

# ASPECTOS GENÉTICOS DA ESQUIZOFRENIA REVISÃO DE LITERATURA

## GENETIC ASPECTS OF SCHIZOPHRENIA A REVIEW OF LITERATURE

BÁRBARA LUIZA RANGEL<sup>1</sup>, ADRIANA DOS SANTOS<sup>2</sup>

1. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Graduada em Ciências Biológicas – Modalidade Médica, Mestre e Doutora em Ciências (Microbiologia), Especialista em Bioética, Pós-doutora em Parasitologia Molecular, Professora adjunta do Curso de Biomedicina da Universidade FUMEC – Belo Horizonte/MG:-

\* Faculdade de Ciências Humanas, Sociais e da Saúde da Universidade FUMEC. Rua Cobre, 200, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30.310-190. [asantos@fumec.br](mailto:asantos@fumec.br)

Recebido em 08/11/2013. Aceito para publicação em 18/11/2013

### RESUMO

A esquizofrenia é uma doença mental complexa. O risco para o desenvolvimento da doença é de 1% na população em geral e aumenta de acordo com o grau de parentesco. A etiologia da esquizofrenia ainda não está esclarecida e atualmente diversas pesquisas estão focadas nesta área. O objetivo desta revisão é identificar os genes que podem estar relacionados à esquizofrenia. Foram utilizados 12 artigos como amostra. Percebeu-se que o sistema dopaminérgico foi o mais estudado. Apenas 3 estudos relataram associação dos genes com a esquizofrenia. Apesar disso todos os resultados contribuem para uma maior compreensão da doença e para estudos posteriores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esquizofrenia, genética, gene.

### ABSTRACT

Schizophrenia is a complex mental disease. The risk for the development of the disease is 1% in the general population and increases with the degree of relatedness. The etiology of schizophrenia is still unclear and currently many researches are focused in this area. The aim of this review is to identify genes that maybe related to schizophrenia. We used 12 articles as a sample. It was noticed that the dopaminergic system has been the most studied. Only three studies reported an association of genes with schizophrenia. Nevertheless all results contribute to a greater understanding of the disease and for further studies.  
*Schizophrenia, genetic, gene.*

**KEYWORDS** Schizophrenia, genetic, gene

### 1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental de evolução crônica e que acomete pessoas de todas as classes sociais. É abordada como uma doença única, mas inclui um grupo de transtornos com etiologias variadas e apresenta

pacientes com apresentação clínica, resposta ao tratamento e desenvolvimento da doença distintos<sup>1</sup>.

O indivíduo apresenta delírios, perda de contato com a realidade, ilusões e alucinações. O comportamento é claramente alterado podendo variar entre os afetados. O esquizofrênico pode manifestar dois tipos de sintomas, os sintomas positivos como ideias de perseguição, achar que tem poderes paranormais e comportamento desorganizado, e sintomas negativos como falta de interesse, isolamento social e pobreza da fala<sup>1</sup>.

De acordo com Gottesman (1991) apud Vallada & Samaia (2000)<sup>2</sup> o risco para o desenvolvimento da esquizofrenia na população em geral é de 1%, sendo que para parentes de primeiro grau de esquizofrênicos como pai, mãe, irmãos e filhos o risco é 10 vezes maior em relação a indivíduos que não tem parentes esquizofrênicos.

Gêmeos monozigóticos (geneticamente iguais) apresentam risco de 50% de desenvolverem a doença e gêmeos dizigóticos (metade dos genes em comum) apresentam 15%. Essas pesquisas evidenciam a existência de fatores genéticos na etiologia da doença e de fatores ambientais, já que, teoricamente, se fossem apenas genéticos, gêmeos monozigóticos teriam 100% de risco, pois são geneticamente iguais<sup>2</sup>.

A etiologia da esquizofrenia ainda não está esclarecida e vários estudos foram e estão sendo realizados atualmente nesta área. Já se sabe que a esquizofrenia é uma doença multifatorial porque além de envolver fatores genéticos, como genes de susceptibilidade para a doença, também está relacionada a fatores ambientais, tais como viroses, complicações na gravidez e privação nutricional pré-natal<sup>2</sup>.

Estudos relatam que existem vários genes causadores da doença e eles agem de forma aditiva aumentando o

risco de desenvolver esquizofrenia<sup>3</sup>. Assim, para que haja o desenvolvimento da doença tem que ocorrer várias alterações pequenas nos genes, junto com alterações na transcrição e tradução de genes e proteínas, associada a fatores ambientais. Apenas um desses fatores não é suficiente para desenvolver a doença<sup>4</sup>.

A Organização Mundial de Saúde tem previsões de que até 2030, 4 em cada 10 pessoas que se afastarão do trabalho o farão por desordem psiquiátrica. A doença mental acomete um número maior de pessoas a cada ano e apesar de várias descobertas e progressos nas pesquisas a patogênese da esquizofrenia ainda não foi bem resolvida<sup>5</sup>. Atualmente existem algumas hipóteses que buscam explicar a etiologia da esquizofrenia.

### **Hipótese dopaminérgica**

A hipótese dopaminérgica é o modelo mais aceito para explicar a esquizofrenia e também o mais estudado. Essa hipótese é sustentada pelos bons resultados apresentados pelo uso de fármacos antipsicóticos, que antagonizam os receptores dopaminérgicos tipo D<sub>2</sub>. Também pela relação entre o uso de agentes que induzem a liberação de dopamina, como a anfetamina, e o aparecimento de quadros psicóticos. Então de acordo com essa hipótese a esquizofrenia seria resultado do excesso de dopamina. Todavia, essa hipótese ficou abalada quando novos estudos indicaram que certo nível de bloqueio dos receptores é necessário, mas não suficiente para garantir resposta clínica porque mesmo com o bloqueio, muitos pacientes não apresentaram respostas clínicas. Drogas mais eficazes como Clozapina e Quetiapina bloqueiam um número menor de receptores, sugerindo que outros sistemas neuronais estejam envolvidos do desenvolvimento da doença<sup>6</sup>.

### **Hipótese glutamatérgica**

O glutamato é um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e a hipótese se baseia no envolvimento dos receptores do glutamato, os NMDA, com os efeitos psicóticos do PCP (fenciclidina) que é um antagonista do glutamato. Desta forma os pesquisadores concluíram que a hipofunção dos receptores NMDA estaria envolvida no desenvolvimento da esquizofrenia<sup>6</sup>.

As vias envolvidas no modelo NMDA estão interligadas com as vias do modelo dopaminérgico, porque os dois sistemas têm grande ligação no SNC, e assim alterações no funcionamento de um neurotransmissor pode resultar em alterações em outras vias<sup>6</sup>.

### **Hipótese do desenvolvimento neural**

Com o avanço das técnicas de imagem os pesquisadores conseguiram relatar que existe uma perda de volume cerebral nos portadores da doença, e que esta perda pode ser resultado da densidade reduzida de axônios, dendritos e sinapses que medeiam funções associativas

no cérebro<sup>1</sup>. Outras anormalidades como aumento no tamanho ventricular, alterações no córtex pré-frontal e hipocampo, decréscimo no número de neurônios em algumas áreas do cérebro e diminuição no número de interneurônios são também relatadas. Assim alguns autores consideram a esquizofrenia como uma doença de neurodesenvolvimento com neurodegeneração<sup>1,5</sup>.

### **Hipótese de desenvolvimento da esquizofrenia durante a gravidez**

Existe a associação entre eventos ocorridos durante o desenvolvimento cerebral do feto e a esquizofrenia. A exposição pré natal a viroses é um destes eventos sendo alvo de investigações que tentam associar a infecção por vírus e o desenvolvimento da esquizofrenia. A possível explicação dessa associação são os efeitos causados por algum vírus neurotóxicos ou por um transtorno autoimune endógeno que pode gerar anticorpos direcionados para o cérebro, mas são teorias que precisam ser mais estudadas<sup>1,2</sup>.

Uma investigação durante a 2ª guerra mundial relatou que a privação nutricional durante a gravidez teve um efeito duas vezes maior de ocorrência de hospitalizações por esquizofrenia<sup>2</sup>.

### **Hipótese genética**

Os primeiros estudos direcionados ao componente genético da esquizofrenia surgiram pelas observações dos pesquisadores que perceberam a maior existência de casos de esquizofrenia em certas famílias<sup>7</sup>.

Estudos epidemiológicos com famílias de pacientes com esquizofrenia concluíram que a prevalência da doença era maior nessas famílias comparando com famílias controle. Com base nesses estudos confirmou se a existência de um componente genético importante para a esquizofrenia. No entanto observou se que o componente genético poderia não ser um fator suficiente para o desenvolvimento da doença, já que pessoas da mesma família vivem no mesmo ambiente, podendo esse ser o fator desencadeante da doença<sup>7</sup>.

A partir dessa teoria foram iniciados estudos com gêmeos monozigóticos, dizigóticos e filhos adotivos, para tentarem separar as causas genéticas das ambientais. Concluíram que a predisposição genética é um dos grandes determinantes no desencadeamento da esquizofrenia já que o risco de desenvolver a doença aumenta de acordo com o grau de parentesco. Também ressaltam a importância do componente ambiental pelo fato de que para gêmeos monozigóticos o risco de desenvolver a doença não é de 100% e sim de 50%<sup>7</sup>.

Após apresentada essa relação entre genética e esquizofrenia, estudos mais específicos vêm sendo realizados para identificar esses genes ou possíveis marcadores genéticos. O tipo de investigação molecular mais utilizado é o estudo de associação, onde o pesquisador

verifica se a frequência de uma determinada variante gênica é diferente entre afetados e não afetados. O objetivo é verificar se existe associação entre a doença e o polimorfismo investigado. Identificam-se genes que apresentam efeitos discretos ou moderados no desenvolvimento da doença<sup>7</sup>.

Avanços nas técnicas de biologia molecular têm proporcionado estudos para identificar precisamente esses genes de susceptibilidade<sup>4</sup>. Metodologias como transcriptomas, proteomas, microarranjos de cDNA, reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) e hibridização vem sendo amplamente utilizadas<sup>4,8</sup>.

As novas tecnologias permitiram a confirmação do envolvimento dos genes com o metabolismo dos oligodendrócitos. No qual foi relatada a expressão reduzida de múltiplos genes de oligodendrócitos e/ou mielina em regiões cerebrais distintas resultando em comprometimento da integridade neural. Outros estudos associaram alterações nos genes e na expressão de proteínas à desordens de plasticidade sináptica e ao metabolismo energético de glicose. Fundamentando esses achados aos déficits de volume em circuitos neuronais, o que resulta nos déficits cognitivos e nos sintomas da esquizofrenia<sup>8</sup>.

Descobrir os genes envolvidos na esquizofrenia e suas alterações é um importante avanço na compreensão da doença e pode ajudar no desenvolvimento de novas formas de diagnósticos, confirmar ou contestar teorias já existentes além de possibilitar a produção de fármacos mais específicos. Atualmente o diagnóstico é baseado apenas na avaliação clínica com associação dos sintomas e estado mental do paciente.

De acordo com o exposto, esse trabalho tem como objetivo identificar na literatura especializada os genes que podem estar envolvidos na etiologia da esquizofrenia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados LILACS utilizando-se as palavras-chave: esquizofrenia, genética e gene, no período de 2000 a 2012. Também foram consultados livros de Psiquiatria que continham informações sobre a esquizofrenia. Foram selecionados apenas os artigos na versão completa que estavam disponíveis gratuitamente, que atendiam ao objetivo do estudo e que não eram artigos de revisão. A partir desta metodologia, foi possível selecionar uma população de 30 artigos sendo que 12 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na amostra selecionada, o sistema dopaminérgico ainda é o alvo da maioria das investigações moleculares. Em 6 das publicações selecionadas foram

estudados genes relacionados ao sistema dopaminérgico, dois relacionados ao sistema serotoninérgico, um ao sistema purinérgico, um ao gene do óxido nítrico, um ao gene da ApoE e um ao gene de uma proteína não especificada.

Quanto ao tipo de delineamento todos os artigos são estudos caso-controle. Sendo que 9 foram realizados na população brasileira, um na população mexicana, um na população colombiana e um não especificou a população. Dentre os estudos realizados na população brasileira, dois realizaram análise de trios (pais não afetados e filho com esquizofrenia) além do estudo caso-controle.

O gene do receptor dopaminérgico D3 foi investigado com o objetivo de se encontrar uma possível associação entre o polimorfismo serina-9-glicina e esquizofrenia. Essa associação se baseia em estudos genéticos no receptor D3 que relatam uma mudança nucleotídica da alanina pela guanina resultando em substituição de serina por glicina, o que poderia influenciar a inserção do receptor na membrana neuronal. No entanto, não foi observada associação entre o gene que codifica o receptor D3 e esquizofrenia<sup>9</sup>.

Em um estudo no gene do transportador de dopamina SLC6A3 em uma amostra brasileira não se encontrou diferenças significativas dos genótipos entre o grupo de portadores de esquizofrenia, o grupo controle e o grupo composto por trios (pais não afetados e filho afetado). O transportador de dopamina exerce importante função regulando os níveis de dopamina, atuando na recaptação de dopamina sináptica de volta para os neurônios<sup>10</sup>.

Outro estudo mais recente foi realizado nesse mesmo gene do transportador de dopamina SLC6A3, mas apesar de ser no mesmo gene, foi o primeiro a investigar o polimorfismo A1343G como fator de risco para esquizofrenia. O gene SLC6A3 é encontrado no cromossomo 5 e neste estudo caso controle os resultados evidenciaram associação entre o polimorfismo SLC6A3 A1343G e esquizofrenia<sup>11</sup>.

O gene que codifica outro receptor dopaminérgico, o receptor D2 (DRD2) também foi investigado. O DRD2 atua como autorreceptor em corpos celulares dopaminérgicos e como receptor pós-sináptico. Ele está localizado no cromossomo 11. Nesta investigação foi encontrado um aumento da frequência do alelo -141C ins em pacientes com esquizofrenia, o que de acordo com os pesquisadores pode contribuir para elevação do DRD2. Este achado apoia a hipótese dopaminérgica, indicando que a presença do alelo -141C ins pode estar associado com a hiperatividade da dopamina<sup>12</sup>.

Um estudo pioneiro no Brasil investigou o papel de polimorfismos de quatro genes candidatos (DRD3, BDNF, 5HTT e DAT1) em 167 mulheres com o fim de estudar seus papéis como gene de susceptibilidade para psicoses funcionais. O genes investigados foram o gene do receptor de dopamina subtipo 3 (DRD3), o gene do

fator neurotrófico do cérebro (BNDF), o gene do transportador de serotonina (5HTT) e o gene do transportador de dopamina (DAT1). Um polimorfismo representativo de cada gene foi escolhido, mas não foi encontrada associação desses polimorfismos com a esquizofrenia<sup>13</sup>.

O gene OKSC12b foi relatado em estudos com gêmeos monozigóticos, como um gene que poderia codificar proteínas que protegem o gêmeo saudável contra a esquizofrenia. Essa teoria foi fundamentada no fato de que esse gene era expresso em linfócitos apenas do gêmeo saudável. Com base nesse relato um estudo caso controle foi realizado e esperava-se que a ausência de expressão desse gene poderia ser um marcador periférico da doença, mas os resultados não confirmaram essa diferença de expressão do gene<sup>14</sup>.

Evidências sugerem que o sistema serotoninérgico pode estar relacionado com o desenvolvimento da esquizofrenia. Essas evidências surgiram quando se foi observada relação entre o LSD e sintomas psicóticos<sup>15</sup>. A serotonina está envolvida em várias funções como sensorial, motora e cortical. A hipótese é baseada no fato de que o aumento de serotonina poderia estar envolvido com esquizofrenia. A partir desses achados os genes dos receptores de serotonina que controlam sua liberação nos neurônios foram investigados. O polimorfismo G681C localizado no gene do receptor 5HT1DB foi investigado como fator de risco, mas não foram encontradas evidências para associação entre esse polimorfismo e esquizofrenia<sup>15</sup>. O gene do receptor 5HT2A também foi investigado. Esse receptor é um dos principais alvos dos antipsicóticos atípicos e foi mapeado no cromossomo 13. O polimorfismo C516T que está no éxon do gene do receptor 5HT2A não apresentou associação alélica ou genotípica com a esquizofrenia<sup>16</sup>.

A atividade da adenosina foi associada com o desenvolvimento da esquizofrenia por modular a maioria dos neurotransmissores. A ativação do receptor A1R da adenosina diminui a excitabilidade neuronal, inibe a atividade sináptica e inibe a liberação de neurotransmissores como glutamato, dopamina e serotonina. Então foi sugerido que a redução de adenosina pode estar envolvida com a esquizofrenia. A enzima adenosina deaminase ADA atua na manutenção dos níveis de adenosina, catalisando sua deaminação em inosina. Com base nisso, o polimorfismo mais frequente de ADA que é causado por uma transição de G por A no nucleotídeo 22, resulta na substituição de asparagina por ácido aspártico leva a uma diminuição da atividade da enzima e assim interfere nos níveis de adenosina. No entanto, o estudo do gene da ADA relatou uma menor frequência do genótipo G/A em pacientes com esquizofrenia, sugerindo um número maior de amostras nas investigações<sup>17</sup>.

Um possível gene candidato para o desenvolvimento da esquizofrenia é o gene que codifica a enzima COMT, que atua no metabolismo da dopamina. O polimorfismo

rs165599 (A/G) está relacionado com a alteração da expressão do gene da COMT. O gene da COMT foi menos expresso quando o alelo G estava presente nele e também foi relacionado às diferentes características clínicas da esquizofrenia. Apesar desses indícios, não foram observadas diferenças significativas na distribuição das frequências alélicas e genotípicas entre os pacientes com esquizofrenia e o grupo controle<sup>18</sup>.

O gene da apolipoproteína E (ApoE) localizado na região cromossômica 19q13.2 foi alvo de estudos em diversas desordens neurodegenerativas. A ApoE é a principal lipoproteína expressa no cérebro, líquido e membranas mielínicas. É relatado que o alelo 4 da ApoE tem efeito no desenvolvimento da esquizofrenia, e confere um risco em uma idade precoce de início da doença. No entanto, os resultados não indicaram essa associação entre o gene da ApoE e esquizofrenia<sup>19</sup>.

O gene NOS1AP codifica a proteína adaptadora de óxido nítrico sintase neuronal 1 ou CAPON. Essa proteína está envolvida em vários processos fisiopatológicos que podem ter relação com a esquizofrenia. Está envolvido em várias formas de plasticidade neuronal, neurotoxicidade, liberação de neurotransmissores e está relacionado com a neurotransmissão do glutamato. Observou-se também aumento da expressão desse gene em amostras post mortem do córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia. No estudo encontrou-se relação entre os marcadores dentro do gene NOS1AP (rs4657181, rs945713, rs4592244, rs108000405, rs4145621) e a dimensão clínica da esquizofrenia. Foi concluído que o gene NOS1AP influencia a susceptibilidade e modifica as características clínicas da esquizofrenia<sup>20</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

A esquizofrenia é uma doença complexa e seu desenvolvimento envolve vários fatores e sistemas que ainda estão sendo estudados. Nesta revisão pode-se constatar que se trata de uma doença muito pesquisada tendo como principal alvo a busca pela elucidação da sua etiologia e desenvolvimento. Vários genes foram investigados e associados com a esquizofrenia, apesar de alguns estudos não confirmarem essa associação, ainda sim permitem avanços no conhecimento da doença, pois todos os resultados contribuem para uma maior compreensão dos aspectos envolvidos na esquizofrenia. O melhor recurso para tratar e controlar uma doença é o conhecimento que se detém a respeito dela.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- [2] Vallada Filho HP, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000. Disponível em:

- [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-4446200000500002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-4446200000500002&lng=en) <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-4446200000500002>. Acesso em 29 de Abril de 2013.
- [3] Chowdari KV, Nimgaonkar VL. Esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr. [serial on the Internet]. 1999. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44461999000600004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000600004&lng=en) <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44461999000600004>. Acesso em 29 de Abril de 2013.
- [4] Souza DM. Determinação do perfil de expressão gênica e proteômica em tecido cerebral de pacientes esquizofrênicos. [tese] Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2008.
- [5] Martins-de-Souza D, Oliveira BM. Estudos moleculares em esquizofrenia. Rev Psiquiatr Clín. [serial on the Internet]. 2013. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832013000100001&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832013000100001&lng=en) <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832013000100001>. Acesso em 01 de Maio de 2013.
- [6] Bressan RA, Pilowsky LS. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr. [serial on the Internet]. 2003. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462003000300011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000300011&lng=en) <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462003000300011>. Acesso em 01 de Maio de 2013.
- [7] Cordeiro Junior, Q. Estudo de associação entre genes do sistema dopaminérgico e esquizofrenia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-24102007-140537/>>.
- [8] Schmitt A, Reich-Erkelenz D, Gebicke-Härter P, Falkai P. Estudos transcriptômicos no contexto da conectividade perturbada em esquizofrenia. Rev Psiquiatr Clín. 2013. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832013000100003&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832013000100003&lng=en). Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [9] Cordeiro Júnior Q, Junqueira R, Vallada H. Estudo de associação entre o polimorfismo serina-9-glicina do receptor dopaminérgico D3 e esquizofrenia. Arq Neuro-Psiquiatr. 2001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2001000200013&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000200013&lng=en) <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2001000200013> Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [10] Cordeiro Junior Q, Talkowski M, Wood J, Ikenaga E, Vallada H. Lack of association between VNTR polymorphism of dopamine transporter gene (SLC6A3) and schizophrenia in a Brazilian sample. Arq Neuro-Psiquiatr. 2004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2004000600008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2004000600008&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [11] Cordeiro Junior Q, Siqueira-Roberto J, Vallada H. Association between the SLC6A3 A1343G polymorphism and schizophrenia. Arq Neuro-Psiquiatr. 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2010000500008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2010000500008&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [12] Cordeiro Junior Q, Siqueira-Roberto J, Zung S, Vallada H. Association between the DRD2-141C Insertion/Deletion polymorphism and schizophrenia. Arq Neuro-Psiquiatr. 2009 Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2009000200004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2009000200004&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [13] Krelling R, Cordeiro Junior Q, Miracca E, Gutt EK, Petresco S, Moreno RA, *et al.* Molecular genetic case-control women investigation from the first Brazilian high-risk study on functional psychosis. Rev Bras Psiquiatr. 2008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462008000400007&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000400007&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [14] Zumárraga M, Andía I, Dávila R, Miller JC, Friedhoff AJ. Expression in normals and in subjects with schizophrenia of a novel gene fragment originally isolated from monozygotic twins discordant for schizophrenia. Genet Mol Biol. 2004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-47572004000100004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572004000100004&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [15] Cordeiro Junior Q, Vallada H. Lack of association between the G681C polymorphism in the 5-HT1Dbeta autoreceptor gene and schizophrenia. Arq Neuro-Psiquiatr. 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2005000300002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000300002&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [16] Bertola V, Cordeiro Junior Q, Zung S, Miracca EC, Vallada H. Association analysis between the C516T polymorphism in the 5-HT2A receptor gene and schizophrenia. Arq Neuro-Psiquiatr. 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2007000100004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000100004&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [17] Dutra GP, Ottoni GL, Lara DR, Bogo MR. Lower frequency of the low activity adenosine deaminase allelic variant (ADA1\*2) in schizophrenic patients. Rev Bras Psiquiatr. 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462010000300011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000300011&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [18] Cordeiro Junior Q, Silva RT, Vallada H. Association study between the rs165599 catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. Arq Neuro-Psiquiatr. 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2012001200002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2012001200002&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [19] Tovilla-Zárate C; Camarena B, Apiquian R, Nicolini H. Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la apolipoproteína E y esquizofrenia / Association study and meta-analysis of the apolipoprotein gene and schizophrenia. Gac Med Mex. 2008; 144(2):79-83. 2008. Disponível em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2008/gm082a.pdf>> Acesso em 09 de Outubro de 2013.
- [20] García VJ, Valencia DAV, Páez VAL, Kremeyer B, Arbeláez MMP, Ruiz LA, *et al.* Asociación de esquizofrenia y sus dimensiones clínicas con el gen NOS1AP en población colombiana. rev.colomb.psiquiatr. 2012. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502012000200002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502012000200002&lng=en) Acesso em 09 de Outubro de 2013.

