fonte de angústia ou de interferência com as atividades.

Os sintomas obsessivos devem ter as seguintes características:

(a) devem ser reconhecidos como pensamentos ou impulsos do próprio indivíduo;

(b) deve haver pelo menos um pensamento ou ato que é ainda resistido, sem sucesso, ainda que possam estar presentes outros aos quais o paciente não resiste mais;

(c) o pensamento de execução do ato não deve ser em si mesmo prazeroso (o simples alívio de tensão ou ansiedade não é, neste sentido, considerado como prazer);

(d) os pensamentos, imagens ou impulsos devem ser desagradavelmente repetitivos.

Anexo C

Neste anexo estão apresentadas as tabelas de dados referentes às análises dos polimorfismos investigados no estudo de genes candidatos para o TOC, e que não apresentaram resultados estatisticamente significativos.

Tabela C1 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *5HTTLPR* do gene do transportador da serotonina (SLC6A4) para gênero, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
LL	33 (37,9%)	213 (37,6%)			
LS	36 (41,4%)	239 (42,2%)	0,026	2	0,987
SS	18 (20,7%)	114 (20,2%)			
Total	87 (100%)	566 (100%)			
Alelos					
L	102 (58,6%)	665 (58,7%)			
S	72 (41,4%)	467 (41,3%)	0,001	1	0,975
Total	174 (100%)	1132 (100%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
LL	23 (33,3%)	91 (33,3%)			
LS	38 (55,1%)	131 (48,0%)	2,022	2	0,364
SS	8 (11,6%)	50 (18,3%)			
Total	69 (100%)	272 (100%)			
Alelos					
L	84 (60,9%)	313 (57,5%)			
S	54 (39,1%)	231 (42,5%)	0,503	1	0,478
Total	138 (100%)	544 (100%)			
	Comorbidade com Transtornos de Tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
LL	11 (32,4%)	32 (39,0%)			
LS	20 (58,8%)	35 (42,7%)	2,998	2	0,223
SS	3 (8,8%)	15 (18,3%)			
Total	34 (100%)	82 (100%)			
Alelos					
L	42 (61,8%)	99 (61,8%)			
S	26 (38,2%)	65 (38,2%)	0,039	1	0,842
Total	68 (100%)	164 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
LL	16 (29,1%)	12 (41,4%)			
LS	31 (56,4%)	10 (34,5%)	3,701	2	0,157
SS	8 (14,5%)	7 (24,1%)			
Total	55 (100)	29 (100)			
Alelos					
L	63 (57,3%)	34 (58,6%)	0,028	1	0,866
S	47 42,7%)	24 (41,4%)			
Total	110 (100%)	58 (10%0)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

C2 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *STin2* do gene do transportador da serotonina (SLC6A4) para gênero e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
9 10	-	1 (0,2%)			
9 12	3 (2,4%)	2 (0,4%)			
10 10	14 (11,1%)	61 (11,5%)	0,224	4	0,894
10 12	52 (41,3%)	227 (42,8%)			
12 12	57 (45,2%)	239 (45,1%)			
Total	126 (100%)	530 (100%)			
Alelos					
9	3 (1,2%)	3 (0,3%)			
10	80 (31,7%)	350 (33,0%)	3,771	2	0,152
12	169 (67,1%)	707 (66,7%)			
Total	252 (100%)	1060 (100%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
9 10	-	1 (0,4%)			
9 12	1 (1,4%)	3 (1,2%)			
10 10	11 (15,3%)	27 (10,7%)	5,555	4	0,240
10 12	36 (50,0%)	100 (39,5%)			
12 12	24 (33,3%)	122 (48,2%)			
Total	72 (100%)	253 (100%)			
Alelos					
9	1 (0,7%)	4 (0,8%)			
10	58 (40,3%)	155 (30,6%)	4,734	2	0,094
12	85 (59,0%)	347 (68,6%)			
Total	144 (100%)	506 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
9 12	4 (4,4%)	-			
10 10	8 (8,8%)	6 (23,0%)	4,828	3	0,185
10 12	39 (42,8%)	10 (38,5%)			
12 12	40 (44,0%)	10 (38,5%)			
Total	91 (100%)	26 (100%)			
Alelos					
9	4 (2,2%)	-			
10	55 (30,2%)	22 (12,3%)	3,544	2	0,170
12	123 (67,6%)	30 (57,7%)			
Total	178 (100%)	52 (100%)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C3 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *G681C* do gene do receptor da serotonina subtipo 1B (HTR1B) para gênero, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
GG	81 (60,0%)	98 (53,9%)			
GC	48 (35,6%)	69 (37,9%)	2,324	2	0,313
CC	6 (4,4%)	15 (8,2%)			
Total	135 (100%)	182 (100%)			
Alelos					
G	210 (77,8%)	265 (72,8%)			
C	60 (22,2%)	99 (27,2%)	2,042	1	0,153
Total	270 (100%)	364 (100%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
GG	48 (60,8%)	84 (58,7%)			
GC	29 (36,7	54 (37,8%)	0,200	2	0,905
CC	2 (2,5%)	5 (3,5%)			
Total	79 (100%)	143 00%)			
Alelos					
G	125 (79,1%)	222 (77,6%)			
C	33 (20,9%)	64 (22,4%)	0,132	1	0,716
Total	158 (100%)	286 (100%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim				
Genótipos					
GG	58 (65,2%)	46 (55,4%)			
GC	28 (31,4%)	32 (38,6%)	1,944	2	0,378
CC	3 (3,4%)	5 (6,0%)			
Total	83 (100%)	83 (100%)			
Alelos					
G	144 (80,9%)	124 (74,7%)			
C	34 (19,1%)	42 (25,3%)	1,918	1	0,166
Total	178 (100%)	166 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
GG	64 (66,0%)	15 (51,7%)			
GC	27 (27,8%)	13 (44,8%)	2,054	2	0,358
CC	6 (6,2%)	1 (3,5%)			
Total	97 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
G	155 (79,8)	43 (74,1%)			
C	39 (20,1%)	15 (25,9%)	0,879	1	0,348
Total	194 (100%)	58 (100%)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C4 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *T102C* do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A) para gênero, presença comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
TT	13 (14,6%)	26 (17,6%)			
TC	52 (58,4%)	81 (54,7%)	0,442	2	0,802
CC	24 (27%)	41 (27,7%)			
Total	89 (100%)	41 (100%)			
Alelos					
T	78 (43,8%)	133 (44,9%)			
C	100 (56,2%)	163 (55,1%)	0,056	1	0,814
Total	178 (100%)	296 (100%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
TT	15 (21,1%)	28 16,6%)			
TC	38 (53,5%)	91 (54,2%)	0,815	2	0,665
CC	18 (25,4%)	49 (29,2%)			
Total	71 (100%)	168 (100%)			
Alelos					
T	68 (47,9%)	147 (43,8%)			
C	74 (52,1%)	189 (56,2%)	0,690	1	0,406
Total	142 (100%)	336 (100%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
TT	4 (11,4%)	15 (18,1%)			
TC	21 (60,0%)	45 (54,2%)	0,829	2	0,661
CC	10 (28,6%)	23 (27,7%)			
Total	35 (100%)	83 (100%)			
Alelos					
T	29 (41,4%)	75 (45,2%)			
C	41 (58,6%)	91 (54,8%)	0,280	1	0,596
Total	70 (100%)	166 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
TT	8 (14,5%)	5 (17,2%)			
TC	31 (56,4%)	15 (51,7	0,188	2	0,910
CC	16 (29,1%)	9 (31,1%)			
Total	55 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
T	47 (42,7%)	25 (43,1%)			
C	63 (57,3%)	33 (56,9%)	0,002	1	0,963
Total	110 (100%)	58 (100%)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C5 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *C516T* do gene do receptor da serotonina subtipo 2A (HTR2A) para pacientes e controles do sexo feminino, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Controles	**Pacientes**			
Genótipos					
1-1	2 (1,2%)	1 (1,4%)			
1-2	20 (11,8%)	11 (15,3%)	0,561	2	0,755
2-2	147 (87,0%)	60 (83,3%)			
Total	169 (100%)	72 (100%)			
Alelos					
1	24 (7,1%)	13 (9,0%)			
2	314 (92,9%)	131 (91,0%)	0,529	1	0,467
Total	338 (100%)	144 (100%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
1-1	-	1 (1,2%)			
1-2	9 (25,0%)	19 (22,9%)	0,484	2	0,785
2-2	27 (75,0	63 (75,9%)			
Total	36 (100%)	83 (100%)			
Alelos					
1	9 (12,5%)	21 (12,6%)			
2	63 (87,5%)	145 (87,4%)	0,001	1	0,974
Total	72 (100%)	166 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
1-2	14 (25,0%)	7 (24,1%)	0,008	1	0,930
2-2	42 (75,0%)	22 (75,9%)			
Total	56 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
1	14 (12,5%)	7 (12,1%)			
2	98 (87,5%)	51 (87,9%)	0,006	1	0,935
Total	112 (100%)	58 (100%)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C6 - Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo *DAT UTR* do gene do transportador da dopamina (SLC6A3) para pacientes e controles do sexo masculino, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
9-7	-	2 (0,5%)			
9-8	-	4 (0,8%)			
9-9	16 (12,4%)	34 (7,6%)			
10-4	-	2 (0,5%)			
10-6	-	1 (0,2%)			
10-7	1 (0,8%)	2 (0,5%)	7,082	10	0,718
10-8	1 (0,8%)	4 (0,8%)			
10-9	51 (39,5%)	162 (36,0%)			
10-10	57 (44,1%)	231 (51,3%)			
11-9	1 (0,8%)	3 (0,7%)			
11-10	2 (1,6%)	5 (1,1%)			
Total	129 (100%)	450 (100%)			
Alelos					
4	-	2 (0,2%)			
6	-	1 (0,1%)			
7	1 (0,4%)	4 (0,4%)			
8	1 (0,4%)	8 (0,9%)	5,828	6	0,443
9	84 (32,6%)	239 (26,6%)			
10	169 (65,5%)	638 (70,9%)			
11	3 (1,2%)	8 (0,9%)			
Total	258 (100%)	900 (100%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
9-8	-	1 (0,4%)			
9-9	-	19 (7,9%)			
10-5	5 (6,4%)	1 (0,4%)			
10-6	-	1 (0,4%)			
10-7	-	1 (0,4%)	9,663	9	0,378
10-8	-	2 (0,8%)			
10-9	39 (50,0%)	78 (31,1%)			
10-10	33 (42,3%)	135 (56,0%)			
11-9	-	1 (0,4%)			
11-10	1 (1,3%)	2 (0,8%)			
Total	78 (100%)	241 (100%)			
Alelos					
5	-	1 (0,2%)			
6	-	1 (0,2%)			
7	-	1 (0,2%)			
8	-	3 (0,6%)	4,635	6	0,591
9	49 (31,4%)	118 (24,5%)			
10	106 (68,0%)	355 (73,7%)			
11	1 (0,6%)	3 (0,6%)			
Total	156 (100%)	482 (100%)			

	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
9-9	5 (6,1%)	13 (15,7%)			
10-8	1 (1,2%)	-			
10-9	40 (48,8%)	37 (44,6%)	5,212	4	0,263
10-10	35 (42,7%)	31 (37,3%)			
11-10	1 (1,2%)	2 (2,4%)			
Total	82 (100%)	83 (100%)			
Alelos					
8	1 (0,6%)	-			
9	50 (30,5%)	63 (38,0%)	3,385	3	0,336
10	112 (68,3%)	101 (60,8%)			
11	1 (0,6%)	2 (1,2%)			
Total	164 (100%)	166 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df*	*P*
	Precoce	**Precoce**			
Genótipos					
9-9	7 (7,5%)	3 (12,0%)			
10-8	-	1 (4,0%)			
10-9	46 (49,5%)	11 (44,0%)	5,382	4	0,250
10-10	38 (40,8%)	9 (36,0%)			
11-10	1 (1,1%)	1 (4,0%)			
Total	92 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
8	-	1 (2,0%)			
9	60 (32,6%)	17 (34,0%)			
10	123 (66,9%)	31 (62,0%)	4,819	3	0,186
11	1 (0,5%)	1 (2,0%)			
Total	184 (100%)	58 (100%)			

Tabela C7 – Freqüência dos genótipos e alelos do DAT Intron 8 do gene do transportador da dopamina (SLC6A3) para gênero presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
1-3	-	5 (0,8%)			
2-2	10	49 (8,3%)			
2-3	64 (48,8%)	288 (48,9%)			
2-5	-	3 (0,5%)	3,427	6	0,754
3-3	57 (43,5%)	238 (40,5%)			
3-4	-	1 (0,2%)			
3-5	-	5 (0,8%)			
Total	131 (100%)	589 (100%)			
Alelos					
1	-	5 (0,4%)			
2	84 (32,1%)	389 (33,0%)			
3	178 (67,9%)	775 (65,8%)	3,324	4	0,505
4	-	1 (0,1%)			
5	-	8 (0,7%)			
Total	262 (100%)	1178 (7,7%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
2-3	35 (45,4%)	121 (43,8%)			
3-3	38 (49,4%)	121 (43,8%)	3,742	3	0,291
outros	4 (5,2%)	34 (12,4%)			
Total	77 (100%)	276 (100%)			
Alelos					
3	111 (72,1%)	369 (66,8%)			
ouros	43 (27,9%)	183 (33,2%)	2,822	2	0,244
Total	154 (100%)	552 (100%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
2-2	4 (4,8%)	10 (12,2%)			
2-3	44 (52,4%)	34 (41,5%)	3,884	2	0,143
3-3	36 (42,8%)	38 (46,3%)			
Total	84 (100%)	82 (100%)			
Alelos					
2	52 (31,0%)	54 (32,9%)			
3	116 (69,0%)	110 (67,1%)	0,148	1	0,699
Total	168 (100%)	164 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
2-2	8 (8,6%)	3 (10,4%)			
2-3	43 (45,7%)	9 (31,0%)	1,971	2	0,373
3-3	43 (45,7%)	17 (58,6%)			
Total	94 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
2	59 (31,4%)	15 (25,9%)			
3	129 (68,6%)	43 (74,1%)	0,642	1	0,423
Total	188 (100%)	58 (100%)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C8 - Freqüência dos genótipos e alelos do DAT Intron 14 do gene do transportador da dopamina (SLC6A3) para pacientes e controles do sexo feminino, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
ll	1 (1,3%)	10 (3,7%)			
sl	14 (17,9%)	64 (24,1%)	1,744	2	0,417
ss	63 (80,8%)	192 (72,2%)			
Total	78 (100%)	266 (100%)			
Alelos					
l	16 (10,3%)	448 (84,2%)			
s	140 (89,7%)	84 (15,8%)	2,973	1	0,085
Total	156 (100%)	532 (100%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
ll	1 (1,3%)	-			
sl	18 (17,9%)	12 (14,3%)	1,259	2	0,532
ss	63 (80,8%)	72 (85,7%)			
Total	82 (100%)	84 (100%)			
Alelos					
l	20 (12,2%)	12 (7,1%)			
s	144 (87,8%)	156 (92,9%)	2,432	1	0,118
Total	164 (100%)	168 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
ll	1 (1,1%)	-			
sl	17 (18,3%)	5 (17,2%)	0,398	2	0,819
ss	75 (80,6%)	24 (82,8%)			
Total	93 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
l	19 (10,2%)	5 (8,6%)			
s	167 (89,8%)	53 (91,4%)	0,126	1	0,722
Total	186 (100%)	58 (100%)			

SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C9 - Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo Val-158-Met do gene que codifica a enzima COMT para pacientes e controles do sexo feminino, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
HH	44 (33,1%)	152 (34,8%)			
HL	71 (53,4%)	244 (51,2%)	0,188	2	0,910
LL	18 (13,5%)	61 (14,0%)			
Total	133 (100%)	437 (100%)			
Alelos					
H	159 (59,8%)	528 (60,4%)			
L	107 (40,2%)	346 (39,6%)	0,035	1	0,852
Total	266 (100%)	874 (100%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
HH	26 (29,6%)	36 (43,9%)			
HL	50 (56,8%)	38 (46,3%)	3,842	2	0,146
LL	12 (13,6%)	8 (9,8%)			
Total	88 (100%)	82 (100%)			
Alelos					
H	102 (58,0%)	110 (67,1%)	3,007	1	0,083
L	74 (42,2%)	54 (32,9%)			
Total	176 (100%)	164 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
HH	35 (36,8%)	9 (31,1%)			
HL	47 (49,5%)	15 (51,7%)	0,105	2	0,948
LL	13 (13,7%)	5 (17,2%)			
Total	95 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
H	117 (61,6%)	33 (56,9%)	0,408	1	0,523
L	73 (38,4%)	25 (43,1%)			
Total	190 (100%)	58 (100%)			

ST* = Síndrome de Tourette / SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Tabela C10 – Freqüência dos genótipos e alelos do polimorfismo 1287A/G do gene transportador da noradrenalina (SLC6A2) para gênero, presença de comorbidade com transtornos de tiques e idade de início dos SOC.

	Sexo Masculino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
GG	77 (58,3%)	88 (58,1%)			
AG	49 (37,1	52 (34,4%)	1,022	2	0,600
AA	6 (4,6%)	11 (7,3%)			
Total	132 (100%)	151 (100%)			
Alelos					
G	203 (76,9%)	228 (75,5%)			
A	61 (23,1%)	74 (24,5%)	0,151	1	0,697
Total	264 (100%)	302 (100%)			
	Sexo Feminino		χ^2	*df.*	*P*
	Pacientes	**Controles**			
Genótipos					
GG	41 (51,2%)	81 (48,9%)			
AG	31 (38,8%)	72 (43,4%)	0,639	2	0,727
AA	8 (10,0%)	13 (7,8%)			
Total	80 (100%)	166 (100%)			
Alelos					
G	264 (59,6%)	111 (%)	0,001	1	0,974
A	180 (40,5%)	49 (%)			
Total	444 (100%)	160 (%)			
	Comorbidade com transtornos de tiques		χ^2	*df.*	*P*
	Sim	**Não**			
Genótipos					
GG	48 (55,8%)	43 (51,8%)			
AG	30 (34,9%)	36 (43,4%)	2,101	2	0,350
AA	8 (9,3%)	4 (4,8%)			
Total	86 (100%)	83 (100%)			
Alelos					
G	126 (73,3%)	122 (73,5%)	0,002	1	0,961
A	46 (26,7%)	44 (26,5%)			
Total	172 (100%)	166 (100%)			
	Idade de Início dos SOC†		χ^2	*df.*	*P*
	Precoce	**Tardio**			
Genótipos					
GG	51 (52,6%)	15 (51,7%)			
AG	38 (39,2%)	13 (44,8%)	0,051	2	0,974
AA	6 (6,2%)	1 (3,5%)			
Total	95 (100%)	29 (100%)			
Alelos					
G	140 (73,7%)	43 (74,1%)	0,005	1	0,945
A	50 (26,3%)	15 (25,9%)			
Total	190 (100%)	58 (100%)			

ST* = Síndrome de Tourette / SOC† = sintomas obsessivo-compulsivos

Anexo D

Neste anexo estão apresentadas as tabelas de dados referentes às análises realizadas no estudo de farmacogenética, para os polimorfismos estudados.

Tabela D1 - Freqüência dos genótipos e alelos para os polimorfismos investigados no estudo de farmacogenética.

	Respondedores	Não-respondedores	χ^2	*df.*	*P*
	5HTTLPR				
Genótipos					
LL	7 (25,9%)	3 (21,4%)			
LS	16 (59,3%)	6 (42,9%)	1,216	2	0,544
SS	4 (14,8%)	5 (35,7%)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
L	30 (55,6%)	12 (42,9%)			
S	24 (44,4%)	16 (57,1%)	1,190	1	0,275
Total	54 (100%)	28 (100%)			
	STin 2		χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
9 12	-	1 (7,1%)			
10 10	5 (18,5%)	1 (7,1%)	3,287	3	0,349
10 12	10 (37,0%)	7 (50,0%)			
12 12	12 (44,5%)	5 (35,8%)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
9	-	1 (3,6%)			
10	20 (37,0%)	9 (32,1%)	2,058		0,357
12	34 (63,0%)	18 (64,3%)			
Total	54 (100%)	28 (100%)			
	HTR1B		χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
GG	16 (59,3%)	6 (42,9%)			
GC	10 (37,0%)	7 (50,0%)	0,407	2	0,815
CC	1 (3,7%)	1 (7, %)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
G	42 (77,8%)	19 (67,9%)			
C	12 (22,2%)	9 (32,1%)	0,953	1	0,329
Total	54 (100%)	28 (100%)			
	HTR2A (T102C)		χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
TT	-	1 (7,1%)			
TC	12 (44,4%)	7 (50,0%)	0,207	2	0,901
CC	15 (55,6%)	6 (42,9%)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
T	12 (22,2%)	9 (32,1%)			
C	42 (77,8%)	19 (67,9%)	0,952	1	0,329
Total	54 (100%)	28 (100%)			
	HTR2A (C516T)		χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
1 2	11 (10,7%)	8 (57,1%)	0,997	1	0,0,318
2 2	16 (59,3%)	6 (42,9%)			
Total	27 (70%)	14 (100%)			
Alelos					
1	11 (20,4%)	8 (28,6%)	0,696	2	0,404
2	43 (79,6%)	20 (71,6%)			
Total	54 (100%)	28 (100%)			

DAT UTR			χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
9 9	3 (11,1%)	4 (28,6%)			
10 8	4 (3,7%)	-			
10 -9	12 (44,5%)	6 (42,8%)	3,273	4	0,513
10 10	9 (33,3%)	4 (28,6%)			
11-10	2 (7,4%)	-			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
8	1 (1,9%)	-			
9	18 (33,3%)	14 (50,0%)	3,265	3	0,353
10	33 (61,1%)	14 (50,0%)			
11	2 (3,7%)	-			
Total	54 (100%)	28			
DAT INTRON 8			χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
2 2	3 (11,1%)	1 (7,1%)			
2 3	13 (48,2%)	7 (50,0%)	0,068	2	0,966
3 3	11 (40,7%)	6 (42,9%)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
2	19 (35,2%)	9 (32,1%)	0,0759	1	0,783
3	35 (64,8%)	19 (67,9%)			
Total	54 (100%)	28 (100%)			
DAT INTRON 14			χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
ss	21 (77,8%)	11 (78,6%)			
sl	5 (18,5%)	3 (21,4%)	0,167	2	0,919
ll	1 (3,7%)	-			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
s	19 (35,2%)	9 (32,1%)			
l	35 (64,8%)	19 (67,9%)	0,004	1	0,952
Total	54 (100%)	28 (100%)			
COMT			χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
HH	7 (25,9%)	7 (50,0%)			
HL	16 (59,3%)	4 (28,6%)	2,153	2	0,340
LL	4 (14,8%)	3 (21,4%)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
H	30 (55,6%)	18 (64,3%)			
L	24 (44,4%)	10 (35,7%)	0,579	1	0,446
Total	54 (100%)	28 (100%)			
NET			χ^2	*df.*	*P*
Genótipos					
GG	12 (44,4%)	8 (57,2%)			
AG	13 (48,2%)	5 (35,7%)	0,538	2	0,764
AA	2 (7,4%)	1 (7,1%)			
Total	27 (100%)	14 (100%)			
Alelos					
G	37 (68,5%)	21 (75,0%)			
A	17 (31,5%)	7 (25,0%)	0,374	1	0,541
Total	54 (100%)	28 (100%)			

Anexo E

Este anexo contém o Termo de Consentimento Pós-informação que foi assinado pelos indivíduos participantes deste estudo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO .....Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE .....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Fatores Genéticos Preditivos de resposta ao Tratamento no Transtorno Obsessivo-Compulsivo

PESQUISADOR: Prof. Dr. Homero Pinto Vallada Filho

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 54.439

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como conseqüência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE

OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; **2**. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; **3**. desconfortos e riscos esperados; **4**. benefícios que poderão ser obtidos; **5**. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. A existência do componente genético para o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) tem sido demonstrado nos estudos em famílias e em gêmeos. O objetivo principal do presente estudo é de identificar os genes que contribuem para o desenvolvimento desta doença, assim como para resposta ao tratamento farmacológico. Este estudo envolve o uso de técnicas laboratoriais envolvendo identificação de variantes genéticas de genes candidatos que possam predizer a resposta terapêutica ao uso da clomipramina em portadores de TOC ou genes associados com fator de risco para o aparecimento da doença.

2. As pessoas que participarem deste estudo serão avaliadas por um psiquiatra e serão submetidas à coleta de cerca de 10ml de sangue venoso periférico. O sangue será coletado por profissionais devidamente treinados do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP. Todas as informações sobre a pessoa que participar do estudo serão mantidas em segredo.

3. O risco de tal procedimento é mínimo, decorrente da picada da agulha para a retirada do sangue. Todo material utilizado será descartável.

4. As informações obtidas neste estudo poderão nos ajudar a entender melhor a diferença de resposta a clomipramina observada no tratamento deste transtorno psiquiátrico. O estudo gerará novas informações que poderão ajudar no desenvolvimento de medicações mais eficazes para tratar este problema mental.

5. Nenhum.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Homero Pinto Vallada Filho

Laboratório de Neurociências (LIM-27)

Instituto de Psiquiatria do HC da FMUSP

Endereço: Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n

Caixa Postal 3671 CEP 05403-010

Tel.: (011) 3069 7129

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de .

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo F

LISTA DE PUBLICAÇÕES ORIGINADAS A PARTIR DESTE TRABALHO

Miguita K, Cordeiro Q, Shavitt RG, Miguel EC, Vallada H. Association study between the 1287 A/G exonic polymorphism of the norepinephrine transporter (NET) gene and obsessive-compulsive disorder in a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):158-9. Epub 2006 Jun 26.

Meira-Lima I, Shavitt RG, **Miguita K**, Ikenaga E, Miguel EG, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav.* 2004;3(2):75-9.

Miguita K, Cordeiro Q, Shavitt R, Miguel E, Vallada H. Serotonergic, Dopaminergic and Noradrenergic Systems on Clomipramine efficacy in the Obsessive-Compulsive disorder treatment. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*., 2005;138:43.

Miguita K, Cordeiro Q, Shavitt RG, Miguel EC, Vallada HP. Study of association between genetic polymorphisms of the sertonergc, noradrenergic and dopaminergic systems ans susceptibility to obsessive-compulsive disorder and their influences on clomipramine treatment. *Rev Inst Adolfo Lutz,* 2005, 65:251 (Supl. 2).

Miguita K, Cordeiro Q, Destro HM, Shavitt RG, Miguel EC, and Vallada H. Association analysis of the serotonin transporter (NET) and dopamine transporter (DAT) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*, 2004;130:68.

Meira-Lima IV, Shavitt RG, **Miguita K,** Ikenaga E, Miguel Filho EC, Vallada H. Polymorphisms at the catechol-0-methyltransferase (COMT) and the serotonin 2A receptor (5-HT2A) genes and obsessive-compulsive disorder - World Congress on Psychiatric Genetics, 2002, Bruxelas. *Am J Med Genet.,* 2002,144:838.

Vallada H, Shavitt RG, Meira-Lima I, Ikenaga E, **Miguita K**, Belloto C, Miguel Filho EC. Lack of Association Between Clomipramine Response to Obsessive-Compulsive Disorder and Allelic Variation in the 5-HT2A Receptor and Comt Genes. *Am J Med Genet.,* 2002;114:808.

Anexo G

Neste anexo constam as seguintes tabelas:

Tabela dos dados dos pacientes do Estudo de Genes Candidatos

Tabela de dados dos controles do Estudo de Genes Candidatos

Tabela dos dados do Estudo de Farmacogenética

Legendas para os dados utilizados nas tabelas citadas acima.

Tabela de dados dos pacientes pertencentes ao Estudo de Genes Candidatos.

Identificação	Sexo	Idade (anos)	Etnia	Escolaridade	Idade de início dos SOC* (anos)	Início dos SOC	Transtornos de Tiques	SLC6A4		HTR1B	HTR2A		Dat			COMT	NET
								5HTTLPR (n=156)	Sert Int2 (n=198)	G861C (n=214)	T102C (n=160)	C516T (n=161)	UTR (n=207)	Intron 8 (n=208)	Intron 14 (n=209)	Val158Met (n=213)	G1287A (n=212)
1	2	14	1	4	9	1	2	LL	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
2	2	21	1	1	13	3	1	LS	1012	GC	TT	1 1	10 10	33	ss	HL	GG
3	2	26	1	1	-	-	-	LS	-	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
4	2	32	3	4	22	2	1	LS	-	GC	CC	2 2	10 9	22	ss	HL	AG
5	1	17	1	1	14	3	2	LS	-	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
6	1	33	1	1	10	1	2	LL	-	GC	TC	1 2	10 10	33	ss	HH	AG
7	1	34	1	1	28	2	1	LL	-	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
8	2	22	1	3	-	-	-	LL	-	GG	TC	2 2	10 10	33	sl	HL	AG
9	1	15	1	4	-	-	-	SS	-	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	LL	AG
10	2	33	1	2	13	3	1	LS	-	GG	TT	2 2	10 10	23	sl	HL	GG
11	1	23	1	2	13	3	1	LS	1012	GC	TC	2 2	10 10	22	sl	HL	GG
12	1	26	1	3	-	-	-	LS	1212	GC	TC	2 2	11 9	23	ss	HH	GG
13	2	46	1	3	17	2	1	LL	1010	GG	CC	2 2	10 9	23	sl	HH	GG
14	1	46	1	1	-	-	-	LS	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
15	1	31	1	3	13	3	1	LS	1012	GG	TC	2 2	9 9	23	ss	HL	GG
16	1	43	1	1	-	-	-	LS	1010	GG	CC	2 2	9 9	23	ss	HH	GG
17	2	36	1	2	7	1	1	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	-	LL	AG
18	1	10	1	4	-	-	-	LS	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
19	1	36	1	3	6	1	1	LS	1012	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HH	AG
20	1	20	1	2	9	1	2	LS	1212	GG	CC	1 2	10 9	33	ss	LL	AG
21	2	35	1	2	-	-	-	LL	1012	GG	TT	1 2	9 9	33	ss	HL	AA
22	1	21	1	4	-	-	-	LL	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
23	1	20	1	2	-	-	-	LS	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
24	2	63	1	3	-	-	-	LS	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
25	1	30	1	3	-	-	-	LL	1212	GC	CC	2 2	10 10	23	ss	HH	GG
26	2	35	1	3	-	-	-	LL	1010	GG	CC	2 2	10 10	23	ss	LL	GG
27	2	32	1	4	-	-	-	LS	1212	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
28	2	36	1	1	-	-	-	LS	1212	GG	TT	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
29	1	39	1	3	-	-	-	LL	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	AG

30	2	24	1	4	10	1	1	LS	1012	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	LL	AG
31	1	32	1	2	13	3	1	LS	1212	GC	CC	2 2	11 10	33	ss	HL	GG
32	1	22	1	3	5	1	2	LS	1010	GG	CC	1 2	10 9	23	ss	HL	GG
33	2	34	1	2	17	2	1	LS	1012	GG	TC	1 2	9 9	33	ss	HH	GG
34	1	60	1	3	10	1	1	LS	912	GG	CC	1 2	9 9	23	ss	HH	AG
35	1	44	1	3	4	1	2	LS	912	GC	TC	1 2	10 10	33	sl	HH	GG
36	2	48	1	1	38	2	1	LL	1010	GC	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
37	2	48	2	1	32	2	1	LS	1012	GC	CC	2 2	10 9	33	ss	HH	AG
38	1	28	1	3	7	1	1	LS	1012	GG	CC	1 2	10 10	33	ss	HH	GG
39	2	26	1	3	5	1	1	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	ll	HL	AG
40	1	20	1	3	12	3	1	LL	1012	GC	TT	2 2	10 9	23	ss	HL	AG
41	1	20	1	3	5	1	2	LS	1010	GG	TT	1 2	9 9	22	ss	LL	AG
42	2	30	1	3	10	1	2	LS	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
43	1	29	1	4	-	-	-	LL	1012	GG	TC	2 2	-	33	ss	LL	AG
44	2	26	1	4	7	1	1	LS	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
45	1	37	1	4	-	-	-	LL	1012	GC	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
46	1	21	4	3	5	1	1	SS	1212	GG	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
47	2	26	1	2	10	1	1	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
48	2	25	1	3	8	1	1	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
49	2	31	1	3	15	3	1	LL	1012	GG	CC	2 2	10 9	33	sl	HL	AA
50	2	34	1	1	8	1	2	LS	1212	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
51	1	34	1	2	14	3	1	SS	1212	GC	CC	2 2	10 10	23	sl	HL	AA
52	1	21	3	3	20	2	1	SS	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
53	2	43	1	3	6	1	1	SS	1012	CC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
54	2	13	1	1	7	1	1	LS	-	GG	TC	2 2	10 9	33	ss	HH	AG
55	2	25	1	2	10	1	2	LS	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AA
56	2	39	1	2	33	2	1	LS	1012	CC	TC	1 2	10 9	33	ss	HL	AG
57	1	36	1	2	17	2	1	SS	1012	GC	CC	1 2	9 9	23	ss	HL	AG
58	2	28	1	3	15	3	1	LL	1010	GG	CC	2 2	9 9	23	ss	HH	GG
59	1	27	1	3	5	1	2	SS	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
60	1	35	1	3	7	1	2	LL	1212	GC	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
61	1	46	1	2	9	1	2	LS	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	LL	GG
62	1	51	1	2	8	1	1	LL	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
63	1	49	1	3	34	2	1	LL	1012	GC	CC	2 2	11 10	23	ss	HL	GG

64	2	32	1	4	18	2	1	LL	1012	GC	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
65	1	39	1	3	15	3	2	LS	1010	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
66	1	32	1	3	13	3	2	LL	1010	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
67	2	52	1	1	20	2	1	SS	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	LL	GG
68	1	20	1	3	12	3	1	LL	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	sl	HL	GG
69	1	31	1	3	6	1	1	LS	1012	GC	TC	1 2	9 9	22	ss	LL	AG
70	1	47	1	1	46	2	1	LS	1212	GG	TC	1 2	9 9	22	ss	LL	AG
71	1	24	1	3	7	1	2	LS	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HH	GG
72	2	27	1	1	20	2	1	SS	1212	GC	TC	1 2	10 9	22	sl	LL	AG
73	1	26	1	3	16	3	1	LL	1012	GG	TC	1 2	10 9	23	ss	HH	GG
74	1	54	1	3	42	2	1	LL	1012	GG	TT	2 2	9 9	23	ss	LL	AG
75	2	16	1	1	3	1	1	LL	1012	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
76	2	25	1	3	3	1	1	LS	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
77	1	21	1	3	15	3	2	LS	1012	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	AA
78	1	24	1	2	12	3	1	SS	1212	CC	TT	2 2	10 10	33	sl	HH	AG
79	1	49	1	1	-	-	-	LL	1012	GC	CC	2 2	10 7	23	sl	HL	AG
80	1	31	1	1	6	1	2	LS	1012	CC	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
81	1	28	4	3	9	1	1	LS	912	GG	TC	1 2	10 9	23	sl	LL	GG
82	2	26	1	2	7	1	1	LL	1012	GC	TC	1 2	10 9	23	ss	HH	GG
83	2	26	4	1	20	2	1	LS	1012	GC	TC	1 2	10 9	23	sl	HL	AG
84	2	28	1	3	5	1	2	LS	1012	GC	TC	1 2	9 9	23	ss	HH	GG
85	1	36	1	2	7	1	1	SS	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
86	1	29	1	3	6	1	1	LL	1010	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
87	1	43	1	3	13	3	1	LL	1010	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HL	AG
88	1	29	1	2	21	2	2	LS	1212	GC	TC	1 2	10 8	23	ss	LL	AG
89	1	33	1	2	14	3	2	LS	1212	GG	TC	1 2	10 9	23	ss	HL	AG
90	2	40	1	2	18	2	1	LS	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HL	GG
91	1	21	1	1	10	1	1	SS	1212	GC	TC	1 2	10 9	33	ss	HL	AG
92	2	30	1	2	14	3	1	LS	1012	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
93	1	25	4	1	8	1	1	LL	1012	CC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
94	1	21	1	2	11	3	1	LL	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
95	1	17	1	4	7	1	1	LL	1012	GG	TC	2 2	10 9	23	sl	HH	GG
96	1	24	4	1	18	2	1	SS	1212	GG	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
97	1	33	1	2	8	1	1	LL	1010	GG	CC	2 2	9 9	22	ss	HL	AA

98	1	27	1	2	13	3	-	LS	1012	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
99	1	25	1	2	-	-	-	LL	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
100	2	25	1	2	18	2	1	LL	1010	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
101	1	29	4	1	6	1	1	LL	1012	CC	TT	2 2	10 9	22	sl	HH	AG
102	2	16	1	1	-	-	-	-	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
103	2	16	1	1	-	-	-	LS	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
104	2	22	4	3	12	3	1	LS	1010	GG	TC	1 2	10 9	23	ss	HH	GG
105	2	30	1	2	24	2	1	LL	1010	GC	TC	2 2	10 10	33	sl	HH	AG
106	2	39	1	3	-	-	-	LS	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
107	1	23	1	3	15	3	1	LL	1012	GC	TC	1 2	9 9	22	ss	HH	GG
108	2	34	1	2	-	-	-	LS	1212	GC	CC	2 2	10 9	23	sl	HH	GG
109	2	34	1	2	10	1	2	LS	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
110	1	16	1	2	7	1	2	LL	1010	GG	CC	2 2	10 10	33	sl	HL	AG
111	1	19	1	2	16	3	1	LL	1010	GG	TC	2 2	10 10	33	sl	HL	AG
112	1	51	1	3	-	-	-	LS	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	sl	HH	GG
113	2	44	1	1	7	1	2	LL	1012	GG	TT	2 2	10 9	22	sl	HL	GG
114	2	51	1	1	7	1	1	LS	1212	GG	TC	2 2	10 9	22	sl	HH	AG
115	2	43	1	3	-	-	-	LL	1010	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
116	1	28	1	3	-	-	-	LS	1212	GC	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
117	1	23	1	2	-	-	-	SS	1212	GG	TT	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
118	2	49	1	1	-	-	-	LL	1010	GC	TT	1 2	10 10	33	ss	HL	GG
119	1	26	1	2	-	-	-	SS	1212	GC	TT	2 2	9 9	23	ss	HL	GG
120	2	28	1	3	10	1	1	LS	1012	GG	TT	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
121	1	39	1	3	8	1	2	LL	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AG
122	1	43	1	3	-	-	-	LS	1012	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
123	1	68	1	3	43	2	1	SS	1212	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
124	2	51	1	3	15	3	1	LS	1012	GC	TT	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
125	2	30	1	3	9	1	2	LL	912	GG	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
126	1	37	1	3	10	1	1	LS	1212	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
127	1	34	1	3	21	2	1	LL	1212	GG	TC	2 2	9 9	33	ss	HL	GG
128	1	15	1	2	2	1	2	SS	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
129	2	44	3	3	7	1	1	SS	1212	GC	TT	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
130	1	17	1	3	30	2	1	LL	1012	GG	TT	1 2	10 10	33	ss	HL	AG
131	1	20	1	3	8	1	2	LS	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG

132	2	43	1	3	-	-	-	LL	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
133	2	15	1	2	6	1	2	LS	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
134	1	24	1	3	11	3	1	LL	1010	GC	TC	2 2	9 9	22	ss	HL	AG
135	2	34	1	2	20	2	1	LL	1010	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
136	2	41	1	3	-	-	1	LL	1212	GC	TT	2 2	10 10	23	ss	HH	GG
137	1	39	1	3	-	-	-	SS	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HL	GG
138	2	34	1	3	22	2	1	SS	-	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
139	1	71	1	3	60	2	1	LS	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
140	2	28	1	3	15	3	1	LL	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	HH	AG
141	2	24	1	3	15	3	1	LS	1012	GC	TC	2 2	10 9	-	ss	HL	GG
142	2	33	1	3	9	1	1	LL	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
143	1	34	1	1	-	-	-	LS	1012	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
144	2	24	1	3	7	1	1	SS	1212	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HH	AG
145	1	41	1	4	-	-	2	-	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
146	1	18	1	3	-	-	-	SS	1212	GC	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	AA
147	2	56	1	4	10	1	2	-	-	GG	-	2 2	-	23	ss	HL	AA
148	2	35	1	3	-	-	2	SS	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AA
149	2	21	1	3	14	3	1	LS	1012	GG	TC	2 2	9 9	23	ss	HH	GG
150	1	45	1	3	-	-	2	LL	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
151	1	30	1	4	-	-	-	SS	1012	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HH	AG
152	2	54	1	2	-	-	-	LS	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
153	2	19	1	4	-	-	-	-	1212	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	AG
154	2	22	1	4	-	-	-	-	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	GG
155	2	62	1	3	17	2	1	LS	1012	GC	TT	2 2	10 10	33	ss	HH	AA
156	2	23	1	2	-		-	SS	1012	GC	TC	2 2	10 10	-	ss	HH	GG
157	1	31	1	2	10	1	2	LS	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
158	1	26	1	3	-	-	-	LS	1212	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
159	1	22	1	2	-	-	-	SS	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
160	2	47	1	3	19	2	2	LL	1010	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
161	1	26	1	2	12	3	1	-	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AG
162	1	17	1	3	13	3	2	LL	-	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
163	2	17	1	2	4	1	2	-	-	GG	-	-	-	-	-	HL	GG
164	1	10	1	1	8	1	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	sl	HL	GG
165	1	19	1	2	10	1	2	-	1212	GG	-	-	-	23	ss	HL	AG

166	1	13	1	1	6	1	2	-	1212	GC	-	-	10 9	23	ss	HL	GG
167	1	13	4	1	10	1	2	-	1012	CC	-	-	10 10	33	ss	LL	AG
168	2	13	1	1	8	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	23	ss	HL	GG
169	1	16	1	2	8	1	2	-	1212	GC	-	-	10 9	33	ss	HL	AA
170	1	11	1	1	10	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	23	ss	HL	AG
171	1	13	1	1	7	1	2	-	1012	GC	-	-	10 9	23	ss	-	AG
172	2	13	1	1	8	1	2	-	1212	GC	-	-	10 9	23	ss	HH	AG
173	1	13	1	1	4	1	2	-	1012	GG	-	-	10 9	23	sl	LL	AG
174	1	11	1	1	10	1	2	-	1212	GG	-	-	9 9	22	ss	HH	AG
175	1	13	1	1	9	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	33	ss	HL	GG
176	1	11	1	1	4	1	2	-	1012	GG	-	-	10 10	23	ss	HH	GG
177	1	13	1	1	7	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	33	ss	HL	GG
178	1	6	1	1	4	1	2	-	1012	GG	-	-	9 9	23	ss	LL	GG
179	1	12	1	1	7	1	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	GG
180	1	15	1	2	4	1	2	-	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HL	AG
150 181	1	14	1	1	4	1	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	GG
182	2	10	1	1	3	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	33	ss	HH	AG
183	1	13	1	1	-	-	2	-	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HH	GG
184	1	14	1	1	12	3	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	HH	GG
185	1	11	1	1	8	1	2	-	1212	CC	-	-	10 9	23	ss	LL	GG
186	1	7	1	1	2	1	2	-	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	GG
187	1	13	1	1	12	3	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	GG
188	1	14	1	1	7	1	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	LL	AG
189	2	11	1	1	7	1	2	-	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	AA
190	1	9	1	1	9	1	2	-		GG	-	-	-	-	-	HL	GG
191	1	14	1	1	7	1	2	-	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	AG
192	1	14	4	1	13	3	2	-	1012	GG	-	-	9 9	23	ss	HL	GG
193	1	16	1	2	11	3	2	-		GC	-	-	-	-	-	HL	AG
194	1	18	1	2	3	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	23	ss	HL	GG
195	1	16	3	2	9	1	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	GG
196	2	11	1	1	12	3	2	-	1212	GC	-	-	10 10	23	ss	HL	GG
197	1	13	1	1	7	1	2	-	1012	GC	-	-	10 10	23	sl	HH	GG
198	1	11	1	1	-	-	2	-	1212	GC	-	-	10 9	23	ss	HL	AA
199	1	12	1	1	9	1	2	-	1212	GC	-	-	10 9	22	ss	HL	GG

200	1	13	2	1	11	3	2	-	1212	GG	-	-	10 10	23	sl	HL	GG
201	1	12	1	1	10	1	2	-	1010	GG	-	-	10 10	23	sl	HL	AG
202	1	8	1	1	7	1	2	-	1012	GC	-	-	10 9	23	ss	HL	AG
203	1	9	1	1	3	1	2	-	1012	GC	-	-	10 9	23	sl	HL	AG
204	1	10	1	1	4	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	33	ss	HH	GG
205	1	20	1	2	14	3	2	-	-	GG	-	-	-	-	-	HL	GG
206	2	4	1	1	4	1	2	-	1212	GG	-	-	11 10	23	sl	HH	AA
207	1	10	1	1	4	1	2	-	1212	GC	-	-	10 9	23	ss	HL	GG
208	1	14	1	1	12	3	2	-	1212	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	AG
209	1	12	1	1	9	1	2	-	-	GG	-	-	-	-	-	HH	GG
210	1	15	1	2	5	1	2	-	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	GG
211	1	16	1	2	-	-	2	-	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	LL	AG
212	1	15	1	2	6	1	2	-	1010	GC	-	-	10 9	23	ss	HH	GG
213	1	17	1	2	16	3	2	-	1212	GC	-	-	10 9	23	ss	LL	-
214	1	24	1	2	6	1	2	-	1212	GG	-	-	10 9	23	ss	LL	-
215	1	14	1	1	6	1	2	-	1010	GC	-	-	10 10	33	ss	HH	-

Tabela de dados dos controles do Estudo de Genes Candidatos.

Identificação	Escolaridade	Sexo	Etnia	Idade (anos)	SLC6A4		HTR1B	HTR2A		Dat			COMT	NET
					5HTTLPR (n=838)	STin2 (n=783)	G861C (n=325)	T102C (n=316)	C516T (n=318)	UTR (n=691)	Intron 8 (n=865)	Intron 14 (n=828)	Val158Met (n=317)	G1287A (n=659)
1	3	F	1	40	L S	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
2	3	M	1	21	L L	1012	-	-	-	10 9	33	ss	-	-
3	1	M	4	45	L S	1012	GC	-	-	10 10	33	ss	-	-
4	3	F	1	43	L S	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	sl	-	GG
5	3	M	4	23	L S	1212	-	-	-	10 9	23	sl	HL	-
6	1	M	4	33	L L	1010	GG	-	-	10 10	33	ss	-	-
7	2	M	2	28	L L	1012	-	-	-	.	23	ll	-	-
8	1	M	1	24	L L	1012	-	-	-	10 9	23	sl	-	-
9	3	M	1	41	S S	1212	CC	-	-	10 10	33	ss	HH	-
10	1	M	1	50	L S	1012	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
11	1	M	4	45	L L	1010	GC	-	-	10 10	23	ss	HL	-
12	3	M	2	19	L S	1212	GC	-	-	9 9	22	ss	HH	-
13	3	F	1	18	L L	1010	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	-	AG
14	3	F	1	20	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
15	3	F	1	19	L S	1010	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
16	2	M	1	34	L S	1212	GG	CC	2 2	10 4	23	ss	LL	GG
17	4	M	4	33	S S	1012	GG	-	-	10 10	23	sl	HL	-
18	1	M	4	35	S S	1212	-	-	-	10 9	22	ss	HL	-
19	3	M	1	20	L L	1010	GG	-	-	10 9	33	-	-	-
20	3	M	1	41	S S	1212	GG	-	-	10 9	23	-	-	-
21	1	M	1	34	L L	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	-	-	AG
22	1	M	1	29	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
23	3	M	1	21	L S	1012	CC	-	-	10 10	33	ss	HL	-
24	-	F	5	28	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
25	3	M	4	45	L S	1012	GG	-	-	10 10	23	sl	HL	-
26	2	M	4	24	L S	1012	GC	-	-	11 9	23	-	-	-
27	2	M	1	23	S S	1212	CC	-	-	10 10	23	ss	HL	-
28	3	M	4	21	S S	1212	GC	-	-	10 9	33	sl	LL	-
29	4	M	1	28	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
30	1	M	1	33	S S	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
31	2	M	1	34	L L	1012	CC	TC	2 2	9 9	23	ss	-	GG
32	1	M	2	39	L S	-	GC	TC	2 2	10 8	33	ss	HH	GG
33	5	M	1	27	L S	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	HL	-
34	3	M	1	26	L S	1212	-	-	-	11 10	33	ss	-	-
35	3	M	1	47	L S	1212	GC	-	-	10 10	23	ss	HH	-
36	1	M	1	55	L L	1010	GC	-	-	10 9	23	sl	-	-
37	2	M	4	39	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
38	2	M	1	23	L L	1012	GG	-	-	10 10	23	ss	LL	-
39	3	M	4	24	L L	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HH	-
40	5	M	1	23	L L	1012	GC	-	-	10 10	33	ss	HH	-
41	4	M	1	23	L S	1010	GC	-	-	10 10	33	ss	HH	-
42	5	M	1	21	L S	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HH	-
43	3	M	1	22	S S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
44	0	F	1	43	S S	1212	GG	TT	2 2	10 9	22	sl	HL	GG
45	3	M	2	28	L L	1012	GC	-	-	10 10	23	ss	HL	-
46	3	M	1	23	L S	1012	GG	-	-	10 9	23	-	-	-
47	3	M	1	20	L S	1012	GC	-	-	10 10	33	ss	HH	-
48	3	M	1	42	S S	1012	GG	-	-	10 9	33	ss	HH	-
49	3	F	4	28	L L	1212	-	-	-	10 10	23	-	-	-
50	3	F	4	30	L S	1212	GC	-	-	10 9	33	ss	HL	-
51	3	M	1	25	L L	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
52	3	M	1	18	L S	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	-	-	AG

53	1	M	1	32	L S	1012	GC	TC	1 2	10 9	23	ss	HL	GG
54	3	M	1	20	L S	1012	GG	-	-	10 9	33	ss	HL	-
55	5	F	1	24	S S	1212	GG	-	-	10 9	23	ss	-	-
56	3	M	1	24	S S	1012	GC	-	-	10 10	33	ss	HL	-
57	2	M	1	28	L S	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	LL	-
58	4	M	4	31	L L	1012	GC	-	-	10 8	33	ss	-	-
59	1	M	4	38	L L	1010	GG	-	-	10 10	23	ss	-	-
60	5	F	1	40	L S	1012	GG	TC	2 2	9 9	23	ss	-	GG
61	2	M	1	40	L L	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
62	3	F	1	21	L S	1012	GG	-	-	10 10	35	ss	LL	-
63	1	F	4	48	L L	1010	GC	CC	2 2	10 10	33	-	-	AG
64	3	M	4	29	L S	1212	GC	-	-	10 10	23	ss	-	-
65	3	M	4	19	L S	1012	GC	-	-	10 9	23	ss	-	-
66	3	M	1	20	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
67	3	F	1	37	L S	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	-	AA
68	5	M	1	25	L S	1212	GG	-	-	10 9	33	ss	-	-
69	2	M	2	27	S S	1012	-	-	-	9 8	23	ss	-	-
70	2	M	4	20	L L	1212	-	-	-	9 7	23	sl	-	-
71	4	M	1	23	S S	1212	-	-	-	10 10	22	-	-	-
72	2	F	4	24	L S	1012	GG	-	-	10 10	23	-	-	-
73	2	F	1	26	-	1212	GG	TC	2 2	9 9	23	ss	HL	GG
74	3	F	4	33	L L	1010	GG	TC	2 2	10 9	23	sl	-	GG
75	2	M	4	36	L S	1012	GC	-	-	10 9	35	ss	HL	-
76	3	M	4	35	L L	1010	GG	-	-	10 9	33	ss	-	-
77	3	M	1	24	L S	-	GG	-	-	10 10	33	sl	-	-
78	2	M	1	32	S S	1012	GG	CC	2 2	11 9	33	ss	HL	AG
79	3	F	1	25	L L	1010	GG	-	-	10 10	23	ss	HL	-
80	1	M	4	36	L L	-	GG	-	-	10 10	33	-	-	-
81	4	F	3	20	L S	1212	CC	TC	2 2	10 10	23	ss	HH	AG
82	3	M	4	34	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
83	4	F	1	20	L L	1012	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
84	3	M	4	24	L L	1012	-	-	-	10 10	22	ll	-	-
85	2	M	1	36	L S	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	-	AG
86	1	M	1	46	L S	1012	GG	-	-	10 10	23	ss	-	-
87	4	F	1	29	L S	1012	GC	TT	2 2	10 5	23	ss	-	AG
88	2	M	1	34	S S	1012	CC	TT	2 2	10 8	33	ss	HH	AG
89	4	F	1	18	L L	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
90	3	F	1	47	L L	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
91	3	F	1	25	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
92	3	F	4	34	L L	1012	GG	TT	2 2	11 10	23	ss	LL	GG
93	2	M	1	31	L S	1010	CC	TC	2 2	10 10	23	ss	LL	GG
94	3	M	1	23	L S	1212	GC	-	-	10 10	33	ss	-	-
95	3	M	4	29	L L	-	GG	-	-	10 10	33	sl	-	-
96	4	M	1	24	L L	1010	GG	-	-	10 10	23	sl	HL	-
97	4	M	1	26	S S	1212	GG	-	-	10 10	23	ss	-	-
98	4	F	1	19	S S	1212	GC	TC	1 2	9 9	23	ss	HL	GG
99	3	M	1	18	L S	1012	GG	TT	1 2	9 9	23	ss	HH	AG
100	2	M	1	45	L S	1012	-	-	-	11 9	33	ss	LL	-
101	2	F	1	57	L S	1212	GC	TT	2 2	10 10	23	sl	HL	AG
102	3	M	1	37	L L	1010	GC	CC	2 2	10 9	13	ss	-	AG
103	3	M	1	26	L L	1212	GG	-	-	10 9	23	sl	LL	-
104	5	F	1	38	L L	912	GC	TT	2 2	10 10	22	ll	HL	AA
105	3	F	1	22	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ll	HL	-
106	1	M	1	31	S S	1212	GG	CC	2 2	9 9	22	ss	HL	AG
107	3	M	1	39	L L	1012	GG	CC	2 2	10 9	23	ss	-	GG
108	3	M	1	28	L L	1012	GG	-	-	10 9	33	ss	-	-

109	3	F	1	38	L S	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
110	3	M	4	31	L S	1212	GC	-	-	10 9	23	sl	LL	-
111	3	M	2	30	L L	1212	GG	-	-	10 9	23	ss	-	-
112	2	M	1	21	L L	1212	GG	-	-	10 10	23	ss	HH	-
113	0	M	4	33	L L	1012	GC	CC	2 2	10 10	34	ss	HH	GG
114	1	M	1	55	L L	1012	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
115	4	M	1	20	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
116	5	F	1	29	L S	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	LL	AG
117	5	F	1	28	L S	1212	GG	CC	2 2	9 9	33	-	LL	AG
118	2	M	4	34	L S	1012	GG	-	-	10 10	23	sl	-	-
119	2	M	4	48	L S	1212	GG	-	-	10 9	23	sl	HL	-
120	3	M	1	24	L S	1012	CC	-	-	10 10	33	ss	HL	-
121	3	F	1	18	L S	-	GC	CC	1 2	10 9	33	ss	HH	GG
122	2	F	1	42	S S	1012	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
123	3	M	1	22	L L	1012	GC	-	-	10 10	23	sl	HL	-
124	2	F	1	46	L L	1012	GC	CC	2 2	10 10	23	ss	LL	AG
125	3	M	1	32	L L	1012	GC	CC	1 2	10 10	23	ss	HL	GG
126	2	F	1	25	L L	1012	GG	TC	1 2	9 9	22	ss	HL	GG
127	5	F	1	34	S S	1212	GC	TC	1 2	10 10	33	ss	HH	AA
128	1	M	4	32	L S	-	GG	CC	1 2	9 9	23	ss	HL	AA
129	3	M	1	18	L L	1212	GC	TC	1 2	10 10	33	ss	HH	GG
130	4	F	1	31	L L	1212	GG	TT	1 2	10 10	23	ss	HH	AA
131	1	F	4	38	L S	1012	GG	CC	1 2	10 10	33	ss	HL	GG
132	3	M	1	30	L L	1212	GG	-	-	10 9	33	ss	HH	-
133	2	M	4	51	L L	1012	GG	-	-	10 9	23	sl	-	-
134	4	M	1	28	L S	1012	GC	-	-	10 9	22	sl	HL	-
135	4	M	4	50	L L	1212	GC	-	-	10 9	23	ss	HH	-
136	4	M	1	20	-	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
137	3	F	4	21	L L	1012	-	-	-	10 7	22	ll	HH	-
138	4	M	1	44	L S	1012	GG	-	-	9 9	22	ss	HL	-
139	2	M	1	26	L L	1012	GG	-	-	10 9	23	sl	-	-
140	5	M	1	43	L S	1012	GG	-	-	10 9	23	sl	-	-
141	2	M	2	22	S S	1012	GG	-	-	10 10	23	-	-	-
142	5	F	1	44	L L	1212	GC	-	-	10 10	33	ss	HL	-
143	2	M	4	50	L L	1012	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
144	1	M	1	50	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
145	3	M	4	22	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
146	3	M	1	18	L L	1012	GG	TT	1 2	10 9	33	ss	HL	GG
147	3	M	4	33	L S	1012	GG	TC	1 2	10 9	23	ss	HH	AG
148	2	M	2	28	S S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	-	-
149	3	M	1	29	L S	1212	-	-	-	10 7	23	ss	-	-
150	5	M	1	33	L L	1010	GC	TT	2 2	10 9	33	ss	-	GG
151	1	M	4	38	L L	1010	-	TT	-	-	23	sl	LL	-
152	3	M	4	36	L L	1010	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
153	2	M	1	36	S S	1012	GG	CC	2 2	10 9	23	ss	HL	AG
154	3	M	4	32	L L	1012	GC	CC	2 2	9 8	23	ss	HH	GG
155	1	F	1	42	S S	912	-	-	-	-	23	ss	-	-
156	3	F	4	18	L S	1012	GG	CC	2 2	10 8	22	sl	-	AG
157	2	M	4	22	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
158	3	M	1	32	S S	1212	GG	TC	2 2	.	33	ss	HH	GG
159	3	M	4	22	S S	1012	-	-	-	-	33	ss	HL	-
160	4	M	1	36	L L	1212	GG	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
161	3	M	1	37	S S	-	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AA
162	2	M	1	18	S S	-	GC	TT	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
163	2	M	1	22	L L	1010	-	-	-	.	23	sl	HL	-
164	1	M	1	59	L L	1012	-	-	-	9 9	33	ss	-	-

165	3	M	4	30	-	1212	-	-	-	11 10	33	ss	HL	-
166	3	M	1	22	L S	1010	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
167	4	F	1	22	L S	1012	-	-	-	10 10	33	sl	HH	-
168	3	M	1	25	L L	1010	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
169	3	M	4	31	S S	1012	-	-	-	10 10	22	sl	HH	-
170	3	F	1	26	L L	1012	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
171	2	M	1	38	L L	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	sl	HH	AA
172	3	M	4	25	L S	1212	-	-	-	10 9	23	sl	HH	-
173	3	M	1	22	-	-	-	-	-	10 10	-	-	-	-
174	3	M	4	25	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
175	2	M	1	33	S S	1212	GC	TC	2 2	9 9	23	ss	HL	GG
176	4	F	4	21	S S	1212	-	-	-	10 9	23	sl	HH	-
177	2	M	1	32	L L	1012	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
178	2	F	4	42	S S	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
179	1	M	1	42	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
180	3	M	2	39	L L	1012	GG	TC	2 2	9 9	33	ss	-	GG
181	5	F	1	40	L S	1012	-	CC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
182	3	M	4	30	L S	1012	-	-	-	-	23	ss	HL	-
183	2	M	4	45	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
184	3	M	1	22	L L	1012	-	-	-	10 4	23	ss	HL	-
185	2	M	2	29	L L	1212	-	-	-	10 9	23	ll	LL	-
186	2	M	1	29	S S	1212	-	-	-	9 9	23	ss	HH	-
187	1	M	2	46	L L	1212	-	-	-	9 9	23	ss	-	-
188	1	M	1	28	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
189	1	M	4	45	L L	1010	-	-	-	10 10	22	sl	HH	-
190	2	M	1	49	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	LL	-
191	3	M	1	22	L S	1212	-	-	-	-	23	ss	HH	-
192	3	M	4	24	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	LL	-
193	3	M	4	51	L S	1212	-	-	-	10 9	23	-	HL	-
194	3	M	1	28	L S	1212	-	-	-	9 9	23	sl	HH	-
195	2	M	4	25	L S	1012	-	-	-	10 9	33	sl	HL	-
196	3	M	1	47	-	1012	-	-	-	.	23	sl	HL	-
197	5	M	1	24	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
198	2	M	4	29	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	LL	-
199	3	F	2	19	L L	1012	GG	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
200	3	M	1	41	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
201	3	M	1	22	L L	1012	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
202	5	F	1	30	S S	1212	GC	CC	2 2	10 10	33	-	HL	AG
203	3	F	1	18	L S	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	-	AG
204	2	M	1	30	L L	1212	-	-	-	.	23	ss	HH	-
205	2	M	1	38	L S	1012	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	LL	GG
206	2	M	1	20	L S	1212	-	-	-	10 7	23	sl	HH	-
207	2	M	2	46	L L	-	-	-	-	.	22	ll	-	-
208	2	M	4	29	L S	1212	GC	TC	2 2	10 9	22	ss	HL	AG
209	5	M	1	33	L S	1010	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	-	AG
210	3	M	4	19	L L	-	-	-	-	.	33	ss	HH	-
211	2	M	1	28	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
212	2	M	4	19	L S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
213	3	F	4	37	S S	1212	GG	CC	2 2	9 9	23	sl	-	GG
214	2	F	4	42	S S	1012	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	-	GG
215	1	F	1	47	L S	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	-	HH	AA
216	3	M	4	37	L L	1010	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
217	5	F	4	30	L S	1212	GG	CC	2 2	9 9	22	ss	HL	GG
218	1	M	1	42	L L	1012	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
219	3	M	4	21	L L	1212	-	-	-	10 10	22	ll	-	-
220	3	M	1	33	L S	1212	GG	TC	2 2	11 10	23	ss	HL	AA

221	3	M	1	28	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
222	3	M	4	20	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
223	4	M	1	23	L S	1010	-	-	-	.	23	sl	HL	-
224	3	M	4	29	L L	1010	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	GG
225	3	M	1	28	S S	1212	-	-	-	10 10	33	sl	-	-
226	3	M	4	25	S S	1212	-	-	-	10 10	23	-	-	-
227	3	F	1	44	L L	1212	-	-	-	.	35	ss	HL	-
228	2	F	1	24	L L	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
229	2	M	1	37	L S	1212	GG	TC	2 2	9 9	23	ss	LL	GG
230	3	M	1	18	L L	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
231	2	F	2	28	L L	1012	-	-	-	10 10	23	sl	LL	-
232	5	F	1	28	S S	1212	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	AG
233	3	F	4	24	L L	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
234	4	F	1	24	L S	1212	-	-	-	10 9	23	sl	HH	-
235	3	M	1	28	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
236	2	M	1	28	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
237	2	F	1	29	L S	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	sl	LL	GG
238	3	M	4	31	S S	1012	GG	TC	2 2	9 9	22	ll	HL	GG
239	3	M	4	28	L S	-	-	-	-	.	33	ss	HL	-
240	4	F	3	23	L S	-	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	AA
241	3	F	1	21	L S	-	-	-	-	10 10	23	ll	LL	-
242	2	M	1	36	L L	-	GG	TC	1 2	10 9	22	ss	HH	GG
243	2	M	1	19	L S	-	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
244	3	M	1	27	L L	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
245	3	M	4	23	L L	1012	-	-	-	10 9	33	sl	LL	-
246	3	F	1	42	L L	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
247	2	M	4	33	S S	1012	GG	TT	1 2	.	23	sl	-	GG
248	3	F	2	30	L L	1212	-	-	-	10 9	-	sl	HH	-
249	2	F	1	23	L L	1010	-	-	-	.	23	ss	HH	-
250	5	M	2	32	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	-	-
251	1	F	1	27	L L	1010	GG	TC	1 2	10 10	23	sl	-	AA
252	3	M	1	23	L L	1012	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
253	3	M	4	23	L S	1212	-	-	-	9 8	23	sl	HH	-
254	2	M	1	20	L L	1212	-	-	-	10 9	22	ss	LL	-
255	2	M	1	25	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
256	2	M	4	27	L L	1212	-	-	-	10 9	33	ss	LL	-
257	5	F	4	28	L S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	LL	-
258	2	F	1	32	L L	1012	GC	CC	2 2	10 10	35	ss	-	AG
259	3	M	1	27	S S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
260	4	F	1	24	L S	1010	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
261	2	M	4	40	L L	1010	-	-	-	10 10	23	sl	HL	-
262	3	F	1	29	L L	1012	GC	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	AG
263	2	M	4	21	L S	1212	-	-	-	10 10	23	sl	HH	-
264	1	M	4	26	L S	1212	-	-	-	10 9	23	sl	-	-
265	4	M	1	20	S S	1012	-	-	-	.	23	ss	HL	-
266	2	F	1	45	S S	1012	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	LL	AG
267	5	F	2	23	L L	1010	-	-	-	.	23	sl	-	-
268	2	M	4	26	L S	1012	-	-	-	10 9	33	ss	-	-
269	5	F	1	44	L L	1010	-	-	-	.	33	ss	HL	-
270	3	M	4	32	L S	1012	GC	TC	2 2	.	35	ss	HH	GG
271	3	F	1	25	S S	1212	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
272	3	F	1	34	L S	1212	GG	TT	2 2	10 10	23	ss	HH	GG
273	3	M	1	27	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	LL	-
274	3	F	1	25	L S	1212	GG	TC	2 2	10 9	33	ss	HH	AG
275	4	M	1	20	S S	1212	-	-	-	11 10	33	ss	-	-
276	3	M	1	39	L L	1010	GC	TC	1 2	10 9	23	ss	HL	AG

277	2	F	1	34	L L	1012	GG	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
278	3	M	2	31	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
279	4	F	1	21	S S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
280	2	M	4	46	L S	1010	-	-	-	.	23	ss	-	-
281	2	F	4	32	L L	1012	CC	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
282	2	M	1	31	S S	1212	GG	TC	2 2	10 9	33	sl	HH	AG
283	3	M	4	21	L S	1212	GC	-	-	10 9	33	ss	HH	-
284	5	M	1	38	L S	1212	GG	TC	2 2	10 9	22	sl	HL	AG
285	2	M	4	28	L L	-	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
286	3	M	4	33	S S	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	sl	HL	AG
287	3	M	1	19	L S	1010	-	-	-	10 9	23	sl	-	-
288	3	M	1	27	L S	1012	-	-	-	9 9	22	-	-	-
289	5	M	1	33	S S	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	-	-	AA
290	3	M	4	21	L S	1012	-	-	-	10 9	23	-	-	-
291	2	F	1	27	S S	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	sl	-	GG
292	0	M	4	28	L L	1212	GC	-	-	9 7	23	sl	HL	-
293	4	M	4	25	L S	1212	-	-	-	11 10	23	-	HL	-
294	3	M	2	20	S S	1012	GG	-	-	10 9	22	-	HL	-
295	3	M	2	20	L L	1010	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
296	1	F	1	35	L L	1010	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
297	3	M	1	21	L L	1012	GG	-	-	10 10	33	ss	HH	-
298	3	F	1	21	S S	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HL	-
299	2	M	4	24	L L	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HH	-
300	3	M	2	24	S S	1212	GC	-	-	.	23	sl	-	-
301	1	F	1	51	S S	1012	GC	CC	2 2	10 9	33	ss	LL	AG
302	3	M	1	22	L L	1012	GC	-	-	10 9	33	ss	HH	-
303	3	F	4	38	L L	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
304	2	F	4	25	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HH	-
305	3	M	1	29	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
306	2	M	2	47	L L	1012	-	-	-	9 8	23	ss	HH	-
307	3	M	4	25	S S	1012	GC	-	-	10 9	33	sl	-	-
308	0	F	4	32	L L	1012	-	-	-	10 9	23	sl	HL	-
309	2	M	4	34	L L	910	-	-	-	.	22	sl	HL	-
310	2	F	4	50	L S	1212	GG	CC	2 2	10 10	23	sl	LL	GG
311	2	F	1	24	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
312	2	F	1	49	L S	1012	-	TC	2 2	10 9	23	ss	LL	GG
313	2	M	4	29	L S	1012	-	-	-	10 9	22	ss	HL	-
314	2	M	4	38	S S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
315	4	M	1	22	L S	1012	-	-	-	.	23	ss	HH	-
316	2	M	1	20	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
317	3	F	1	25	L S	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	AG
318	2	F	4	36	L L	1012	GG	CC	2 2	10 9	23	sl	LL	AG
319	3	M	4	38	L L	1212	-	-	-	10 10	23	sl	-	-
320	2	M	1	29	L L	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
321	2	M	4	22	L S	1012	-	-	-	10 10	23	sl	HH	-
322	3	M	4	32	L L	1010	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
323	1	M	4	43	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
324	2	M	1	51	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
325	3	F	1	36	L L	1012	CC	TC	2 2	10 6	23	sl	HL	GG
326	2	M	4	32	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	LL	-
327	2	M	4	26	L L	1012	-	-	-	.	23	ss	HH	-
328	2	F	1	25	L S	1012	GC	TT	2 2	9 9	33	ss	HL	AA
329	3	M	4	25	L L	1012	-	-	-	10 9	23	sl	HL	-
330	5	M	1	30	L L	1012	-	-	-	.	33	sl	HL	AG
331	2	M	1	38	L L	1212	-	CC	2 2	10 10	33	ss	-	-
332	2	M	1	24	S S	1212	-	-	-	.	23	ss	HH	-

333	3	F	1	24	S S	1212	-	-	-	.	23	ss	LL	-
334	1	M	4	43	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	-	-
335	3	M	1	24	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
336	3	M	1	26	L L	1012	-	-	-	.	23	ss	HL	-
337	4	M	1	32	S S	1212	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
338	3	M	2	39	L L	1012	GC	TT	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
339	2	F	4	79	S S	1012	GG	TC	2 2	10 9	22	ll	HL	AG
340	3	F	1	60	L S	1212	-	CC	2 2	10 9	23	sl	-	GG
341	2	M	2	43	L L	1212	GG	-	2 2	10 9	23	sl	HL	GG
342	3	F	1	42	L S	1212	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
343	2	M	1	24	L S	1010	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
344	4	F	1	27	L S	1212	-	-	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
345	2	M	1	37	S S	1212	-	CC	2 2	10 10	23	ss	-	GG
346	2	M	4	34	L L	1212	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
347	3	M	2	42	L S	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	HH	GG
348	3	M	4	32	L S	1212	GG	TC	2 2	9 9	23	sl	-	AA
349	3	M	4	23	L S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
350	1	M	4	36	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
351	2	F	2	24	L S	1012	-	-	-	10 10	23	sl	-	-
352	3	M	1	29	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
353	5	F	1	30	L S	1010	GG	TT	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
354	5	M	1	27	L L	1012	-	-	-	10 10	22	ll	HL	-
355	3	F	1	34	L L	1012	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
356	2	M	1	29	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
357	2	M	4	27	L S	1212	-	-	-	.	23	sl	HL	-
358	3	M	2	34	L S	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	sl	HL	GG
359	3	F	1	36	S S	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
360	1	M	4	46	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	-	-
361	2	F	4	32	S S	1012	-	TT	1 1	10 9	23	ss	HH	GG
362	5	F	1	26	S S	1012	GC	TC	2 2	9 9	23	ss	HL	AG
363	3	F	1	42	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
364	2	M	1	42	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
365	3	F	4	27	-	-	-	-	-	10 10	-	-	-	-
366	4	F	1	25	L S	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
367	3	M	4	20	L S	1010	-	-	-	10 9	33	-	HL	-
368	5	F	4	37	L L	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
369	3	M	1	25	S S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
370	1	M	2	32	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
371	2	F	4	25	S S	1212	-	-	-	.	23	sl	HH	-
372	2	M	4	33	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ll	HL	-
373	3	M	4	20	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	HH	-
374	3	M	4	19	L L	1010	-	-	-	.	23	ss	HH	-
375	3	F	1	26	L S	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
376	3	F	4	28	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
377	3	M	2	40	L L	1212	GC	CC	2 2	10 9	23	sl	HH	GG
378	3	M	4	31	L L	1212	GC	-	-	.	23	ss	-	-
379	1	M	1	51	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	LL	-
380	2	M	1	54	L L	1012	-	-	-	10 10	23	ss	LL	-
381	3	F	4	20	L S	1212	-	-	-	10 10	35	ss	HH	-
382	3	M	1	21	L L	1212	-	-	-	.	25	ss	HL	-
383	3	F	4	18	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HH	-
384	0	M	1	47	L S	1012	-	-	-	.	33	sl	HH	-
385	4	F	4	21	S S	1212	-	-	-	.	23	sl	HL	-
386	3	M	1	23	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
387	3	F	4	19	L L	1010	-	TC	2 2	10 10	22	sl	HL	AG
388	2	M	1	23	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-

389	2	F	4	31	L S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	-	-
390	1	M	4	35	L S	1012	-	-	-	10 10	23	sl	-	-
391	2	M	4	41	-	-	-	-	-	10 10	23	sl	-	-
392	2	M	4	44	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ll	-	-
393	5	F	1	34	L S	1212	GC	TT	1 2	10 10	22	sl	HH	AG
394	3	M	1	20	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ll	HL	-
395	2	M	2	29	L L	1212	-	-	-	10 10	23	sl	HH	-
396	3	M	1	23	L L	1012	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
397	5	M	1	44	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
398	5	M	1	33	S S	1212	GC	TT	2 2	10 9	22	ss	HL	GG
399	3	F	1	18	L S	1212	-	TC	2 2	10 9	22	sl	-	GG
400	3	F	1	38	L L	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	LL	GG
401	5	M	1	25	L S	1012	-	-	-	.	23	ss	HH	-
402	3	F	1	38	L L	1010	GG	CC	2 2	10 9	33	sl	LL	AG
403	2	M	4	28	L S	1212	-	-	-	.	23	ss	LL	-
404	5	F	1	46	L S	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
405	2	M	1	34	L L	-	CC	TC	2 2	10 10	33	sl	HL	GG
406	2	M	4	39	L L	1010	-	-	-	10 9	23	ll	HH	-
407	3	M	1	23	L L	1012	-	-	-	.	23	ss	HL	-
408	3	F	4	43	L L	1010	GC	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	AA
409	3	M	2	25	L L	1012	-	-	-	.	23	sl	HL	-
410	2	M	2	42	L L	1212	GC	TC	2 2	10 9	22	sl	-	GG
411	5	M	1	42	L L	1212	-	-	-	10 10	22	ll	-	-
412	2	F	1	31	L S	1212	GG	TT	2 2	10 10	33	ll	HH	AG
413	2	M	4	28	L L	1012	-	-	-	.	35	ss	-	-
414	1	F	4	34	L L	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
415	5	M	1	40	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
416	2	M	1	35	S S	1212	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	AA
417	3	M	4	41	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	-	-
418	3	F	4	25	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
419	3	M	2	23	L L	1012	-	-	-	.	23	ss	-	-
420	5	F	1	36	L S	1012	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	-	GG
421	3	M	4	19	L L	1212	-	-	-	.	23	ss	HH	-
422	3	M	1	25	L L	1012	-	-	-	.	23	sl	-	-
423	0	F	1	44	L S	1012	-	TT	2 2	.	33	sl	HH	GG
424	3	M	2	21	L L	1010	-	-	-	.	23	sl	HH	-
425	3	M	4	28	L L	1010	-	-	-	10 10	23	sl	HL	-
426	5	M	1	29	S S	1012	-	-	-	.	33	ss	LL	-
427	2	M	1	21	L L	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
428	4	F	1	23	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
429	2	M	4	20	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
430	5	M	1	28	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	LL	-
431	3	M	2	25	L S	1212	-	-	-	.	22	sl	HL	-
432	3	M	4	31	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
433	3	F	1	42	L S	-	-	CC	2 2	10 10	23	ss	LL	AA
434	1	M	1	60	-	1012	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
435	5	F	2	60	L L	1010	GC	CC	2 2	10 10	23	ss	-	GG
436	1	M	2	31	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
437	2	M	1	30	L S	-	-	-	-	9 9	23	-	HH	-
438	3	M	1	29	L S	-	-	-	-	.	23	ss	-	-
439	3	M	4	22	-	1212	-	-	-	-	23	ss	-	-
440	2	F	2	48	L S	1212	GC	TC	1 2	10 10	23	ss	-	AA
441	5	M	1	29	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	HL	-
442	4	F	1	21	L L	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
443	2	M	1	24	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	HH	-
444	3	M	4	36	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	-	-

445	3	F	1	38	L S	1212	GC	TC	1 2	9 9	23	ss	-	GG
446	3	F	4	43	L L	1010	-	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
447	3	M	1	25	L L	1212	-	-	-	.	23	ss	-	-
448	2	F	4	30	L S	1212	GG	TT	2 2	10 9	23	ss	LL	-
449	3	F	1	31	-	-	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
450	1	M	4	51	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	HL	-
451	3	F	2	35	S S	1010	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	-	GG
452	3	F	1	19	L S	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	sl	-	GG
453	3	F	4	31	L S	1012	GC	CC	2 2	10 10	23	ss	-	GG
454	4	F	4	23	L S	1012	-	-	-	10 10	23	sl	HH	-
455	2	F	4	32	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	HL	-
456	0	M	1	49	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
457	4	M	2	43	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	HH	-
458	3	F	4	21	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
459	3	M	2	21	S S	1212	-	-	-	.	33	ss	-	-
460	2	M	4	29	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
461	3	M	4	30	L S	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	ll	HH	GG
462	3	M	4	34	L L	1010	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
463	3	M	1	22	S S	1212	-	-	-	.	23	ss	-	-
464	3	M	1	42	L L	1012	-	-	-	-	33	ss	-	-
465	1	M	4	35	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
466	3	F	2	24	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
467	3	F	1	52	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	33	sl	HH	AG
468	0	F	4	53	L L	1012	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
469	2	M	1	29	S S	1212	-	-	-	.	35	ss	-	-
470	3	M	1	21	-	1212	-	-	-	.	23	ss	-	-
471	2	M	4	30	L S	1212	CC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
472	3	F	4	25	L L	1010	-	-	-	9 9	23	ss	LL	-
473	3	M	4	24	L S	1010	-	-	-	.	23	ss	-	-
474	3	M	1	25	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	HL	-
475	0	F	1	42	L L	912	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	HH	GG
476	1	M	4	37	L L	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
477	2	M	4	25	L L	1010	-	-	-	.	33	ss	-	-
478	1	M	4	38	L S	1212	-	-	-	10 9	22	sl	-	-
479	2	F	4	30	L S	1212	-	-	-	.	23	sl	HH	-
480	2	M	4	30	S S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
481	3	M	1	32	L S	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
482	3	M	1	18	S S	1212	GC	TT	2 2	9 9	23	ss	HH	GG
483	3	F	1	28	L L	1010	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
484	4	M	4	19	S S	1212	-	-	-	.	33	ss	HH	-
485	3	M	4	37	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	HL	-
486	1	F	2	42	L S	1012	-	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
487	3	M	4	34	-	1212	-	-	-	.	23	-	-	-
488	2	F	4	53	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
489	3	F	1	18	L S	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	-	GG
490	3	M	1	23	L S	1212	-	-	-	.	22	sl	HH	-
491	2	F	1	21	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
492	4	F	1	24	L L	-	-	-	-	.	33	sl	HH	-
493	2	M	2	23	L S	1012	-	-	-	.	13	sl	HL	-
494	3	F	4	22	L L	-	-	-	-	.	33	ss	HH	-
495	5	F	1	36	L S	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	LL	GG
496	3	M	4	56	L S	-	-	-	-	.	23	ss	HL	-
497	2	M	4	42	L S	1012	-	-	-	.	23	ss	-	-
498	1	M	4	43	L L	1012	-	-	-	.	23	ss	-	-
499	3	F	1	56	S S	1012	-	TC	2 2	10 9	33	ss	LL	GG
500	2	M	4	24	L L	-	-	-	-	.	23	sl	HH	-

501	2	M	2	18	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
502	2	M	1	37	L L	1012	-	TC	2 2	.	33	ss	HL	GG
503	3	M	1	42	L S	-	-	TC	2 2	.	33	ss	HL	AG
504	1	M	4	31	L L	-	-	-	-	.	23	ss	HH	-
505	5	M	1	32	L S	1012	GG	TC	2 2	9 9	22	ss	HH	AG
506	3	M	1	54	S S	1012	-	CC	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
507	2	F	1	23	L S	1012	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
508	1	M	1	28	L L	1212	-	-	-	.	33	ss	-	-
509	2	M	1	37	S S	1212	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
510	1	M	1	39	L L	1012	GC	TT	2 2	10 9	23	ss	HL	AA
511	3	F	1	20	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
512	4	M	1	28	S S	1212	-	-	-	.	23	ss	-	-
513	4	M	1	26	L S	1212	-	-	-	.	33	sl	HH	-
514	2	M	4	44	L S	1212	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
515	1	F	1	53	L S	1212	-	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
516	3	M	1	20	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
517	2	M	1	49	L S	1012	-	TT	2 2	10 10	33	sl	HL	GG
518	2	M	4	42	L L	1212	-	-	-	10 9	22	sl	-	-
519	3	M	1	34	S S	1212	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	LL	GG
520	4	F	2	20	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
521	2	M	2	27	L S	1212	-	-	-	9 9	22	ss	HL	-
522	4	F	3	18	L S	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
523	2	M	4	27	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
524	3	F	1	28	S S	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
525	3	F	1	37	L S	1012	GG	TC	1 2	10 10	35	ss	HH	GG
526	5	M	1	45	L S	1010	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
527	3	M	1	31	S S	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
528	4	M	1	23	L S	1012	-	-	-	10 10	23	sl	HL	-
529	5	M	3	23	L S	1212	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
530	3	M	1	20	L L	1012	-	-	-	.	22	sl	HL	-
531	2	M	4	26	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
532	5	M	1	32	L S	1010	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	LL	AG
533	3	M	1	19	L S	1012	-	-	-	10 9	22	ss	HH	-
534	2	M	1	31	L L	1010	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AG
535	1	M	1	33	L S	1010	GG	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
536	3	M	1	29	L S	1010	-	-	-	10 9	23	ss	LL	-
537	3	F	2	41	L S	1212	-	CC	2 2	10 10	22	sl	HL	GG
538	3	M	1	23	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
539	3	M	4	25	L L	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
540	2	M	2	31	L S	1212	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
541	3	F	1	19	L S	1012	-	-	-	9 8	23	ss	HH	-
542	3	M	4	22	S S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
543	3	F	1	32	L S	1212	GG	CC	2 2	10 9	22	sl	-	-
544	2	F	4	30	L S	-	GG	TC	1 2	10 9	23	-	HL	AG
545	2	F	4	36	S S	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
546	3	M	1	31	S S	1212	GG	TC	1 2	10 9	23	ss	-	GG
547	4	F	1	24	L S	-	-	-	-	.	23	ss	HH	-
548	2	M	4	55	S S	1012	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
549	3	F	1	25	L L	1212	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
550	1	F	1	30	L L	1012	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	-
551	5	F	1	29	L L	1212	GG	TT	1 1	10 9	33	ss	-	AG
552	4	M	2	55	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	22	sl	HL	GG
553	4	F	1	20	L L	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
554	2	F	4	34	S S	1212	GG	CC	2 2	10 9	23	sl	HH	GG
555	1	M	2	42	L S	1010	GC	TT	2 2	10 9	23	ss	-	GG
556	2	M	4	45	L S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-

557	2	M	4	41	L L	-	-	-	-	.	33	ss	HH	-
558	4	M	1	22	S S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
559	5	M	3	35	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	22	ss	HL	AG
560	3	M	4	20	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
561	3	M	1	40	S S	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
562	4	F	1	22	L S	1212	-	-	-	10 9	22	ss	-	-
563	3	F	1	20	L S	1212	-	-	-	9 9	23	ss	HH	-
564	4	F	1	19	S S	1212	-	-	-	9 9	22	ss	HH	-
565	3	M	4	46	L S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
566	5	M	1	58	L L	1010	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	LL	GG
567	3	M	4	36	L L	1012	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
568	2	M	4	37	S S	1212	-	TC	1 2	10 9	23	ss	-	GG
569	3	M	4	28	L L	1012	-	-	-	10 9	23	sl	HH	-
570	2	F	4	25	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
571	3	F	4	21	L L	1012	-	-	-	10 10	22	ll	LL	-
572	2	F	4	53	L S	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
573	3	F	1	25	L S	1212	GG	CC	2 2	10 9	22	ss	-	GG
574	2	F	4	31	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
575	2	M	4	40	L S	1012	-	-	-	10 10	22	sl	LL	-
576	1	M	4	53	S S	1012	CC	CC	2 2	10 9	33	ss	LL	AG
577	3	F	1	32	S S	1212	-	CC	2 2	10 9	23	ss	-	GG
578	2	M	4	27	L L	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
579	3	M	4	39	-	-	-	CC	2 2	.	-	-	-	GG
580	3	M	4	28	L S	1212	-	-	-	.	23	ss	HL	-
581	5	M	4	32	L L	-	-	TC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
582	4	M	1	23	L L	1212	-	-	-	10 10	35	ss	HH	-
583	1	F	4	28	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
584	3	M	1	20	S S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
585	3	M	4	44	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
586	4	F	3	21	L S	1212	GC	TT	2 2	11 10	23	sl	-	AG
587	4	F	1	19	L S	1012	-	-	-	10 9	23	-	HL	-
588	2	M	2	22	L L	1012	-	-	-	.	23	sl	-	-
589	2	F	1	57	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	LL	-
590	3	M	1	19	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ll	HH	-
591	2	M	4	33	L S	1010	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
592	3	M	4	22	L S	1012	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
593	2	M	2	23	L L	1012	-	-	-	.	22	-	LL	-
594	3	F	4	51	L S	1012	-	-	-	10 9	23	-	-	-
595	1	F	1	57	L S	1010	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	LL	AG
596	3	M	4	56	L L	1010	-	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
597	3	M	2	46	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
598	2	M	1	45	S S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
599	2	M	4	25	S S	1012	-	-	-	10 10	33	-	HH	-
600	5	M	3	43	L L	1212	-	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
601	4	F	4	27	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
602	3	M	1	57	L S	1012	-	TT	2 2	10 10	33	sl	HL	AG
603	5	M	2	40	L S	-	-	TC	2 2	10 10	22	-	-	GG
604	4	M	4	28	L L	1012	-	-	-	10 9	23	-	HL	-
605	3	F	1	23	L S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
606	2	M	1	24	S S	1212	-	-	-	10 10	33	sl	LL	-
607	3	M	4	37	L S	1212	-	-	-	10 10	23	sl	HH	-
608	2	M	4	24	S S	1012	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
609	1	F	4	43	L S	1012	CC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
610	0	M	4	39	L L	1212	-	-	-	10 10	23	sl	-	-
611	2	M	4	33	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
612	2	M	4	32	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-

613	4	M	4	28	L S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
614	2	F	4	39	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	22	sl	HL	GG
615	3	M	2	29	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HH	-
616	3	F	1	21	L S	1012	-	-	-	9 9	22	ss	LL	-
617	3	F	4	20	L L	1212	-	-	-	10 10	23	sl	HH	-
618	2	M	4	21	L L	-	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
619	3	F	4	22	L S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
620	2	F	1	42	L L	1212	-	-	-	10 9	23	sl	HL	-
621	2	M	1	36	L S	1010	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
622	3	M	4	24	L L	1212	-	-	-	10 9	13	ss	LL	-
623	3	M	4	31	L S	-	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
624	2	M	4	32	S S	1012	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
625	3	F	4	43	L L	1212	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
626	3	M	4	25	S S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
627	3	M	2	27	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
628	3	M	1	30	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
629	3	F	1	30	L L	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
630	3	M	1	53	L S	1010	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
631	3	M	4	29	L S	1212	-	-	-	10 8	33	ss	HL	GG
632	3	F	1	20	L S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
633	3	F	4	36	S S	1212	-	TC	2 2	-	23	ss	HL	-
634	3	M	4	27	L S	1010	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
635	4	M	1	44	L S	1212	-	-	-	10 9	23	sl	LL	-
636	2	M	1	30	L L	1012	-	-	-	10 9	23	sl	HH	-
637	3	M	1	35	L L	1012	GG	TT	2 2	10 6	23	sl	LL	AG
638	2	M	1	21	L L	1010	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
639	2	M	4	52	S S	1012	-	TC	2 2	10 10	23	-	HH	GG
640	3	M	1	39	L L	1212	-	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
641	3	M	4	20	L S	1212	-	-	-	-	22	ss	HL	-
642	3	M	4	51	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
643	3	F	1	26	L S	1212	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
644	4	F	1	29	L L	1012	-	TC	2 2	10 9	33	ss	HH	GG
645	3	M	4	24	S S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
646	2	M	4	21	L L	1012	-	-	-	.	22	sl	HL	-
647	5	M	4	27	S S	-	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
648	3	M	4	37	L S	1012	-	-	-	.	23	ss	LL	-
649	5	M	4	47	L L	1010	-	-	-	.	33	ss	HL	-
650	3	M	1	30	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
651	3	M	4	40	L S	912	-	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	GG
652	1	F	4	45	L L	1212	-	TT	2 2	9 9	22	-	HH	GG
653	2	M	4	43	L S	1012	-	-	-	10 10	33	sl	HH	-
654	1	M	4	46	L L	1012	-	CC	2 2	10 9	23	-	-	GG
655	4	M	1	20	S S	1012	-	-	-	.	33	ss	-	-
656	5	M	1	40	L S	1010	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
657	3	F	1	20	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
658	3	F	1	24	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
659	3	M	1	34	L L	1212	-	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
660	1	M	4	42	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
661	2	M	1	38	L L	1012	-	TC	2 2	10 9	23	-	HH	AA
662	2	F	4	36	S S	1010	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
663	3	M	4	26	L L	1010	-	-	-	.	33	-	HL	-
664	1	F	4	56	-	-	-	CC	2 2	10 9	-	-	-	GG
665	1	M	4	31	L L	1010	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
666	3	M	4	53	S S	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
667	2	F	4	41	S S	1012	-	CC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
668	5	M	4	41	S S	1212	-	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG

669	3	F	4	18	L S	1212	-	TC	2 2	10 9	22	ss	LL	AG
670	3	M	4	42	L L	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
671	2	F	4	44	L S	1012	-	CC	2 2	9 9	22	ss	HL	GG
672	3	M	4	26	L L	1012	-	-	-	10 10	23	ll	HL	-
673	2	F	4	26	S S	1212	-	-	-	10 10	22	ss	HH	-
674	5	F	1	24	L L	1012	-	-	-	9 9	33	-	HL	-
675	4	F	4	22	L L	1012	-	-	-	.	22	ss	-	-
676	3	M	4	19	L L	1012	CC	CC	2 2	9 9	23	ss	HL	AG
677	3	M	1	36	L S	1012	GG	TT	2 2	10 10	33	sl	HH	AG
678	1	M	4	49	S S	1012	GG	TC	2 2	9 9	33	ss	LL	GG
679	2	M	1	36	S S	1012	-	TC	2 2	10 10	23	sl	-	GG
680	5	M	4	34	S S	1012	-	-	-	10 10	33	sl	-	-
681	3	F	1	25	L S	1212	GC	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
682	3	F	4	22	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
683	3	F	4	19	L S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
684	2	M	1	54	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
685	3	M	1	40	-	-	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
686	2	F	1	47	L L	-	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
687	2	M	4	28	L L	-	-	-	-	10 10	22	sl	HL	-
688	2	M	4	27	L S	-	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
689	4	F	1	41	L S	1012	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
690	4	F	4	35	L S	1212	-	TC	2 2	10 9	33	sl	HH	AG
691	2	M	4	35	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
692	2	F	1	53	L L	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
693	3	F	1	44	L S	1012	GG	CC	2 2	10 9	23	sl	HL	AG
694	2	M	4	40	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	-	-
695	5	M	1	28	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HL	-
696	2	M	4	24	L L	1212	-	-	-	10 10	33	ss	LL	-
697	3	F	1	40	L L	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	GG
698	3	M	4	22	-	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
699	2	M	2	20	L S	1010	-	-	-	10 10	23	sl	HL	-
700	2	F	4	46	L L	1012	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	LL	GG
701	3	M	1	55	S S	1212	CC	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
702	3	M	1	18	L S	1212	-	CC	2 2	10 10	33	sl	HL	GG
703	2	F	4	28	L S	1012	-	-	-	9 9	22	ll	HH	-
704	2	M	4	48	S S	1212	-	TC	2 2	10 10	23	ss	HH	AG
705	2	M	1	30	L S	1212	-	-	-	.	23	ss	HH	-
706	3	M	2	23	L S	1212	-	-	-	10 10	22	ll	HH	-
707	3	M	4	39	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
708	1	M	4	50	L S	1012	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
709	3	M	1	18	L S	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
710	3	M	2	20	L L	1010	-	-	-	10 10	33	sl	HL	-
711	3	M	1	23	L L	1212	-	-	-	10 9	13	ss	-	-
712	2	M	4	32	L S	1012	-	CC	1 2	10 9	23	ss	HH	GG
713	1	M	1	43	S S	1012	-	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
714	5	M	1	59	L L	1012	-	CC	1 1	10 9	33	ss	HL	GG
715	3	M	2	21	L L	1012	-	-	-	10 9	23	sl	HH	-
716	3	M	4	49	L S	1212	-	-	-	10 9	22	sl	HL	-
717	1	F	1	31	L L	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
718	3	F	1	20	L L	1012	GG	-	-	10 9	23	ss	HH	-
719	3	M	1	33	-	1012	-	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
720	1	M	4	50	S S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HL	-
721	3	M	1	29	L L	1012	-	-	-	10 9	23	ss	LL	-
722	3	M	2	30	L L	1012	-	-	-	10 9	13	ss	HL	-
723	3	M	1	18	L L	1012	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	LL	GG
724	2	M	2	33	S S	1212	GG	TC	2 2	10 10	25	ss	HL	GG

725	2	M	4	19	S S	912	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
726	3	M	4	18	L L	1012	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
727	3	M	1	18	-	-	-	-	-	10 10	23	ss	HL	-
728	2	M	4	28	S S	-	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
729	3	M	1	23	L S	1010	-	-	-	10 9	33	ss	HL	-
730	2	M	1	54	L S	1212	CC	TC	2 2	9 9	22	ss	-	GG
731	2	M	2	53	L S	1012	-	-	-	10 9	23	ss	HH	AG
732	3	M	4	25	L S	-	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
733	3	M	2	29	L S	1212	-	-	-	10 10	23	ss	HH	-
734	3	M	1	32	L S	1012	GC	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
735	2	M	1	29	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
736	3	F	1	28	S S	1212	-	TC	2 2	10 10	33	sl	HL	AG
737	2	F	4	35	L L	-	GG	TC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
738	1	M	4	51	L S	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	sl	LL	AG
739	3	M	1	22	S S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
740	3	F	4	21	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HH	-
741	3	M	1	30	L S	1010	-	-	-	9 9	22	ss	LL	-
742	3	M	4	24	L L	1212	-	-	-	10 9	25	ss	HL	-
743	1	M	4	29	L L	1212	-	-	-	10 10	23	ss	-	-
744	2	M	4	35	L S	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
745	5	F	4	20	L S	1212	-	-	-	.	23	ss	-	-
746	3	M	1	48	L S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
747	4	F	4	41	L L	1012	-	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
748	2	M	4	21	L L	1212	-	-	-	.	23	ss	HL	-
749	3	F	4	40	S S	1212	GG	TT	2 2	10 8	22	ll	HL	GG
750	2	F	1	40	L S	1012	GC	TC	2 2	10 10	23	ss	HH	GG
751	3	M	1	31	L L	1012	-	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
752	2	M	4	35	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HL	-
753	5	M	1	44	L S	-	-	-	-	.	23	ss	HL	-
754	3	F	2	19	L S	1012	GC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
755	5	F	4	25	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
756	2	M	4	36	L S	1212	-	-	-	10 10	23	sl	-	-
757	2	M	4	31	L L	-	-	-	-	.	33	ss	-	-
758	1	M	4	43	S S	1212	-	-	-	10 10	22	sl	HL	-
759	2	M	4	47	L S	1212	-	-	-	9 9	33	ss	HH	-
760	2	M	2	22	L L	1212	-	-	-	9 9	23	ss	HL	-
761	3	M	1	42	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	-	-
762	3	M	4	39	S S	1012	-	TC	2 2	10 9	23	sl	HL	GG
763	3	F	1	41	L S	1212	-	TC	2 2	.	23	ss	-	AG
764	3	F	1	37	L S	1012	GG	TC	2 2	9 9	23	sl	HL	AA
765	3	M	1	26	L S	1012	GG	-	-	.	33	sl	-	-
766	3	M	1	21	L L	1012	-	-	-	.	33	sl	-	-
767	3	M	4	40	L L	1212	-	-	-	10 10	23	sl	HL	-
768	1	M	2	23	L S	1212	-	-	-	10 10	23	sl	HL	-
769	2	M	4	24	L S	1012	-	-	-	.	23	ss	HL	-
770	1	M	4	23	L L	1212	-	-	-	10 10	22	sl	-	-
771	2	M	4	38	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	22	sl	HL	GG
772	2	M	4	42	L L	1012	-	-	-	10 9	33	ss	HH	-
773	3	M	4	21	-	-	-	-	-	-	-	-	HH	-
774	2	M	4	40	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
775	5	F	4	24	L S	1212	-	-	-	10 9	23	ss	HH	-
776	2	M	1	26	S S	1212	-	-	-	.	23	ss	HH	-
777	2	M	4	42	L L	-	-	CC	2 2	.	23	ss	HL	AA
778	2	M	4	30	L L	1012	-	-	-	-	33	ss	-	-
779	3	M	1	43	-	1212	-	-	-	10 10	-	-	-	-
780	3	M	1	36	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	23	ss	-	GG

781	3	M	1	21	S S	1012	-	-	-	.	33	sl	LL	-
782	2	F	4	25	L S	1010	-	-	-	.	33	ss	-	-
783	5	M	4	32	L S	1012	-	-	-	.	23	ss	HL	-
784	4	F	1	28	L S	1012	GG	TC	2 2	11 9	23	ss	HL	GG
785	2	M	1	24	L S	1212	-	-	-	10 10	33	ss	HL	-
786	5	M	4	21	S S	1010	-	-	-	10 10	22	ll	HL	-
787	3	M	4	40	-	1212	-	-	-	-	33	ss	HL	-
788	5	F	4	33	S S	1010	GC	CC	2 2	.	22	sl	LL	GG
789	3	F	4	31	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	HH	-
790	3	M	1	21	L S	1010	-	-	-	.	23	ss	HL	-
791	4	M	3	23	L S	1212	CC	TC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
792	3	F	1	25	L S	-	-	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
793	1	M	4	49	L S	1212	-	-	-	.	23	ss	-	-
794	5	F	1	27	L S	1010	-	TT	2 2	10 10	33	sl	HH	AG
795	3	F	1	18	L L	1012	GC	TT	2 2	.	33	ss	HH	GG
796	1	M	4	30	L S	1012	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
797	5	M	4	31	L S	1212	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
798	1	F	1	52	S S	1212	-	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	AG
799	3	F	1	22	L L	1012	-	-	-	.	33	ss	HH	GG
800	1	M	4	30	L S	1012	-	-	-	.	33	ss	HH	-
801	1	M	4	50	S S	1012	GC	TC	2 2	10 9	33	sl	HL	-
802	2	M	4	27	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HH	-
803	3	F	1	23	S S	1212	-	-	-	.	23	ss	HL	-
804	5	F	1	38	S S	1212	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
805	5	M	1	58	L L	1012	-	TC	2 2	10 9	23	ss	LL	AA
806	1	M	4	30	L S	1212	-	-	-	.	23	sl	LL	-
807	3	F	1	32	L S	1212	GG	TC	2 2	10 10	33	sl	HH	AG
808	2	M	4	39	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	LL	-
809	3	F	2	20	L L	1212	-	-	-	.	22	sl	LL	-
810	3	M	1	32	L L	1012	GC	TC	2 2	10 10	33	ss	-	GG
811	5	M	4	33	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	LL	-
812	2	M	4	32	L S	1212	-	-	-	.	23	ss	HH	-
813	3	F	2	19	L S	-	GG	TC	2 2	10 10	23	sl	HL	GG
814	4	M	1	34	L L	-	-	-	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
815	2	M	1	30	S S	-	-	-	-	.	23	ss	HL	-
816	4	F	1	39	-	-	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
817	3	M	4	24	L L	-	-	-	-	.	33	ss	HL	-
818	3	M	4	24	L S	-	-	-	-	.	23	ss	HH	-
819	3	M	4	29	L L	-	-	-	-	.	23	sl	HH	-
820	3	F	1	43	L S	-	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	LL	AG
821	1	M	1	39	L L	-	GC	CC	1 1	10 9	23	ss	HH	AG
822	3	M	4	20	L L	-	-	-	-	.	23	ss	HL	-
823	4	F	4	27	L L	-	-	-	-	.	33	ss	HH	-
824	3	M	4	20	-	-	-	-	-	.	23	ss	-	-
825	3	F	1	28	L L	-	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
826	3	M	4	39	-	-	-	-	-	-	22	sl	HH	-
827	3	F	1	23	S S	-	-	-	-	.	22	ss	HH	-
828	5	M	3	37	S S	-	GG	CC	1 2	10 10	33	ss	-	AG
829	3	M	1	31	L L	-	GC	CC	1 1	10 10	23	ss	HL	GG
830	3	F	1	21	S S	-	-	-	-	.	23	ss	HL	-
831	5	M	4	36	L S	-	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
832	1	M	1	35	-	-	CC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
833	3	M	4	28	S S	1012	-	-	-	10 10	33	ss	HH	GG
834	4	F	4	29	-	1212	-	-	-	.	23	ll	HH	-
835	3	M	4	23	S S	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
836	3	M	1	31	L S	1212	GG	TC	2 2	9 9	23	ss	HL	AG

837	3	F	1	41	L L	1012	GC	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
838	3	M	1	19	-	-	-	-	-	.	33	sl	HL	-
839	4	F	1	26	S S	1212	GC	TT	2 2	.	33	ss	HH	AG
840	3	F	4	18	S S	1212	GC	CC	2 2	10 10	23	ss	HL	AG
841	3	F	4	19	L S	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	LL	GG
842	3	M	1	34	L S	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HL	AG
843	1	M	4	37	L S	1012	-	-	-	.	23	sl	HH	-
844	2	M	4	47	L S	1012	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
845	3	F	4	39	L S	1012	GC	TC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
846	5	F	1	30	S S	1212	GG	TC	2 2	10 10	35	ss	HL	GG
847	3	F	1	32	L L	910	CC	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
848	3	M	4	19	L S	1010	GC	-	-	.	23	ss	HL	-
849	4	F	1	26	L L	1212	-	TC	2 2	10 10	33	sl	HL	AG
850	1	F	4	41	L S	1212	GG	TT	2 2	10 10	33	ss	HL	AG
851	3	M	4	49	L S	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	LL	GG
852	2	M	4	35	S S	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
853	1	M	1	26	-	1212	-	-	-	.	23	ss	HL	-
854	1	F	1	22	-	1010	-	-	-	.	23	sl	HH	-
855	4	F	4	19	L L	1212	-	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
856	3	F	4	25	L L	1010	-	-	-	.	23	ss	HL	-
857	3	M	4	19	-	-	-	-	-	.	33	ss	HH	-
858	1	M	1	49	L L	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
859	5	F	1	45	L L	1212	GG	TC	2 2	10 9	23	sl	LL	AG
860	2	M	4	31	L L	1212	-	-	-	.	33	ss	HL	-
861	1	F	1	44	L S	-	GG	TC	2 2	10 10	33	ss	HL	AA
862	2	M	4	37	L S	1212	-	-	-	.	33	ss	LL	-
863	1	M	4	28	-	1212	-	-	-	.	23	sl	HH	-
864	4	M	1	23	-	-	-	-	-	.	23	ss	HH	-
865	2	M	4	23	-	-	-	-	-	.	23	ss	HL	-
866	3	M	4	25	-	1212	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AG
867	3	F	4	22	S S	-	-	-	-	.	33	ss	HL	-
868	4	M	1	30	S S	1212	-	-	-	.	23	sl	HL	-
869	3	M	4	24	L L	1010	-	-	-	.	33	ss	HL	-
870	3	M	3	18	S S	-	GG	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
871	3	M	4	19	S S	-	-	-	-	.	33	ss	LL	-
872	2	F	4	30	L L	-	-	-	-	.	33	ss	HL	-

Tabela de dados dos pacientes do Estudo de Farmacogenética.

Identificação	Sexo	Idade (anos)	Etnia	Escolaridade	Dose Clomipramina	Porcentagem de redução dos SOC	Resposta Terapêutica	SLC6A4		HTR1B	HTR2A		Dat			COMT	NET
								5HTTLPR (n=41)	STin2 (n=41)	G861C (n=41)	T102C (n=41)	C516T (n=41)	UTR (n=41)	Intron 8 (n=41)	Intron 14 (n=41)	Val158Met (n=41)	G1287A (n=41)
1	1	32	1	2	100	52,7	2	LS	1212	GC	CC	2 2	11 10	33	ss	HL	GG
2	1	22	1	3	200	59,0	2	LS	1010	GG	CC	1 2	10 9	23	ss	HL	GG
3	2	34	1	2	262,5	45,1	1	LS	1012	GG	TC	1 2	9 9	33	ss	HH	GG
4	2	26	1	3	250	45,7	2	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	ll	HL	AG
5	1	20	1	2	250	59,2	1	LS	1010	GG	TT	1 2	9 9	22	ss	LL	AG
6	2	30	1	3	250	89,4	2	LS	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
7	1	21	4	3	150	75,0	2	SS	1212	GG	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
8	2	26	1	3	250	57,7	2	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	ss	HL	GG
9	2	25	1	2	250	43,3	1	LS	1012	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
10	2	31	1	3	225	100,0	2	LL	1012	GG	CC	2 2	10 9	33	sl	HL	AA
11	2	34	1	3	250	42,1	2	LS	1212	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG
12	1	34	1	1	225	62,5	1	SS	1212	GC	CC	2 2	10 10	23	sl	HL	AA
13	1	21	3	2	250	43,4	2	SS	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HL	GG
14	2	43	1	3	250	65,0	2	SS	1012	CC	TC	2 2	10 9	33	ss	HL	AG
15	2	25	1	3	250	43,3	2	LS	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HL	AA
16	2	39	1	2	250	50,0	1	LS	1012	CC	TC	1 2	10 9	33	ss	HL	AG
17	1	36	1	2	250	100,0	1	SS	1012	GC	CC	1 2	9 9	23	ss	HL	AG
18	2	28	1	2	150	45,1	2	LL	1010	GG	CC	2 2	9 9	23	ss	HH	GG
19	1	27	1	3	262,5	75,0	1	SS	1212	GG	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	GG
20	1	35	1	3	250	71,9	1	LL	1212	GC	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	GG
21	1	51	1	3	250	44,4	2	LL	1012	GG	CC	2 2	10 10	23	sl	HH	AG
22	1	49	1	2	250	41,6	2	LL	1012	GC	CC	2 2	11 10	23	ss	HL	GG
23	1	39	1	3	300	94,4	2	LS	1010	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	HL	GG
24	1	32	1	3	250	72,7	2	LL	1010	GC	CC	2 2	10 10	33	ss	HH	AG
25	2	52	1	3	250	52,1	1	SS	1212	GG	CC	2 2	10 9	33	ss	LL	GG
26	1	20	1	1	150	55,0	2	LL	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	sl	HL	GG
27	1	31	1	3	225	85,7	2	LS	1012	GC	TC	1 2	9 9	22	ss	LL	AG
28	1	47	1	3	250	36,0	2	LS	1212	GG	TC	1 2	9 9	22	ss	LL	AG
29	1	24	1	1	250	34,5	2	LS	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HH	GG
30	2	27	1	3	225	6,6	2	SS	1212	GC	TC	1 2	10 9	22	sl	LL	AG

31	1	28	4	1	250	20,83	1	LS	912	GG	TC	1 2	10 9	23	sl	LL	GG
32	2	26	1	3	250	30,0	1	LL	1012	GC	TC	1 2	10 9	23	ss	HH	GG
33	2	26	4	2	225	0	2	LS	1012	GC	TC	1 2	10 9	23	sl	HL	AG
34	2	28	1	1	150	34,4	1	LS	1012	GC	TC	1 2	9 9	23	ss	HH	GG
35	1	43	1	3	225	21,87	2	LL	1010	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HL	AG
36	1	29	1	3	250	38,9	2	LS	1212	GC	TC	1 2	10 8	23	ss	LL	AG
37	1	33	1	2	250	14,3	2	LS	1212	GG	TC	1 2	10 9	23	ss	HL	AG
38	2	40	1	2	250	25,9	2	LS	1212	GG	TC	1 2	10 10	33	ss	HL	GG
39	1	21	1	2	250	21,7	1	SS	1212	GC	TC	1 2	10 9	33	ss	HL	AG
40	2	30	1	2	150	23,7	2	LS	1012	GC	CC	2 2	10 9	23	ss	HH	AG
41	1	21	1	1	250	15,4	1	LL	1012	GC	TC	2 2	10 9	23	ss	HH	GG

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;67(1):53-62.

Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(11):1004-9.

Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen AS, Pauls, DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am. J. Med Genet* 1999;88:669-75.

Alsobrook JP 2nd, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet.* 2002;114(1):116-20

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th e.). Washington, DC: Author. 1994

Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet*. 1995;346(8970):281-2.

Azzam A, Mathews CA. Meta-Analysis of the Association between the Catecholamine-O-Methyl-Tranferase Gene and Obsessive-Compulsive Disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2003;123:64-69.

Baca-Garcia E, Vaquero-Lorenzo C, Diaz-Hernandez M, Rodriguez-Salgado B, Dolengevich-Segal H, Arrojo-Romero M, Botillo-Martin C, Ceverino A, Piqueras JF, Perez-Rodriguez MM, Saiz-Ruiz J. Association between obsessive-compulsive disorder and a variable number of tandem repeats polymorphism in intron 2 of the serotonin transporter gene. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Mar 30;31(2):416-20.

Bellivier F, Leroux M, Henry C, Rayah F, Rouillon F, Laplanche JL, Leboyer M. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*. 2002;334(1):17-20.

Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locateli G, Altemus M, Helis A, Li Q, et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol. Psychiatry* 1999,4:463-6.

Billett, EA.;Richter, MA; King, N; Heils, A; Lesch, KP; Kennedy, JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997;2:403-6.

Billett EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, Badri F, Sasaki T, Buchanan JA, Kennedy JL Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet.* 1998;8(3):163-9.

Black, D; Noyes, R; Goldstein, RB; Blum, N. A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992;49:362-8.

Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, Clasen LS, Sharp WS, Inoff-Germain G, Wavrant-De Vrieze F, Arcos-Burgos M, Straub RE, Hardy JA, Castellanos FX, Rapoport JL. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134(1):67-72.

Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling HM. Exclusion of the 5-HT1A serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tics, and obsessive-compulsive behavior. Am J Psychiatry. 1995;152(3):437-40, apud Wolff M, Alsobrook JP 2nd, Pauls DL. Genetic aspects of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2000;23(3):535-44.

Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernández S, De La Fuente JR, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2001a;4:269-72.

Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gómez A, De La Fuente JR, Nicolini H. Additional Evidence That Genetic Variation of MAO-A Gene Supports a Gender Subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2001b;105:279-82.

Camarena B, Aguilar A, Loyzaga C, Nicolini H. A family-based association study of the 5-HT-1Dß in obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2004;7:49-53.

Carey G., Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klien D.F., DRabkin J., editors. Anxiety: New research and changing concepts. New York: Raven Press; 1981.p.117-36. Apud Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen AS, Pauls, DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am. J. Med Genet* 1999;88:669-75.

Castillo JCR. Aspectos clínicos e genéticos de crianças e adolescentes com síndrome de Tourette. Tese (Doutoramento), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.

Catalano M, Sciuto G, Di Bella D, Novelli E, Nobile M, Bellodi L. Lack of association between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D3 receptor gene: some preliminary considerations. *Am J Med Genet.* 1994;54(3):253-5.

Cavallini, M.C.; Pasquale, L.; Bellodi, L.; Smeraldi, E. Complex Segregation Analysis of Obsessive Compulsive Disorder and Relate Disorders. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 1999;88:38-43.

Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 2000a;97(2-3):93-100.

Cavallini MC, Bertelli S, Chiapparino D, Riboldi S, Bellodi L. Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in 141 families of eating disorder probands, with and without obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet.* 2000b; 12;96(3):384-91.

Chabane N, Millet B, Delorme R, Lichtermann D, Mathieu F, Laplanche JL, Roy I, Mouren MC, Hankard R, Maier W, Launay JM, Leboyer M. Lack of evidence for association between serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and obsessive-compulsive disorder by case control and family association study in humans. *Neurosci Lett*. 2004;363(2):154-6.

Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, Rauch SL, O'Sullivan RL, Savage CR, Phillips K, Borgman A, Green-Leibovitz MI, Moore E, Park KS, Jenike MA. Tourette's disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different? *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(4):201-6.

Cordeiro Q, Vallada H. Lack of association between a polymorphism of the norepinephrine transporter gene and schizophrenia in a Brazilian sample] *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(4):278.

Cordeiro Q, Vallada H. Lack of association between the G681C polimorphism in the 5-HT1Dβ autoreceptor gene and schizophrenia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2B):380-2.

Coutinho AM, Oliveira G, Morgadinho T, Fesel C, Macedo TR, Bento C, Marques C, Ataide A, Miguel T, Borges L, Vicente AM. Variants of the serotonin transporter gene (SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism. *Mol Psychiatry*. 2004;9(3):264-71.

Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenber D, De La Fuente JR, Nicolini H. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci. Lett.* 1997, 231(1):1-4.

Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cardno AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley B, Scambler P, Asherson P, Mcguffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry.* 1996;153(2):268-70.

Delorme R, Krebs MO, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC, Maier W, Bourgeron T, Leboyer M. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuroreport.* 2004;15(4):699-702.

Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg HG. Association between serotonergic candidate genes and specific phenotypes of obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2006a;91(1):39-44.

Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006b;16(6):446-50.

Di Bella D, Catalano M, Cichon S, Nothen MM. Association study of a null mutation in the dopamine D4 receptor gene in Italian patients with obsessive-compulsive disorder, bipolar mood disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 1996;6(3):119-21.

Di Bella, D; Erzegovesi, S; Cavallini, MC; Bellodi, L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J* 2002a;2(3):176-81.

Di Bella D, Cavallini MC, Bellodi L. No association between obsessive-compulsive disorder and the 5-HT(1Dbeta) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2002b;159(10):1783-5.

Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AC, Miguel EC. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2006;40(6):487-93.

Duan S, Yin H, Chen W, Xing Q, chen Q, Guo T, Gao J, Li X, Gao R, Liu Z, Gu N, Feng G, He L. No association between the serotonin 1B receptor gene and schizophrenia in a case-control and family-based association study. *Neurosci Lett*. 2005;376(2):93-7.

Dudbridge F. Pedigree disequilibrium tests for multilocus haplotypes. Genet Epidemiol. 2003, 25:115-221.

Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998;351:1785-6.

Erdal ME, Tot S, Yazici K, Yazici A, Herken H, Erdem P, Derici E, Camdeviren H. Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2003;18(1):41-5.

Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Maier W, Korner J, Bondy B, Chen K, Shih JC, Knapp M, Propping P, Nothen MM. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet*. 1996;97(5):614-9.

Feng Y, Wigg KG, Makkar R, Ickowicz A, Pathare T, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, Schachar R, Barr CL. Sequence variation in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;139(1):1-6.

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *J Psychiatr Res.* 2003;37(2):127-33.

Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, Fuchs C, Zohar J, Lerer B, Buniak SF, Landa S, Poyurovsky M, Shapira B, Weizman R. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. Eur *Neuropsychopharmacol.* 2000;10(3):205-9.

Fyer AJ, Lipsitz JD, Mannuzza S, Aronowitz B, Chapman TF. A direct interview family study of obsessive-compulsive disorder. I. *Psychol Med.* 2005;35(11):1611-21.

Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet.* 1999;88(1):61-6.

Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry*. 1997;2(4):311-3.

Gonzalez, CH. Transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.,* 1999;21:SII 29-32.

Gonzalez CH. Estudo de Famílias no Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Medicina, 2003.

Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev. 2003*;25 Suppl 1:S55-61. Review.

Graeff, FG. Serotoninergic Systems. *Psychiatr Clin North Am* 1997, 20(4):723-39. Review.

Graeff FG. Aspectos neuroquímicos: o papel da serotonina no TOC. *Rev. Bras. Psiquiatr. Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(2):23-35.

Greenwood TA, Kelsoe JR. Promoter and intronic variants affect the transcriptional regulation of the human dopamine transporter gene. *Genomics.* 2003;82(5):511-20.

Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1995;52(1):53-60.

Guindalini CSC. O efeito da estratificação populacional e outras variáveis de confusão em estudos genéticos de associação: investigação de genes candidatos para a dependência de cocaína. Tese (Doutoramento), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.

Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, Craig I, O'gara C, Bubb VJ, Greenwood T, Kelsoe J, Asherson P, Murray RM, Castelo A, Quinn JP, Vallada H, Breen G. A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(12):4552-7. Epub 2006 Mar 14.

Hall D, Dhilla A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2003;73(2):370-6. Epub 2003 Jun 27

Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, Altemus M, Humphries J, Cassano G, Rotondo A, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry.* 1999;45(5):615-9.

Hanna GL, Fingerlin TE, Himle JA, Boehnke M. Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in families with pediatric probands. *Hum Hered.* 2005a;60(1):1-9. Epub 2005 Jul 27.

Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005b;134(1):13-9.

Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-4.

Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, Corfield VA, Stein DJ. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(2):93-8.

Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Stein DJ. Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res*. 2004;128(2):175-82.

Hounie AG, Brotto SA, Diniz J, Chacon PJ, Miguel EC. Transtorno obsessivo-compulsivo: possíveis subgrupos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(2):13-6.

Hudziak JJ, Van Beijsterveldt CE, Althoff RR, Stanger C, Rettew DC, Nelson EC, Todd RD, Bartels M, Boomsma DI. Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale: a cross-cultural twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(6):608-16.

Jenike MA. Clinical Practice. Obsessive-Compulsive Disorder. *N. Engl. J. Med*. 2004, 350(3):259-65.

Jonnal, AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am. J. of Med. Genet. (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:791-96.

Jönsson EG, Nothen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Bunzel R, Propping P, Sedvall GC. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Psychiatry Res*. 1998;79(1):1-9.

Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv* 2003;54(8):1111-18.

Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(9):4572-5.

Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos JA. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45(9):1178-89.

Keuneman RJ, Pokos V, Weerasundera R, Castle DJ. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:336-43.

Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Du Toit PL, Van Kradenberg J,

Weyers JB, Potgieter A, Marais V, Emsley RA, Knowles JA, Corfield VA, Brink PA, Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder and the promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene (SLC6A4): a negative association study in the Afrikaner population. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000;(4):327-31.

Koran LM, Pallanti S, Quercioli L. Sumatriptan, 5-HT(1D) receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11(2):169-72.

Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, Hirose T, Nanko S. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry.* 1997a;2(6):457-62.

Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison KJ, Ball D, Arranz MJ, Murray RM, Collier DA. No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry*. 1997b;42(4):282-5.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154(7):911-7.

Lee YJ, Hohoff C, Domschke K, Sand P, Kuhlenbaumer G, Schirmacher A, Freitag CM, Meyer J, Stober G, Franke P, Nothen MM, Fritze J, Fimmers R, Garritsen HS, Stogbauer F, Deckert J. Norepinephrine transporter (NET) promoter and 5'-UTR polymorphisms: association analysis in panic disorder. *Neurosci Lett*. 2005;377(1):40-3. Epub 2004 Dec 15.

Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-12.

Leonard HL, Swedo SE, Garvey M, Beer D, Perlmutter S, Lougee L, Karitani M, Dubbert B. Postinfectious and other forms of obsessive-compulsive disorder. Child *Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8(3):497-511. Review

Lesch KP, Meyer J, Glatz K, Flugge G, Hinney A, Hebebrand J, Klauck SM, Poustka A, Poustka F, Bengel D, Mossner R, Riederer P, Heils A. The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. Rapid communication. *J Neural Transm*. 1997;104(11-12):1259-66.

Lewis A. Problems of obsessional illness. Proc Royal Soc Med 1936;29:325-36 apud Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry*. 1967;113(497):405-13.

Lipsitz JD, Mannuzza S, Chapman TF, Foa EB, Franklin ME, Goodwin RD, Fyer AJ. A direct interview family study of obsessive-compulsive disorder. II.

Contribution of proband informant information. *Psychol Med*. 2005;35(11):1623-31.

Lochner C, Hemmings SM, Kinnear CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, Niehaus DJ, Stein DJ. Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14(2):105-13.

Massat I, Souery D, Lipp O, Blairy S, Papadimitriou G, Dikeos D, Ackenheil M, Fuchshuber S, Hilger C, Kaneva R, Milanova V, Verheyen G, Raeymaekers P, Staner L, Oruc L, Jakovljevic M, Serretti A, Macciardi F, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. A European multicenter association study of HTR2A receptor polymorphism in bipolar affective disorder. *Am J Med Genet.* 2000;96(2):136-40.

McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double blind placebo controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-8.

McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol. Psychiatry* 1998;3:279-73.

McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 2000 Aug;57(8):794-801.

MacKenzie A, Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(26):15251-5.

Mckeon P, Murray R. Familial Aspects of Obsessive-Compulsive Neurosis. *Br J Psychiatry.* 1987;151:528-34.

Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EG, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav.* 2004;3(2):75-9.

Messas G.P. Análise do papel do polimorfismo Bal I (Ser9Gly) do gene do receptor dopaminérgico subtipo 3 (DRD3) na dependência de cocaína. Tese (Doutorado). *Universidade de São Paulo*, São Paulo, 2001.

Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol*. 2001;85:43-55.

Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. Obsessive-compulsive disorder

phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2005;10(3):258-75. Review.

Miguita K, Cordeiro Q, Shavitt RG, Miguel EC, Vallada H. Association study between the 1287 A/G exonic polymorphism of the norepinephrine transporter (NET) gene and obsessive-compulsive disorder in a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):158-9. Epub 2006 Jun 26.

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988;16(3):1215.

Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, Bourdel MC, Mouren-Simeoni MC, Rouillon F, Loo H, Krebs MO. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;116(1):55-9.

Mills S, Langley K, Van den Bree M, Street E, Turic D, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. No evidence of association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2004;4:15.

Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL. Is the 5-HT(1Dbeta) receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1160-1.

Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, Mcbride J, Macciardi F, Kennedy JL. 5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):805-9.

Murad I, Kremer I, Dobrusin M, Muhaheed M, Bannoura I, Muller DJ, Schulze TG, Reshef A, Blanaru M, Gathas S, Tsenter V, Rietschel M, Belmaker RH, Maier W, Ebstein RP. A family-based study of the Cys23Ser 5HT2C serotonin receptor polymorphism in schizophrenia. *Am J Med Genet.* 2001;105(3):236-8

Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry.* 2000;5(1):32-8.

Neel JL, Stevens VM, Stewart JE. Obsessive-compulsive disorder: identification, neurobiology, and treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2002 Feb;102(2):81-6. Review.

Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000a;57(4):358-63.

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, Hoehn-Saric R, Cullen B, Grados M, Beaty TH, Shugart YY. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet.* 2000b;67(6):1611-6.

Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results, *Ursus Med* 1991;1:25-8.

Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, Weissbecker K, de la Fuente JR, Sidenberg D. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 1996;1(6):461-5.

Niehaus DJ, Kinnear CJ, Corfield VA, du Toit PL, van Kradenburg J, Moolman-Smook JC, Weyers JB, Potgieter A, Seedat S, Emsley RA, Knowles JA, Brink PA, Stein DJ. Association between a catechol-o-methyltransferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord*. 2001;65(1):61-5.

Novelli E, Nobile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M. A molecular investigation suggests no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor. *Neuropsychobiology*. 1994;29(2):61-3.

Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999;23(1):55-65.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

Ott J. Utility Programs for Analysis of Genetic Linkage. 1988.

Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(12):1180-2.

Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15(4):759-66. Review.

Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1995;152(1):76-84.

Pauls DL, Alsobrook JP 2nd. The inheritance of obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1999;8(3):481-96, viii. Review.

Phelps NJ, Cates ME. The role of venlafaxine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Ann Pharmacother. 2005;39(1):136-40. Epub 2004 Dec 7.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2003;8(1):98-102.

Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of OCD. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 Suppl:10-3; discussion 14. Review.

Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1986;143(3):317-22.

Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(4):677-82.

Reddy PS, Reddy YC, Srinath S, Khanna S, Sheshadri SP. A family study of juvenile obsessive-compsulive disorder. *Can J Psychiatry* 2001;46:346-51.

Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(5):766-72.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D, Miguel EC. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1899-903.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, Pauls DL. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 Jul 5;136(1):92-7

Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry*. 1967;113(497):405-13.

Rudin E. Ein beitrag zür frage der zwangskrankeit, insobesondere ihrere hereditären beziehungen. Arch Psychiatr Nervenkr 1953;191:14-54 apud Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry*. 1967;113(497):405-13.

Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Kaminski R, Smolka M, Rommelschpacher H, Wernicke C, Tymicz A, Schmidt LG. Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to alcohol dependence. *Psychiatry Res*. 2002;111(2-3):229-33.

Sand PG, Mori T, Godau C, Stober G, Flachenecker P, Franke P, Nothen MM, Fritze J, Maier W, Lesch KP, Riederer P, Beckmann H, Deckert J. Norepinephrine transporter gene (NET) variants in patients with panic disorder. *Neurosci Lett*. 2002;333(1):41-4.

Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am J Med Genet.* 2000;96(6):721-4.

Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Smeraldi E. Serotonin receptor 2A, 2C, 1A genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res*. 2000;34(2):89-98.

Sham PC, Curtis D. Monte Carlos tests for associations between disease and alleles at highy polymorfhic loci. *Ann. Hum. Genet*. 1995b; 59: 97-105.

Shavitt RG. Fatores preditivos de resposta ao tratamento em pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo. Tese apresentada à Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Medicina, 2002.

Shavitt RG, Ferrão YA, Bravo MC, Belotto C, Lopes AJ, Miguel EC. Transtorno Obsessivo-Compulsivo Resistente: Conceito E Estratégias de tratamento. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(2):52-3.

Shavitt RG, Hounie AG, Rosario Campos MC, Miguel EC Tourette's Syndrome. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):471-86. Review.

Sitte HH, Farhan H, Javitch JA. Sodium-Dependent Neurotransmitter Transporters: Oligomerization as a Determinant of Transporter Function and Trafficking. *Mol Interv*. 2004;4(1):38-47.

Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2002;360(9330):397-405. Review.

Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry. 1983;40(10):1085-9. Apud Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen AS, Pauls, DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am. J. Med Genet* 1999;88:669-75.

Torres AR, Lima MC. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2005;27(3):237-42.

Torres AR, Smaira SI. Quadro clínico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(2):6-9.

Tot S, Erdal ME, Yazici K, Yazici AE, Metin O. T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):249-54.

Vaquero Lorenzo C, Baca-Garcia E, Diaz-Hernandez M, Botillo-Martin C, Perez-Rodriguez MM, Fernandez-Ramos C, Saiz-Gonzalez MD, Quintero-Gutierrez FJ, Saiz-Ruiz J, Fernandez Piqueras J, Gonzalez de Rivera JL, de Leon J. Association between the T102C polymorphism of the serotonin-2A receptor gene and

schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):1136-8. Epub 2006 Jun 8.

Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(1):85-102.

Vandenbergh 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;14(4):1104-6.

Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, Gorg T, Herpertz-Dahlmann B, Schulz E, Remschmidt H, Hebebrand J, Hinney A. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(10):1054-7.

Warren JT Jr, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. An MspI polymorphism in the hyman serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet*. 1993;2(3):338.

Weissbecker KA, Baxter L, Schwartz J, *et al*. Linkage analysis of obsessive-compulsive disorder. *Cytogenetic Cell Genetics*, 1989,51:1105, apud Wolff M, Alsobrook JP 2nd, Pauls DL. Genetic aspects of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2000;23(3):535-44.

Wigg KG, Takhar A, Ickowicz A, Tannock R, Kennedy JL, Pathare T, Malone M, Schachar R, Barr CL. Gene for the serotonin transporter and ADHD: no association with two functional polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141(6):566-70.

Williams HJ, Glaser B, Williams NM, Norton N, Zammit S, MacGregor S, Kirov GK, Owen MJ, O'Donovan MC. No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. *Am J Psychiatry.* 2005;162(9):1736-8.

Wolff M, Alsobrook JP 2nd, Pauls DL. Genetic aspects of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2000;23(3):535-44.

Zill P, Engel R, Baghai TC, Juckel G, Frodl T, Muller-Siecheneder F, Zwanzger P, Schule C, Minov C, Behrens S, Rupprecht R, Hegerl U, Moller HJ, Bondy B. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(4):489-93.

ERRATA

Legenda da Tabela de dados dos pacientes pertencentes ao estudo de Genes Candidatos

Sexo
1 = Masculino
2 = Feminino

Etnia
1 = branco
2 = negro
3 = amarelo
4 = pardo
5 = outros

Estado Civil
1 = casado
2 = solteiro
3 = amasiado
4 = viúvo
5 = divorciado

Escolaridade
1 = analfabeto
2 = 1º grau incompleto
3 = 1º grau completo
4 = 2º grau incompleto
5 = 2º grau completo
6 = 3º grau incompleto
7 = 3º grau completo
8 = pós-graduação

Início dos Sintomas obsessivo-compulsivos
1 = Precoce
2 = Tardio
3 = Intermediário

Comorbidade com Transtornos de Tiques
1 = Sim
2 = Não

Legenda da Tabela de dados dos controles pertencentes ao estudo de Genes Candidatos.

Sexo
1 = Masculino
2 = Feminino

Etnia
1 = branco
2 = negro
3 = amarelo
4 = pardo
5 = outros

Escolaridade
1 = analfabeto
2 = 1º a 4º série
3 = 5º a 8º série
4 = 2º grau
5 = 3º grau incompleto
6 = 3º grau completo

Legenda da Tabela de dados dos pacientes pertencentes ao estudo de Farmacogenética

Sexo
1 = Masculino
2 = Feminino

Etnia
1 = branco
2 = negro
3 = amarelo
4 = pardo
5 = outros

Estado Civil
1 = casado
2 = solteiro
3 = amasiado
4 = viúvo
5 = divorciado

Escolaridade
1 = analfabeto
2 = 1º grau incompleto
3 = 1º grau completo
4 = 2º grau incompleto
5 = 2º grau completo
6 = 3º grau incompleto
7 = 3º grau completo
8 = pós-graduação

Resposta Terapêutica
1 = respondedores
2 = não respondedores